

endo-club.ru

FOCUS

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

НАУЧНОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

Кардиоэндокринология



№2 / Том 1 / 2020



ОЗЕМПИК®

больше пациентов с СД 2 типа достигают целей терапии по сравнению с другими противодиабетическими препаратами*

Единый подход к достижению целей** для пациентов с СД 2 типа:



На **26%** снижает относительный риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском***1-2



До **79%** пациентов достигают снижения $HbA_{1c} < 7\%$ ³⁻¹⁰



До **66%** пациентов достигают клинически значимого снижения массы тела****3-10



СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа. Оземпик® не показан для лечения ожирения и снижения массы тела. Изменение массы тела было вторичной конечной точкой в клинических исследованиях.

*Снижение HbA_{1c} и массы тела по сравнению с другими противодиабетическими препаратами такими, как Янувия®, Баета® лонг, Трулисити®, Лантус®, Виктоза®, Инвокана®. **Оземпик® позволяет пациентам с СД 2 типа и высоким СС риском достичь целей терапии в снижении HbA_{1c} , массы тела и снижает относительный риск сердечно-сосудистых осложнений. ***По сравнению с плацебо. ****Клинически значимое снижение веса – снижение веса на >5% от исходного [Michael D. Jensen et al. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults. Circulation. 2014;129:S102-S138]

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Оземпик® доступна по ссылке [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30311-0](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c2a7e7ca-f35e-41bb-9713-46fac75fc4cf&т=, вход 12.10.2020. 2. Marso SP, Bain SC, Consoли A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375:1834-1844. (SUSTAIN 6). 3. Sorli C et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(4):251-260. (SUSTAIN 1). 4. Ahren B et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(5):341-354. (SUSTAIN 2). 5. Ahmann AJ et al. Diabetes Care. 2018;41(2):258-266. (SUSTAIN 3). 6. Aroda V et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(5):355-366. (SUSTAIN 4). 7. Helena W. Rodbard et al. Semaglutide Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes (SUSTAIN 5): A Randomized, Controlled Trial. 8. Pratley RE et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(4):275-286. (SUSTAIN 7). 9. Lingway I, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 8): a double-blind, phase 3b, randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2019. <a href=). 10. Capehorn M.S., et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0 mg vs once-daily liraglutide 1.2 mg as add-on to 1-3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). Diabetes Metab (2019), <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.101117>.

Регистрационный номер: ЛП-005726. **Торговое наименование:** Оземпик®. **Международное непатентованное наименование:** семаглутид. **Фармакотерапевтическая группа:** Гипогликемическое средство – аналог глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). **Код АТХ** A10BJ06. **Показания к применению.** Препарат Оземпик® показан для применения у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа на фоне диеты и физических упражнений для улучшения гликемического контроля в качестве: монотерапии; комбинированной терапии с другими пероральными гипогликемическими препаратами (ППГП) – метформином, метформином и производными сульфонилмочевины, метформином и/или тиазолидиндионом, у пациентов, не достигших адекватного гликемического контроля при проведении предшествующей терапии; комбинированной терапии с инсулином у пациентов, не достигших адекватного гликемического контроля на терапии препаратом Оземпик® и метформином. Препарат Оземпик® показан для снижения риска развития больших сердечно-сосудистых событий* у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском в качестве дополнения к стандартному лечению сердечно-сосудистых заболеваний (на основании анализа времени наступления первого большого сердечно-сосудистого события – см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Оценка влияния на ССС»). *большие сердечно-сосудистые события включают: смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркт миокарда без смертельного исхода, инсульт без смертельного исхода.

Противопоказания. Гиперчувствительность к семаглутиду или любому из вспомогательных веществ препарата; медуллярный рак щитовидной железы в анамнезе, в том числе в семейной; множественная эндокринная неоплазия (МЭН) 2 типа; сахарный диабет 1 типа (СД1); диабетический кетоацидоз. Противопоказано применение препарата Оземпик® у следующих групп пациентов и при следующих состояниях/заболеваниях в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности или ограниченном опыте применения: беременность и период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; печеночная недостаточность тяжелой степени; терминальная стадия почечной недостаточности (клиренс креатинина (КК) < 15 мл/мин); хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IV функционального класса (в соответствии с классификацией NYHA (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация)). **С осторожностью.** Препарат Оземпик® рекомендуется применять с осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью и у пациентов с наличием панкреатита в анамнезе (см. раздел «Особые указания»). **Применение в период беременности и грудного вскармливания.** Применение препарата Оземпик® в период беременности и в период грудного вскармливания противопоказано. **Способ применения и дозы.** Препарат Оземпик® применяют 1 раз в неделю в любое время, независимо от приема пищи. Препарат Оземпик® вводят п/к в живот, бедро или плечо. Препарат Оземпик® нельзя вводить внутривенно и внутримышечно. При необходимости день еженедельного введения можно менять при условии, что интервал времени между двумя инъекциями составляет не менее 3-х дней (> 72 часов). Начальная доза препарата Оземпик® составляет 0,25 мг 1 раз в неделю. После 4 недель применения дозу следует увеличить до 0,5 мг 1 раз в неделю. Для дальнейшего улучшения гликемического контроля после как минимум 4 недель применения дозы 0,5 мг 1 раз в неделю, дозу можно увеличить до 1 мг 1 раз в неделю. **Побочное действие.** Наиболее часто регистрируемые нежелательными реакциями во время КИ являлись нарушения со стороны ЖКТ, включая тошноту, диарею и рвоту.

Передозировка. В случае передозировки рекомендуется проведение соответствующей симптоматической терапии. **Особые указания.** **Острый панкреатит.** При применении агонистов рецепторов ГПП-1 наблюдались случаи развития острого панкреатита. **Форма выпуска.** Раствор для подкожного введения 1,34 мг/мл, шприц-ручка 0,25 мг/доза или 0,5 мг/доза №1; шприц-ручка 1 мг/доза №1. **Срок годности.** 3 года. **Условия отпуска.** По рецепту. Для более полной информации см. инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения, за полной информацией обращайтесь к инструкции лекарственного препарата Оземпик®.

RU200ZM00038



ООО «Ново Нордиск»
Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 15, оф. 41
Тел. +7 (495) 956-11-32, факс +7 (495) 956-50-13
www.novonordisk.ru · www.novonordisk.com

1 РАЗ В НЕДЕЛЮ
OZEMPIC®
ОЗЕМПИК® | СЕМАГЛУТИД

Слово главного редактора

Уважаемые коллеги!



Предлагаем вашему вниманию очередной номер журнала «FOCUS Эндокринология», посвященный кардиоэндокринологии – новому междисциплинарному направлению, получившему бурное развитие за последние годы. Хорошо известно, что эндокринная система играет важную роль в регуляции работы сердечно-сосудистой системы, а современные международные исследования убедительно демонстрируют многочисленные механизмы, связывающие между собой нарушения гормональной регуляции и сердечно-сосудистую патологию. Сегодня алгоритмы ведения эндокринных больных становятся все более ориентированными на предотвращение развития или замедление скорости прогрессии сердечно-сосудистых заболеваний. Мы наблюдаем, как многочисленные лекарственные препараты, первоначально разработанные для ведения эндокринных больных, демонстрируют новые клинические эф-

фекты и начинают активно применяться для лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Ожирение, заместительная гормональная терапия, тиреоидная патология, сахарный диабет и др. тесно взаимосвязаны с риском развития атеросклеротических заболеваний, сердечной недостаточностью, нарушениями сердечного ритма и требуют мультидисциплинарного обсуждения. Именно это мы и реализуем на страницах журнала.

В данном выпуске мы обсудим особенности развития атеросклеротических процессов и механизмы формирования хронической сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом. Будут представлены новые данные по диагностике и лечению хронической болезни почек, особенности артериальной гипертензии применительно к кардиометаболическому синдрому. Поделимся клиническими наблюдениями развития заболеваний щитовидной железы, новыми генетическими маркерами тиреоидной патологии и многое другое. Новые данные по междисциплинарным аспектам ведения кардиологических заболеваний наверняка будут интересны и полезны практикующим врачам, а также будут способствовать улучшению результатов лечения таких пациентов.

*Главный редактор журнала
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой эндокринологии
лечебного факультета РНИМУ имени Н.И. Пирогова*

Т.Ю. Демидова

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Демидова Татьяна Юльевна, д-р мед. наук, проф.,
ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

Советник по управлению и развитию:

Т.Л. Скоробогат

Менеджер по работе с ключевыми клиентами:

Н.А. Зуева, nelly@con-med.ru

Директор по рекламе:

Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе:

Направления «Кардиология», «Эндокринология», «Онкология»

Т.А. Романовская

Направления «Неврология», «Ревматология», «Гинекология»

С.Ю. Шулгина

Телефон по вопросам рекламы: +7 (495) 926-29-83

Адрес типографии:

125130, г. Москва, ул. Клары Цеткин, д. 28, стр. 2, пом. 6

Периодичность: 4 номера в год

Общий тираж: 10 тыс. экз.

Журнал распространяется бесплатно.

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере
связи, информационных технологий и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор).

Рег. номер: ПИ №ФС77-78860 от 04.08.2020.

Учредители: ИП Скоробогат Т.Л., ИП Демидова Т.Ю.

Издатель: ООО «ММА «МедиаМедика»

Адрес издателя: 115054, Москва, Жуков проезд, 19

Почтовый адрес издателя: 127055, Москва, а/я 37

E-mail: media@con-med.ru

Сайт: endo-club.ru

Авторы, присылающие статьи для публикаций,
должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов
и публичным авторским договором.

Информация на сайте con-med.ru

Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных материалов.

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением редакции журнала.

Полное или частичное воспроизведение материалов,
опубликованных в журнале, допускается только с письменного
разрешения редакции.

Научное производственно-практическое издание
для профессионалов в области здравоохранения.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение
данного производственно-практического издания допускаются
без размещения знака информационной продукции.

Все права защищены. 2020 г.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Аметов Александр Сергеевич, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО «Российская
медицинская академия непрерывного профессионального образования» (Москва,
Россия)

Анциферов Михаил Борисович, д-р мед. наук, проф., ГБУЗ

«Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения г. Москвы»
(Москва, Россия)

Бардымова Татьяна Прокопьевна, д-р мед. наук, проф., Иркутская
государственная медицинская академия последиplomного образования – филиал
ФГБОУ ДПО РМАНПО (Иркутск, Россия)

Воевода Михаил Иванович, чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «Научно-
исследовательский институт терапии и профилактической медицины» СО РАМН
(Новосибирск, Россия)

Волкова Анна Ральфовна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова» (Санкт Петербург, Россия)

Волкова Наталья Ивановна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Ростовский
государственный медицинский университет» (Ростов-на-Дону, Россия)

Вагапова Гульнара Рифатовна, д-р мед. наук, проф., Казанская государственная
медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО (Казань, Россия)

Воробьев Сергей Владиславович, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Ростовский
государственный медицинский университет»
(Ростов-на-Дону, Россия)

Галстян Гагик Радикович, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
(Москва, Россия)

Карпов Юрий Александрович, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «Российский
кардиологический научно-производственный комплекс» (Москва, Россия)

Киселева Татьяна Петровна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Уральский
государственный медицинский университет» (Екатеринбург, Россия)

Кисляк Оксана Андреевна, д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Российский
национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
(Москва, Россия)

Куницина Марина Алексеевна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Саратовский
государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» (Саратов,
Россия)

Моругова Татьяна Вячеславовна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Башкирский
государственный медицинский университет» (Уфа, Россия)

Мацкеллишвили Симон Теймуразович, чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф.,
ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова» (Москва, Россия)

Никитин Игорь Геннадьевич, д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Российский
национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова», НМИЦ «Лечебно-реабилитационный центр»
(Москва, Россия)

Ойоткинова Ольга Шонкоровна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО
«МГУ им. М.В. Ломоносова», ФГАОУ ВО «Российский национальный
исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
(Москва, Россия)

Остроумова Ольга Дмитриевна, д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНМУ
им. Н.И. Пирогова», ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

Руяткина Людмила Александровна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО
«Новосибирский государственный медицинский университет»
(Новосибирск, Россия)

Суплотова Людмила Александровна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО
«Тюменский ГМУ» (Тюмень, Россия)

Стронгин Леонид Григорьевич, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Приволжский
исследовательский медицинский университет» (Нижний Новгород, Россия)

Шамхалова Минара Шамхаловна, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский центр эндокринологии» (Москва, Россия)

Шестакова Марина Владимировна, акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГБУ
«Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» (Москва,
Россия)

CHIEF EDITOR

Tatiana Yu. Demidova, D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

The journal is registered with the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor)

Founders: IP Skorobogat T.L., IP Demidova T.Yu.

Publisher: MMA «MediaMedika»

Postal address: p.o. box 37, Moscow, 127055, Russian Federation

E-mail: media@con-med.ru

Web-site: endo-club.ru

Printing house: 125130, Moscow, Clare Cetkin, 28/2, 6

Publication Frequency: Quarterly

Subscription: The journal content is free

Authors submitting papers for publication must be familiar with the instructions for authors and the public license agreement.

Please check the con-med.ru website for details

Editors do not bear any responsibility for the content of advertisements.

The views expressed in the papers are those of the authors and do not necessarily reflect the views of the editors.

No part of the published materials may be copied or reproduced without the prior written consent of the editors.

Scientific and practical journal for healthcare specialists. According to the guidelines by Roskomnadzor, this scientific and practical journal may be issued and distributed as an unmarked information product.

All rights reserved. 2020.

EDITORIAL BOARD

Alexander S. Ametov, D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Mikhail B. Antsiferov, D. Sci. (Med.), Prof., Endocrinological Dispensary of DZ of the city of Moscow (Moscow, Russia)

Tatiana P. Bardymova, D. Sci. (Med.), Prof., Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Irkutsk, Russia)

Mikhail I. Voevoda, Corr. Memb. RAS, D. Sci. (Med.), Prof., Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russia)

Anna R. Volkova, D. Sci. (Med.), Prof., First Pavlov State Medical University (St. Petersburg, Russia)

Natalia I. Volkova, D. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)

Gulnara R. Vagapova, D. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical Academy (Kazan, Russia)

Sergey V. Vorobyev, D. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)

Gagik R. Galstyan, D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Endocrinology Center (Moscow, Russia)

Yury A. Karpov, D. Sci. (Med.), Prof., Russian Cardiological Research Center, Ministry of Health, Moscow

Tatiana P. Kiseleva, D. Sci. (Med.), Prof., Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia)

Oksana A. Kislyak, D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Marina A. Kunitsina, D. Sci. (Med.), Prof., Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky (Saratov, Russia)

Tatiana V. Morugova, D. Sci. (Med.), Prof., Bashkir State Medical University (Ufa, Russia)

Simon T. Matskeplishvili, Corr. Memb. RAS, D. Sci. (Med.), Prof., Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia)

Igor G. Nikitin, D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University, National Medical Research Treatment and Rehabilitation Center (Moscow, Russia)

Olga Sh. Oinotkinova, D. Sci. (Med.), Prof., Lomonosov Moscow State University Medical Center, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Olga D. Ostroumova, D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Lyudmila A. Ruyatkina, D. Sci. (Med.), Prof., Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk, Russia)

Lyudmila A. Suplotova, D. Sci. (Med.), Prof., Tyumen State Medical University (Tyumen, Russia)

Leonid G. Strongin, D. Sci. (Med.), Prof., Privolzhsky Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia)

Minara Sh. Shamkhalova, D. Sci. (Med.), Full Prof., Endocrinology Research Centre (Moscow, Russia)

Marina V. Shestakova, Acad. RAS, D. Sci. (Med.), Full Prof., Endocrinology Research Centre (Moscow, Russia)

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОР

Особенности развития и профилактики атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом

Т.Ю. Демидова, С.Г. Зенина

8

ОБЗОР

Нежелательная встреча с непредсказуемыми последствиями: сердечная недостаточность и сахарный диабет

В.Н. Ларина

15

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Прием амиодарона как причина синдрома тиреотоксикоза: современное состояние проблемы и клинический случай

Н.И. Волкова, И.Ю. Давиденко, Л.А. Ганенко, А.Н. Чернова, Г.Р. Гизатуллина

22

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Соматические мутации в «горячих точках» генов *BRAF*, *KRAS*, *NRAS*, *EIF1AX* и *TERT* при новообразованиях щитовидной железы

В.А. Качко

26

ОБЗОР

Хроническая болезнь почек у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: принципы диагностики и лечения

Т.Ю. Демидова, К.Г. Лобанова

34

ОБЗОР

Артериальная гипертензия у больных с кардиометаболическим синдромом

Е.В. Резник

44

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Эффективность различных режимов заместительной инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

А.Р. Волкова, В.С. Мозгунова, Г.В. Семикова, А.В. Лискер

60

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Коррекция факторов риска развития сахарного диабета 2-го типа на фоне снижения массы тела: обзор и клинический случай

Т.Ю. Демидова, К.Г. Лобанова, В.В. Титова, К.С. Долгова

65

CONTENTS

REVIEW

The development and prevention of the atherosclerotic cardiovascular diseases in patients with diabetes mellitus

Tatiana Y. Demidova, Svetlana G. Zenina

8

REVIEW

An unwelcome meeting with unpredictable consequences: heart failure and diabetes mellitus

Vera N. Larina

15

CLINICAL CASE

Amiodarone administration as a cause of thyrotoxicosis syndrome: clinical case

Natalya I. Volkova, Ilya Yu. Davidenko, Lilia A. Ganenko, Anastasya N. Chernova,
Gulnara R. Gizatullina

22

ORIGINAL ARTICLE

Somatic mutations in the "hot spots" of the *BRAF*, *KRAS*, *NRAS*, *EIF1AX* and *TERT* genes in thyroid neoplasms

Vera A. Kachko

26

REVIEW

Chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes: principles of diagnosis and treatment

Tatiana Y. Demidova, Kristina G. Lobanova

34

REVIEW

Arterial hypertension in cardiometabolic syndrome patients

Elena V. Reznik

44

ORIGINAL ARTICLE

Effectiveness of various modes of insulin replacement therapy in patients with type 2 diabetes

Anna R. Volkova, Valentina S. Mozgunova, Galina V. Semikova, Anna V. Lisker

60

CLINICAL CASE

Type 2 diabetes mellitus risk management amidst weight loss: review and clinical case

Tatiana Yu. Demidova, Kristina G. Lobanova, Viktoria V. Titova, Kristina S. Dolgova

65

Особенности развития и профилактики атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом

Т.Ю. Демидова, С.Г. Зенина

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
t.y.demidova@gmail.com

Аннотация

Сахарный диабет не только часто встречается у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, но и увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений в будущем. Долгое время связующим звеном между диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями считалась гипергликемия. Однако сахарный диабет – это сложное и многофакторное заболевание, которое также сопровождается инсулинорезистентностью, эндотелиальной дисфункцией, гиперкоагуляцией, артериальной гипертензией, дислипидемией. Соответственно, и лечение должно быть направлено на различные патогенетические звенья, учитывая сердечно-сосудистые аспекты. Коррекция образа жизни наряду с контролем артериального давления, уровня липидов и глюкозы является важной частью такой терапии. В данном обзоре обсуждаются основные факторы развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом и методы их профилактики и лечения.

Ключевые слова: сахарный диабет, атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, макроангиопатии, профилактика сердечно-сосудистых заболеваний.

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Зенина С.Г. Особенности развития и профилактики атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом. FOCUS Эндокринология. 2020; 2: 8–14. DOI: 10.47407/ef2020.1.2.0010

The development and prevention of the atherosclerotic cardiovascular diseases in patients with diabetes mellitus

Tatiana Y. Demidova, Svetlana G. Zenina

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
t.y.demidova@gmail.com

Abstract

Diabetes mellitus is often diagnosed in patients with cardiovascular disease, and increases the risk of the future cardiovascular complications. For a long time, it was assumed that hyperglycemia is the cause of the cardiovascular disease for the patients with diabetes. But diabetes mellitus is a complex and multifactorial disease, which is also accompanied by insulin resistance, endothelial dysfunction, increased thrombogenicity, arterial hypertension, and dyslipidemia. Therefore, the treatment should be directed towards various pathogenetic mechanisms and it should take into account the cardiovascular aspects. Lifestyle adaptation and the monitoring of blood pressure, lipid and glucose levels are an important part of such therapy. This review discusses the main factors in the development of atherosclerotic cardiovascular diseases in patients with diabetes mellitus, its treatment and its prevention techniques.

Key words: diabetes mellitus, atherosclerotic cardiovascular diseases, atherosclerosis, macroangiopathy, prevention of cardiovascular diseases.

For citation: Demidova T.Yu., Zenina S.G. The development and prevention of the atherosclerotic cardiovascular diseases in patients with diabetes mellitus. FOCUS Endocrinology. 2020; 2: 8–14. DOI: 10.47407/ef2020.1.2.0010

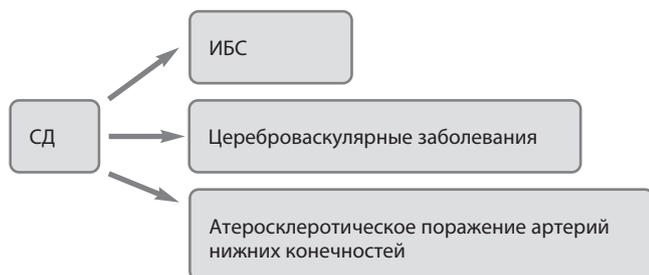
Сахарный диабет (СД) является одним из основных факторов, влияющих на раннее развитие и быстрое прогрессирование атеросклероза артерий. Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (АССЗ) при СД включают в себя ишемическую болезнь сердца (ИБС), цереброваскулярные заболевания, атеросклеротическое поражение периферических артерий (рис. 1).

Риск развития ИБС в 2–4 раза выше у пациентов с диабетом, чем у людей без диабета. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности у пациентов с СД. Приблизительно 2/3 людей с диабетом

умирают от болезней сердца или инсульта [1]. Причем риск развития макрососудистых заболеваний, таких как инфаркт миокарда или преходящее нарушение мозгового кровообращения или инсульт, увеличивается уже на стадии предиабета, задолго до постановки клинического диагноза СД. Пятилетняя смертность пациентов с диабетом после инфаркта миокарда в 2 раза выше, чем у лиц без диабета, и может достигать 50%. Известно, что риск развития ИБС увеличивается у пациентов с диабетом на 11% при увеличении гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) на каждый процент, превышающий 6,5% [2].

Рис. 1. Основные атеросклеротические ССЗ при СД.

Fig. 1. Major atherosclerotic cardiovascular events in patients with DM.



В исследовании ADVANCE увеличение продолжительности СД 2-го типа (СД 2) на каждые 5 лет у взрослых увеличивало скорректированный риск сердечно-сосудистых событий, включая сердечно-сосудистую смерть, нефатальный инфаркт миокарда или нефатальный инсульт, на 49% с поправкой на возраст при постановке диагноза. При этом интенсивное лечение диабета привело к снижению частоты сочетанных макрососудистых и микрососудистых событий (18,1% случаев в интенсив-

ной группе против 20,0% событий в контрольной группе, $p < 0,01$). Однако при интенсивном гликемическом контроле наблюдались более тяжелые гипогликемические события (2,7% против 1,5% в контроле), и не было значительного влияния типа контроля глюкозы на смерть от сердечно-сосудистых причин [3]. При анализе подгрупп пациентов в исследовании ADVANCE, многоцентровом исследовании ACCORD и исследовании VADT выявлено, что снижение HbA_{1c} у пациентов с короткой продолжительностью СД 2 и без установленного атеросклероза может давать преференции, в то время как потенциальные риски интенсивного контроля гликемии могут перевешивать преимущества у пациентов с большей продолжительностью диабета, прогрессирующим атеросклерозом, пожилым возрастом или тяжелой гипогликемией в анамнезе при лечении СД [4–6].

Таким образом, основываясь на повышенном риске ССЗ при СД, раннее выявление и лечение пациентов с предиабетом и диабетом имеют важное значение для предотвращения прогрессирования ССЗ. Кроме того, снижение распространенности ССЗ у пациентов с СД

Таблица 1. Стратификация сердечно-сосудистого риска при СД [8]

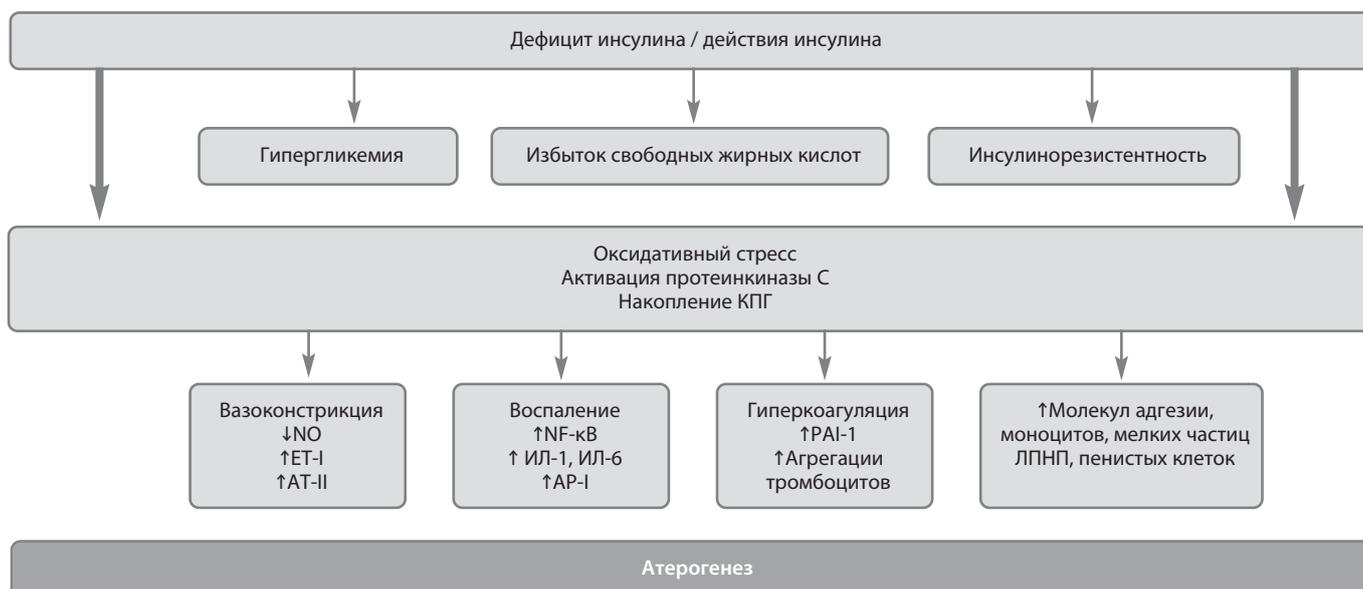
Table 1. Cardiovascular risk stratification in patients with DM [8]

Сердечно-сосудистый риск	Пациенты
Средний	Больные молодого возраста (СД 1 <35 лет или СД 2 <50 лет) с СД длительностью <10 лет без других факторов риска
Высокий	Больные СД длительностью ≥ 10 лет без поражения органов-мишеней + любой другой дополнительный фактор риска
Очень высокий	Больные с АССЗ или с поражением других органов-мишеней или с тремя и более большими факторами риска или раннее начало СД 1 длительностью >20 лет

Примечание. Под поражением органов-мишеней имеют в виду наличие протеинурии, снижение СКФ <30 мл/мин/1,73 м², гипертрофию левого желудочка или ретинопатию. К большим факторам риска относятся пожилой возраст, наличие АГ, дислипидемии, ожирения, курение.

Рис. 2. Патофизиологические механизмы, приводящие к атеросклеротическому повреждению сосудов при СД.

Fig. 2. Pathophysiological mechanisms resulting in atherosclerotic vascular lesions in patients with DM.



Примечание. КПП – конечные продукты гликирования, AP-1 – белок-активатор 1, AT II – ангиотензин II; ET-1 – эндотелин-1; NF-κB – ядерный фактор-κB, NO – оксид азота; PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена-1.

является основной клинической необходимостью и приоритетом в целях снижения риска преждевременной смерти, улучшения качества жизни и уменьшения индивидуальных и экономических трудностей, связанных с заболеванием (инвалидность, снижение производительности труда, высокая стоимость медицинской помощи).

Этиологические и патогенетические аспекты развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом

Главной причиной органического поражения артерий является стенозирующий атеросклероз. СД сам по себе является независимым фактором риска развития АССЗ. В исследованиях отмечается влияние гипергликемии на эндотелиальную дисфункцию и тяжесть атеросклеротического поражения [7]. В популяции пациентов с СД в отличие от общей популяции сердечно-сосудистый риск не оценивается по шкале SCORE. В табл. 1 представлена актуальная стратификация сердечно-сосудистого риска при СД.

Стоит отметить, что все пациенты с СД и АССЗ имеют очень высокий сердечно-сосудистый риск.

В патогенезе диабетической макроангиопатии участвуют те же факторы, что и при микрососудистых осложнениях, они схематически представлены на рис. 2. Дефицит инсулина и/или действия инсулина приводит к гипергликемии, усилению липолиза с появлением избытка свободных жирных кислот, снижению регуляции транспортера глюкозы GLUT-4 и нарушению чувствительности к инсулину, что запускает каскад патологических реакций, приводящий к специфическому атерогенезу [9].

Патофизиологические механизмы включают активацию протеинкиназы C, усиление оксидативного стресса, изменение внутриклеточных сигнальных процессов, накопление конечных продуктов гликирования (КПГ). Вазоконстрикция, дисфункция эндотелия, воспаление и тромбоз – результаты этих процессов. Также в последнее время обсуждается нарушение регуляции микро-РНК, вовлеченных в ангиогенез, сосудистое восстановление и эндотелиальный гомеостаз. Ко всем этим факторам добавляется высвобождение остеопрогениторных клеток из костного мозга в кровообращение, которые способствуют кальцификации интимы сосудов [10, 11].

Факторы риска развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний

На развитие АССЗ влияет множество факторов риска.

Немодифицируемые факторы. К таким факторам относят возраст, мужской пол, наличие у родственников атеросклеротических заболеваний в возрасте моложе 55 лет у мужчин и моложе 65 лет у женщин.

Образ жизни. Такие особенности образа жизни, как высококалорийное, обогащенное легкоусвояемыми углеводами и животными жирами питание, гиподинамия, табакокурение, избыточное потребление алкоголя способствуют развитию атеросклероза.

Ожирение обычно является итогом несбалансированного питания и низкой физической активности. Особенно опасно в плане развития ССЗ абдоминальное ожирение, при котором окружность талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин. Как правило, оно сопровождается инсулинорезистентностью и повышением уровня воспалительных факторов. Нарушение передачи сигналов инсулина и провоспалительное состояние способствуют развитию и прогрессированию атеросклероза.

Табакокурение значительно увеличивает риск осложнений, связанных с диабетом, особенно среди заядлых курильщиков. Отказ от курения связан со значительным снижением микроальбуминурии, артериального давления (АД), дислипидемии и инсулинорезистентности.

Дислипидемия. У пациентов с СД 2 чаще выявляются нарушения липидного обмена, которые способствуют повышению риска ССЗ. Чаще всего наблюдается сочетанное повышение уровней общего холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов и снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Частицы ЛПНП-холестерина являются очень атерогенными при СД даже при весьма невысокой их концентрации в крови.

Артериальная гипертензия. Гипертония является распространенным сопутствующим заболеванием у пациентов с СД и считается основным фактором риска ССЗ. В проспективном исследовании UKPDS у взрослых с жестким контролем АД риск развития инфаркта миокарда, внезапной смерти, инсульта и периферических сосудистых заболеваний снизился на 34% по сравнению с группой менее жесткого контроля АД [12]. Аналогичным образом, вторичный анализ в исследовании ACCORD показал, что интенсивное лечение снизило основные сердечно-сосудистые исходы на 26% [6].

Нарушение коагуляции крови. У больных СД 2 инсулинорезистентность и гипергликемия участвуют в патогенезе протромботического состояния, которое состоит в увеличении уровня ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), факторов VII и XII, фибриногена, в снижении уровня тканевого активатора плазминогена [7]. Среди факторов, оказывающих наибольшее влияние на увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений СД, важную роль играет гиперреактивность тромбоцитов. Целый ряд механизмов связан с дисфункцией тромбоцитов, включающей дефекты адгезии, активации и агрегации – все фазы тромбоцитарного тромбоза. Доказано, что и повышенная вязкость крови, и гиперкоагуляция являются факторами риска неблагоприятного прогноза [13].

Хроническая болезнь почек (ХБП). Между распространенностью патологии почек и сердечно-сосудистой системы существует четкая двухсторонняя взаимосвязь – снижение функции почек по мере прогрессирования ХБП способствует развитию атеросклероза, а нарастание выраженности последнего содействует увеличению тяжести почечных повреждений (табл. 2). Смертность вследствие патологии сердца и сосудов среди пациентов с конечной стадией ХБП, получающих заместительную

Таблица 2. Комбинированный риск сердечно-сосудистых событий и терминальной почечной недостаточности у больных ХБП в зависимости от категории СКФ и альбуминурии [8]
Table 2. Combined risk of cardiovascular events and end-stage renal failure in patients with CKD based on the GFR category and albuminuria [8]

				Альбуминурия**		
				A1	A2	A3
				Норма или незначительно повышена	Умеренно повышена	Значительно повышена
				<30 мг/г	30–300 мг/г	>300 мг/г
				<3 мг/ммоль	3–30 мг/ммоль	>30 мг/ ммоль
				Категории СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	C1	Высокая или оптимальная
C2	Незначительно снижена	60–89	Низкий*		Умеренный	Высокий
C3a	Умеренно снижена	45–59	Умеренный		Высокий	Очень высокий
C3b	Существенно снижена	30–44	Высокий		Очень высокий	Очень высокий
C4	Резко снижена	15–29	Очень высокий		Очень высокий	Очень высокий
C5	Почечная недостаточность	<15	Очень высокий		Очень высокий	Очень высокий

*Низкий риск – как в общей популяции, в отсутствие признаков повреждения почек категории СКФ C1 и C2 не удовлетворяют критериям ХБП.
 **Альбуминурия – определяется отношение альбумин/креатинин в разовой порции мочи, СКФ рассчитывается по формуле CKD-EPI.

почечную терапию, в 20–40 раз превышает смертность среди людей, не имеющих заболевания почек. Однако и при умеренной почечной дисфункции поражения сердечно-сосудистой системы встречаются гораздо чаще, чем в общей популяции [14, 15].

Принципы профилактики и лечения атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом

Эндокринологу важно выявлять лиц, находящихся в группе риска, и проводить профилактику макрососудистых осложнений СД. Для предотвращения развития и прогрессирования всех макрососудистых осложнений СД важны модификация образа жизни, достижение целей гликемического контроля, контроль липидов крови, контроль АД.

Модификация образа жизни. Модификация образа жизни включает в себя соблюдение диетических рекомендаций, увеличение физической активности, снижение массы тела, прекращение курения. Рекомендации по здоровому питанию следует давать индивидуально в соответствии с потребностями в калориях, личными и культурными предпочтениями в еде, типом диабета, назначенными лекарствами и сопутствующими заболеваниями. При наличии избыточной массы тела рассматривается гипокалорийное питание. Рекомендации также включают мониторинг потребления углеводов, употребление фруктов, бобовых, овощей, цельнозерновых и молочных продуктов, замена насыщенных и трансжиров на здоровые жиры (например, мононенасыщенные и полиненасыщенные жирные кислоты) [16]. Содержание пищевых волокон должно быть не менее 30–40 г в день. При отсутствии достаточного эффекта от мероприятий по изменению образа жизни возможно рассмотрение ле-

карственной терапии или применение бариатрической хирургии.

Регулярная физическая активность снижает сердечно-сосудистую и общую смертность у пациентов с диабетом или предиабетом. Рекомендуются аэробные нагрузки умеренной интенсивности продолжительностью 30 мин не реже 3 раз в неделю. Риск ИБС требует обязательного проведения электрокардиографии перед началом программы тренировок [8].

Гликемический контроль. Современные подходы к управлению СД предполагают не только достижение целевого гликемического уровня, но и обеспечение кардиоваскулярной безопасности. Результаты крупных исследований (UKPDS, ADVANCE, ACCORD) показали, что даже тщательный контроль гликемии у больных СД 2 дает очень скромное снижение сердечно-сосудистых событий, а интенсифицированная сахароснижающая стратегия может повышать частоту гипогликемий и способна даже увеличивать смертность больных СД 2.

Очевидна необходимость выбора индивидуальных целей лечения в каждом клиническом случае в зависимости от возраста, ожидаемой продолжительности жизни, наличия сопутствующей патологии и склонности к гипогликемическим реакциям.

Препаратом 1-й линии для большинства пациентов с ССЗ является метформин, который многие профессиональные медицинские организации считают фундаментальной терапией. В случае необходимости интенсификации терапии дополнительный антидиабетический препарат стоит выбирать персонализированно. Согласно данным последних исследований и рекомендациям профессиональных эндокринологических сообществ, среди многообразия сахароснижающих препаратов приоритет при наличии АССЗ отдается препаратам из групп ингиби-

Таблица 3. Целевые уровни холестерина ЛПНП в зависимости от категории риска [8]
 Table 3. LDL-C target levels based on the risk category [8]

Категория риска	Категория больных	Целевые значения холестерина ЛПНП, ммоль/л
Очень высокий	Больные с АССЗ или с поражением других органов-мишеней или с тремя и более большими факторами риска или раннее начало СД 1 длительностью >20 лет	<1,4
Высокий	Больные СД длительностью ≥10 лет без поражения органов-мишеней + любой другой дополнительный фактор риска	<1,8
Средний	Больные молодого возраста (СД 1 <35 лет или СД 2 <50 лет) с СД длительностью <10 лет без других факторов риска	<2,5

Таблица 4. Тактика назначения липидснижающих препаратов (информация частично адаптирована по W. Herman)
 Table 4. Tactics for prescribing lipid lowering drugs (partially adopted from W. Herman)

Возраст	Фактор риска	Гиполипидемические препараты
<40 лет	Нет факторов риска	Диета
	Факторы риска ССЗ	Диета + умеренная или высокая доза статина
	АССЗ	Диета + высокая доза статина
40–75 лет	Нет факторов риска	Диета + умеренная доза статина
	Факторы риска ССЗ	Диета + высокая доза статина
	АССЗ	Диета + высокая доза статина
	ССЗ и непереносимость статинов	Диета + умеренная дозировка статина каждые 2–3 дня + эзетимиб или диета + ингибитор PCSK-9
>75 лет	Нет факторов риска	Диета + умеренная доза статина
	Факторы риска ССЗ	Диета + умеренная или высокая доза статина
	ССЗ	Диета + высокая доза статина
	ССЗ и непереносимость высоких доз статинов	Диета + умеренная дозировка статина каждые 2–3 дня + эзетимиб или диета + ингибитор PCSK-9
>85 лет		Назначение статинов требует специальных показаний

Примечание. Высокая доза статинов: розувастатин 20–40 мг или аторвастатин 40–80 мг. Средняя доза статинов: розувастатин 10–20 мг, аторвастатин 10–20 мг, симвастатин 20–40 мг, правастатин 40–80 мг, ловастатин 40 мг или флувастатин XL 80 мг. Факторы риска ССЗ у больных СД включают холестерин ЛПНП >2,6 ммоль/л (100 мг/дл), АГ, курение табака, альбуминурию, семейный анамнез раннего развития ССЗ.

торов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (НГЛТ-2) и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 – ГПП-1 (лираглутид, дулаглутид, семаглутид) [17, 18]. С 2008 г. по решению Управления США по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами (FDA) при проведении клинических испытаний новых препаратов обязательно исследуется их сердечно-сосудистая безопасность. Исследования, проведенные для перечисленных препаратов, доказали не просто их безопасность, но и наличие множества положительных моментов. Исследования EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58, LEADER, SUSTAIN-6, REWIND, посвященные кардиоваскулярной безопасности эмпаглифлозина, канаглифлозина и дапаглифлозина, лираглутида, семаглутида, дулаглутида соответственно, продемонстрировали различные положительные сердечно-сосудистые эффекты и подтвердили уменьшение сердечно-сосудистой смертности, а также сокращение частоты нефатальных инсультов и инфарктов. Кардиопротективные эффекты при приеме ингибиторов НГЛТ-2 обусловлены вторичными механизмами, основой которых являются натрийурез и осмотический диурез. Важным следствием этих процессов является снижение объема циркулирующей жидкости и АД, как

систолического, так и диастолического [19]. Также ингибиторы НГЛТ-2 обладают нефропротективным действием, что позволяет устранить еще один фактор развития АССЗ – ХБП. Для лираглутида и семаглутида также доказаны нефропротективные свойства. Механизмы, с помощью которых агонисты рецепторов ГПП-1 снижают сердечно-сосудистый риск, еще до конца не изучены. Однако известно, что они уменьшают окислительный стресс, влияют на эндотелиальную дисфункцию, обладают антиатеросклеротическим и антигипертензивным действием [20, 21]. Также препараты этих классов рекомендованы в качестве первичной профилактики при наличии сердечно-сосудистых факторов риска. Категорически не рекомендуется применять глибенкламид (препарат из группы сульфонилмочевины) при наличии АССЗ, ввиду высокого риска развития гипогликемических реакций [8].

Коррекция дислипидемии. Гиполипидемическая терапия является неотъемлемой составляющей многофакторного управления СД, она высокоэффективна в качестве первичной и вторичной профилактики атеросклероза у пациентов и достоверно снижает показатели ССЗ и смертности у этих больных. При лечении необходимо придерживаться достаточно строгих целей (табл. 3).

Таблица 5. Целевые уровни показателей АД (при условии хорошей переносимости) [8]
Table 5. Target blood pressure range (on the assumption of high acceptability) [8]

Возраст	Систолическое АД, мм рт. ст.*	Диастолическое АД, мм рт. ст.*
18–65 лет	≥120 и <130	≥70 и <80
>65 лет	≥130 и <140	

*Нижняя граница целевых показателей АД относится к лицам на антигипертензивной терапии.

В качестве гиполипидемической терапии используют ингибиторы редуктазы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзима А (статины). Доказано, что они снижают частоту случаев АССЗ при диабете, причем некоторые преимущества могут быть связаны не только с липидоснижающим, но и противовоспалительным действием статинов. При недостаточном снижении уровня холестерина ЛПНП на фоне терапии статинами возможно назначение эзетимиба или ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексининового типа 9 (PCSK-9) – эволокумаба и алирокумаба (табл. 4). Терапия фибратами у больных СД не приводит к снижению сердечно-сосудистых осложнений [22].

Коррекция АД. Контроль АД крайне важен при лечении пациентов с СД. Если контроль гликемии сопровождается и поддержанием нормального уровня АД, риск развития любого осложнения уменьшался на 24%, смерти от поздних осложнений СД – на 37%, острого нарушения мозгового кровообращения – на 44% [23]. Медикаментозная терапия артериальной гипертензии (АГ) при СД предполагает применение антигипертензивных лекарственных средств, обладающих кардио- и нефропротекцией. Это препараты из группы блокаторов ренин-ангиотензиновой системы. И ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), и блокаторы рецепторов ангиотензина II не оказывают негативного влияния на липидный и углеводный обмен, и, что важно, их нефропротективные свойства позволяют воздействовать на еще один фактор риска – ХБП. Старт медикаментозной терапии АГ нужно начинать с двухкомпонентной терапии. К препарату группы блокаторов РААС стоит добавить тиазидный диуретик или блокатор кальциевых каналов. Стратегия лечения АГ отображена на рис. 3 [24]. Целевые значения АД на фоне терапии зависят от возраста пациентов и переносимости достигнутых показателей АД (табл. 5). У пациентов следует контролировать уровень креатинина в сыворотке крови, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и концентрацию калия в сыворотке крови.

Антитромботическая терапия. Общие принципы стабилизации тромбоцитов одинаковы для пациентов с СД и без него. Таким образом, первичная профилактика с помощью ацетилсалициловой кислоты не рекомендуется пациентам с умеренным сердечно-сосудистым риском, но может быть рассмотрена пациентам с высоким или очень высоким риском при отсутствии противопоказаний. При вторичной профилактике у пациентов с ССЗ следует применять ацетилсалициловую кислоту в низких дозах (75–160 мг) [24, 25]. Исследование сердечно-сосудистых исходов у пациентов, использующих антикоагулянтные стратегии (COMPASS), показало, что комбинация ацетилсалициловой кислоты 100 мг один раз в

Рис. 3. Стратегия лечения АГ у больных СД.

Fig. 3. Treatment strategy for hypertension in patients with DM.

1-я линия: двойная комбинация
ИАПФ или БРА + ТД/ТПД или АК
Возможно назначение монотерапии у очень пожилых пациентов (>80 лет), пациентов со старческой астенией и пациентов с систолическим АД <150 мм рт. ст.
2-я линия: тройная комбинация
ИАПФ или БРА + АК + ТД/ТПД
3-я линия: тройная комбинация + спиронолактон или другие лекарственные средства
ИАПФ или БРА+АК+ТД/ТПД + спиронолактон или β-адреноблокаторы или α-блокаторы или агонисты имидазолиновых рецепторов
Назначение β-адреноблокаторов возможно на любом этапе терапии при наличии ИБС, ХСН, фибрилляции предсердий, при беременности

Примечание. ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, АК – антагонисты кальция (блокаторы кальциевых каналов), ТД – тиазидные диуретики, ТПД – тиазидоподобные диуретики, β-АБ – β-адреноблокаторы, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

день и ривароксабана 2,5 мг два раза в день уменьшает совокупность сердечно-сосудистой смерти, развития инсульта или инфаркта миокарда по сравнению только с приемом Аспирина (относительный риск 0,76; 95% доверительный интервал 0,66–0,86; $p < 0,001$) у пациентов со стабильным атеросклеротическим заболеванием сосудов, из которых 38% имели СД [26]. Воздействие комбинированной антитромботической терапии в этой группе было аналогично влиянию на всю исследуемую популяцию, и поэтому комбинация низких доз Аспирина с низкими дозами ривароксабана может рассматриваться у пациентов с СД 2 и АССЗ при отсутствии известного высокого риска кровотечения.

Заключение

Несмотря на то что за последние десятилетия значительно улучшился прогноз для людей с атеросклеротическими заболеваниями, все еще пациенты с СД относятся к группе высокого риска по сердечно-сосудистой патологии. Этот остаточный риск связан с необходимостью проведения улучшенной, более современной, многофакторной терапии, в том числе и антигипергликемической. К счастью, с 2015 г. у нас стали появляться новые глюкоснижающие препараты, обладающие протективным действием в отношении сердечно-сосудистой системы, и в ближайшие годы мы будем ожидать дальнейшего

совершенствования таких препаратов. Но и на данный момент нужно использовать в лечении наших пациентов с СД весь арсенал имеющихся средств. В европейском исследовании EUROHEART выявили, что из 2183 пациентов с СД 2 с ИБС только 60% назначали комбинацию всех четырех кардиопротективных препаратов. Целевой уровень АД < 140/90 мм рт. ст. был достигнут только у 54%, целевой уровень холестерина ЛПНП < 1,8 ммоль/л – у 28%, и только 53% достигли снижения HbA_{1c} до 7,0% [27]. Та-

ким образом, значительная часть пациентов далеки от целей лечения! Поэтому необходимо прилагать больше усилий, направленных на то, чтобы пациенты использовали уже доступные оптимальные схемы лечения и ожидать появления новых терапевтических возможностей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Emerging Risk Factors Collaboration. Lancet* 2010; 26; 375: 2215–22.
2. Pasquel FJ, Gregg EW, Ali MK. The evolving epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease in people with diabetes. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2018; 47: 1–32 DOI: 10.1016/j.ecl.2017.11.001
3. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358 (24): 2545–59.
4. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. Advance Collaborative Group. Intensive-blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358 (24): 2560–72.
5. Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360 (2): 129–39.
6. ACCORD Study Group. Nine-year effects of 3.7 years of intensive glycemic control on cardiovascular outcomes. *Diabetes Care* 2016; 39 (5): 701–8.
7. Kaur R, Kaur M, Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17 (1): 121. DOI: 10.1186/s12933-018-0763-3
8. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск (дополненный). М., 2019. [Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. Ed. I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Iu. Maiorov. 9-i vypusk (dopolnennyi). Moscow, 2019 (in Russian).]
9. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus – Mechanisms, Management, and Clinical Considerations. *Circulation* 2016; 133: 2459–502. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022194
10. Oktay A, Akturk HK, Esenboğa K et al. Pathophysiology and prevention of heart disease in diabetes mellitus. *Cur Problems Cardiol* 2018; 43 (3): 68–110. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2017.05.001.
11. Haas AV, McDonnell ME. Pathogenesis of cardiovascular disease in diabetes. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2018; 47: 51–63. DOI: 10.1016/j.ecl.2017.10.010
12. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ* 1998; 317 (7160): 703–13.
13. Randriamboavonjy V, Fleming J. Insulin, insulin resistance, and platelet signaling in diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 528–30. DOI: 10.2337/dc08-1942
14. Fox CS, Matsushita K, Woodward M et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet* 2012; 380 (9854): 1662–73. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61350-6
15. Клинические рекомендации «Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио- и нефропротекции». *Российский кардиологический журнал*. 2014; 8 (112): 7–37. [Klinicheskie rekomendatsii "Serdechno-sosudisty risk i khronicheskaja bolezn' pochek: strategii kradio- i nefroproteksii". Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal. 2014; 8 (112): 7–37 (in Russian).]
16. Mozaffarian D. Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity: a comprehensive review. *Circulation* 2016; 133 (2): 187–225.
17. Inzucchi SE. Personalizing Glucose-Lowering Therapy in Patients with Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2018; 47: 137–52. DOI: 10.1016/j.ecl.2017.10.011
18. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311–22.
19. Wiviott SD. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347–57. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389
20. Nauck MA, Meier JJ. Management of endocrine disease: are all GLP-1 agonists equal in the treatment of type 2 diabetes? *Eur J Endocrinol* 2019; 181 (6): R211–R234. DOI: 10.1530/EJE-19-0566
21. 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; 8 (3): 44–53. DOI: 10.24411/2304-9529-2019-13005 [Ametov A.S., Nevol'nikova A.O., Tertychnaia E.A. Vozmozhnosti agonistov retseptorov gliukagonopodobnogo peptida-1 v snizhenii serdechno-sosudistogo riska u patsientov s sakharnym diabetom tipa 2: chto novogo? *Endokri-nologiya: novosti, mneniia, obuchenie*. 2019; 8 (3): 44–53. DOI: 10.24411/2304-9529-2019-13005 (in Russian).]
22. Lazarte J, Hegele RA. Dyslipidemia Management in Adults With Diabetes. *Can J Diabetes* 2020; 44 (1): 53–60. DOI: 10.1016/j.jcjd.2019.07.003
23. Forbes JM, Fotheringham AK. Vascular complications in diabetes: old messages, new thoughts. *Diabetologia* 2017; 60: 2129–38. DOI: 10.1007/s00125-017-4360-x
24. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41 (2): 255–323. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz486.
25. Rydén L, Ferrannini G, Mellbin L. Risk factor reduction in type 2 diabetes demands a multifactorial approach. *Eur J Preventive Cardiol* 2019; 26 (Suppl. 2): 81–91. DOI: 10.1177/2047487319872015
26. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J et al. Rivaroxaban with and without aspirin in stable coronary or peripheral artery disease. *New Engl J Med* 2017; 377: 1319–30.
27. Gyberg V, De Bacquer D, De Backer G et al. On behalf of the EUROASPIRE Investigators. Patients with coronary artery disease and diabetes need improved management: A report from the EUROASPIRE IV survey: A registry from the EuroObservational Research Programme of the European Society of Cardiol-ogy. *Cardiovasc Diabetol* 2015; 14: 133–44.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / Information about the authors

Демидова Татьяна Юльевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: t.y.demidova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6385-540X; eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623
Tatiana Y. Demidova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: t.y.demidova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6385-540X; eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623

Зенина Светлана Геннадьевна – ассистент, каф. эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова».
Svetlana G. Zenina – Assistant, Pirogov Russian National Research Medical University

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.11.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 14.12.2020

Нежелательная встреча с непредсказуемыми последствиями: сердечная недостаточность и сахарный диабет

В.Н. Ларина

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
larinav@mail.ru

Аннотация

В статье обсуждается взаимосвязь хронической сердечной недостаточности (ХСН) и сахарного диабета, которые имеют высокую распространенность, общие факторы риска, механизмы патогенеза и неблагоприятный прогноз. Дисфункция эндотелия является одним из важнейших путей реализации взаимосвязи ХСН и сахарного диабета, при которой, наряду с нарушением продукции оксида азота и образования брадикинина, снижается способность клеток эндотелия к регенерации, потенцируется выработка тканевого фактора, участвующего в процессе атеросклерогенеза. Обсуждается выделение фенотипов пациентов с ХСН и диабетом, каждый из которых характеризуется разным риском возникновения осложнений в будущем.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, патогенез, факторы риска, фенотип.

Для цитирования: Ларина В.Н. Нежелательная встреча с непредсказуемыми последствиями: сердечная недостаточность и сахарный диабет. FOCUS Эндокринология. 2020; 2: 15–21. DOI: 10.47407/ef2020.1.2.0011

An unwelcome meeting with unpredictable consequences: heart failure and diabetes mellitus

Vera N. Larina

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
larinav@mail.ru

Abstract

The relationship between chronic heart failure (CHF) and diabetes mellitus, which have a high prevalence, common risk factors, mechanisms of pathogenesis and poor prognosis is discussed. Endothelial dysfunction is one of the most important ways of realizing the relationship between CHF and diabetes mellitus, in which, along with impaired nitric oxide production and the formation of bradykinin, decreasing the ability of endothelial cells for regeneration, and the production of tissue factor involved in atherosclerogenesis is potentiated. The allocation of phenotypes of patients with CHF and diabetes is discussed, each of which is characterized by a different risk of complications in the future:

Key words: chronic heart failure, diabetes mellitus, pathogenesis, risk factors, phenotype.

For citation: Larina V.N. An unwelcome meeting with unpredictable consequences: heart failure and diabetes mellitus. FOCUS Endocrinology. 2020; 2: 15–21. DOI: 10.47407/ef2020.1.2.0011

С ростом продолжительности жизни населения увеличивается число лиц, имеющих несколько хронических заболеваний, одновременное наличие которых может быть случайным явлением, однако достаточно часто сочетание заболеваний обусловлено взаимосвязанными патологическими процессами. Взаимосвязи могут быть сведены в две основные группы: прямые и косвенные – между заболеваниями и общими факторами риска. Доказательства взаимосвязанных патологических процессов продемонстрированы в клинических и эпидемиологических исследованиях для сердечно-сосудистых заболеваний, в основе которых лежат процессы атеросклероза (ишемическая болезнь сердца – ИБС, нарушение мозгового кровообращения, сосудистая деменция, облитерирующий атеросклероз периферических артерий), артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД) и хронической болезни почек.

В конце прошлого столетия были определены факторы, влияющие на формирование мультиморбидности (хроническая инфекция, системное воспаление, метаболические расстройства, ятрогения, особенности социального статуса, экологическая обстановка, генетическая предрасположенность), и выделены разные ее виды [1, 2].

Взаимовлияние заболеваний изменяет клиническую картину, типичную для определенных заболеваний, и формирует развитие респираторных, гематологических, нефрологических, неврологических «масок», увеличивает частоту осложнений, снижает качество жизни, ограничивает возможности лечебно-диагностического процесса. Нарушение функционирования разных органов и систем оказывает больше негативного влияния на прогноз, чем тяжелое течение одного заболевания [3, 4].

Например, S.H. van Oostrom и соавт. рассматривают в качестве наиболее частых комбинации тревожного

Рис. 1. ХСН с сохраненной ФВЛЖ как мультифакторное состояние.

Fig. 1. CHF with preserved LVEF as a multifactorial condition.



Примечание. ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ЖДА – железодефицитная анемия.

состояния и депрессии, ИБС и хронической сердечной недостаточности (ХСН), хронической обструктивной болезни сердца и ХСН [5]. V. van Deursen и соавт. показали, что у 74% пациентов с ХСН в возрасте 60 лет и старше выявлены сопутствующие заболевания, которые тесно ассоциировались с неблагоприятным течением ХСН [6].

ХСН сохраняется одной из наиболее актуальных проблем современной кардиологии, по-прежнему сопряжена с высокой распространенностью, госпитализациями и летальностью. Более того, имеется тенденция к увеличению числа пациентов с ХСН, что в первую очередь связано со старением населения и нарастанием количества сопутствующей патологии [7, 8].

Среди пациентов старшего возраста в последние годы возросла роль СД, который, наряду с ИБС и АГ, является причиной развития ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ). На примере случайной выборки из 5940 жителей в возрасте 65–84 лет показано, что встречаемость ХСН имела у 6,7% лиц и у большинства из них (4,9%) имела ХСН с сохраненной ФВЛЖ [9].

ХСН с сохраненной ФВЛЖ рассматривается как сложный синдром с множественными факторами риска и причинами, возникающими у пациентов с мультиморбидностью, а гетерогенность ее клинических проявлений требует междисциплинарного подхода, особенно в старшем возрасте [10].

ХСН с сохраненной ФВЛЖ из-за множества предрасполагающих к ее формированию факторов, неспецифичности симптомов/признаков и отсутствия дилатации ЛЖ очень сложно своевременно распознать, в связи с этим выделено 7 ее подтипов в зависимости от преобладания той или иной патологии: фибрилляции предсердий, пра-

вожелудочковой сердечной недостаточности на фоне легочной венозной гипертензии, ИБС, гипертрофической кардиомиопатии, множественного поражения клапанов сердца, рестриктивной кардиомиопатии и так называемой «разновидности патологий», включающей АГ, ожирение и/или хроническую болезнь почек, метаболический синдром/СД [11].

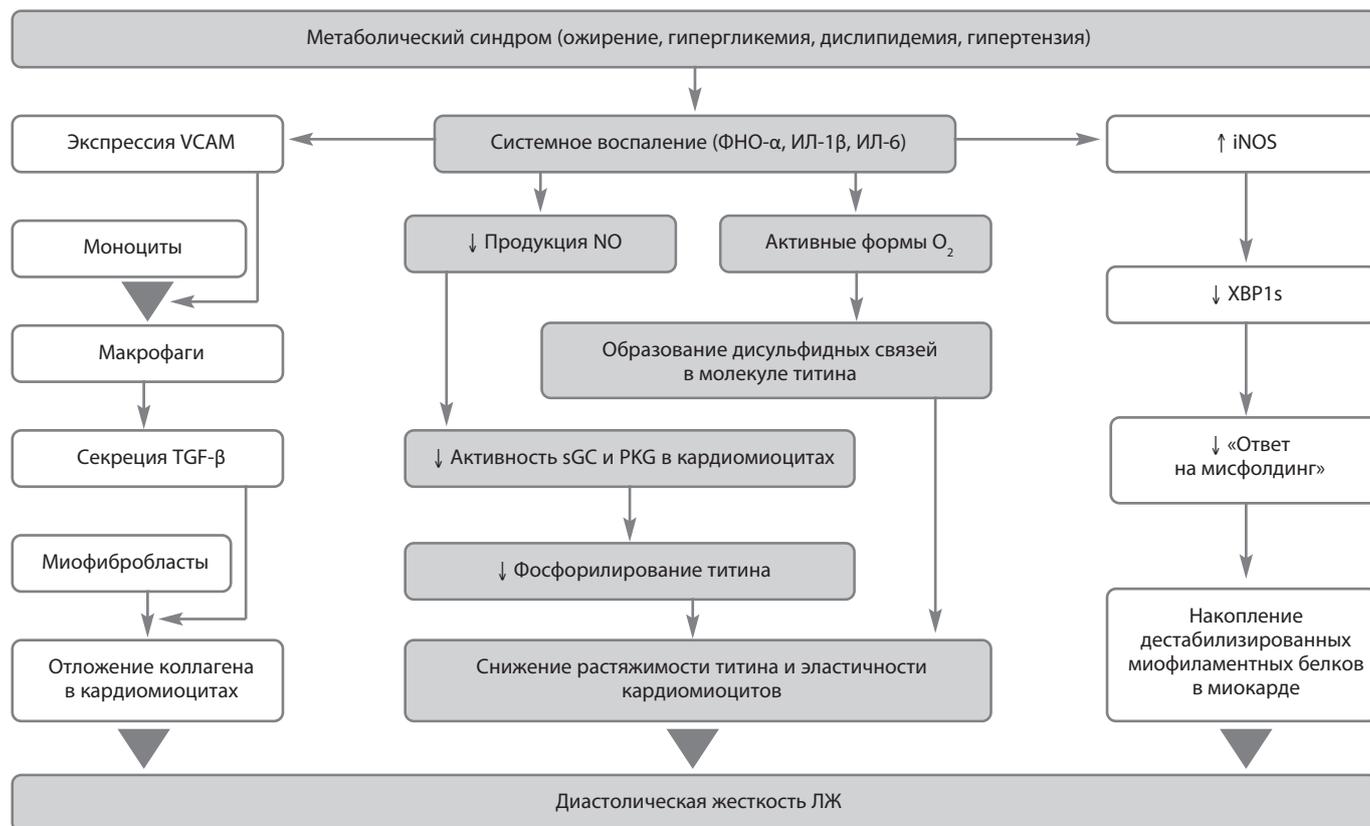
М. Obokata и соавт. предложили выделить отдельно фенотип «ожирение», который включает гиперволемию, концентрическую гипертрофию ЛЖ, дилатацию и дисфункцию правого желудочка, увеличение эпикардального жира [12].

Высокая настороженность в отношении пациентов, имеющих симптомы, идентичные симптомам при ХСН с сохраненной ФВЛЖ, обусловлена неоднозначностью подходов к своевременной диагностике этого фенотипа сердечной недостаточности, разнообразием факторов риска (женский пол, АГ, ожирение и/или ИБС в анамнезе) и сопутствующей патологии (например, СД, ожирение, анемия и др.); рис. 1.

Множественные физиологические механизмы задействованы в патогенезе ХСН с сохраненной ФВЛЖ. Немаловажная роль принадлежит системному воспалению, фиброзу и оксидативному стрессу. Повышается значимость сопутствующих состояний, особенно метаболических (СД, метаболический синдром, гиперурикемия, дислипидемия), индуцирующих коронарное микрососудистое воспаление как часть системного воспаления.

У большинства пациентов с ХСН и сохраненной ФВЛЖ выявляется нарушение диастолической функции ЛЖ, повышение жесткости его стенок за счет увеличения отложения внеклеточного коллагена и изменений белков

Рис. 2. Вклад системного воспаления в развитие диастолической жесткости ЛЖ при сердечной недостаточности с сохраненной ФВЛЖ.
Fig. 2. Contribution of systemic inflammation to LV diastolic stiffness in CHF with preserved LVEF.



Примечание. VCAM – сосудистые молекулы клеточной адгезии, TGF-β – трансформирующий ростовой фактор β, NO – оксид азота, sGC – растворимая гуанилатциклаза; PKG – протеинкиназа G, iNOS – индуцируемая NO-синтаза, XBP1s – сплайсированный X-бокс-связывающий белок 1, ФНО-α – фактор некроза опухоли α, ИЛ – интерлейкин.

цитоскелета кардиомиоцитов, снижение активной релаксации миокарда и его энергетического резерва, повышение нейрогуморальной активации [13] (рис. 2).

Все эти изменения способствуют увеличению давления наполнения ЛЖ во время физической активности, развитию застойных явлений в легких, снижению переносимости физической нагрузки и качества жизни [14].

Проблема взаимосвязи ХСН и СД является очень серьезной в связи с широкой распространенностью обеих патологий. Глобальное бремя СД значительно повысилось в период с 1990 по 2017 г. на 102,9%. Стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости увеличился с 233,6 до 284,6. В мире увеличилась летальность от СД с 0,61 млн в 1990 г. до 1,37 млн в 2017 г. (на 125,5%), а стандартизованный по возрасту коэффициент смертности вырос с 15,7 до 17,5 [15].

По прогнозам специалистов рост заболеваемости СД будет продолжаться как минимум еще несколько десятилетий, а к 2045 г. число пациентов может составить 693 млн в возрасте 18–99 лет [16].

Для СД 2-го типа характерна тесная взаимосвязь с метаболическим синдромом, а пик заболеваемости приходится на возраст от 55 до 75 лет, независимо от пола [17].

СД представляет собой группу метаболических заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией или недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов [18].

Дисфункция эндотелия является одним из важнейших путей реализации взаимосвязи ХСН и СД, при которой, наряду с нарушением продукции оксида азота и образования брадикинина, снижается способность клеток эндотелия к регенерации, потенцируется выработка тканевого фактора, участвующего в процессе атеросклерогенеза. Помимо этого, происходит экспрессия молекул адгезии сосудистых клеток, молекул межклеточной адгезии, обеспечивающих клеточное взаимодействие и адгезию клеток на эндотелии, что в дальнейшем приводит к структурно-функциональным изменениям в органах и тканях.

Одной из негативных сторон дисфункции эндотелия и повышенной активности симпато-адреналовой системы является снижение чувствительности ткани к инсулину и развитие инсулинорезистентности.

Рис. 3. Механизмы развития инсулинорезистентности при ХСН.

Fig. 3. Mechanisms of insulin resistance in patients with CHF.

Дисфункция эндотелия
Малоподвижный образ жизни
Снижение мышечной массы
Активность цитокинов и др.

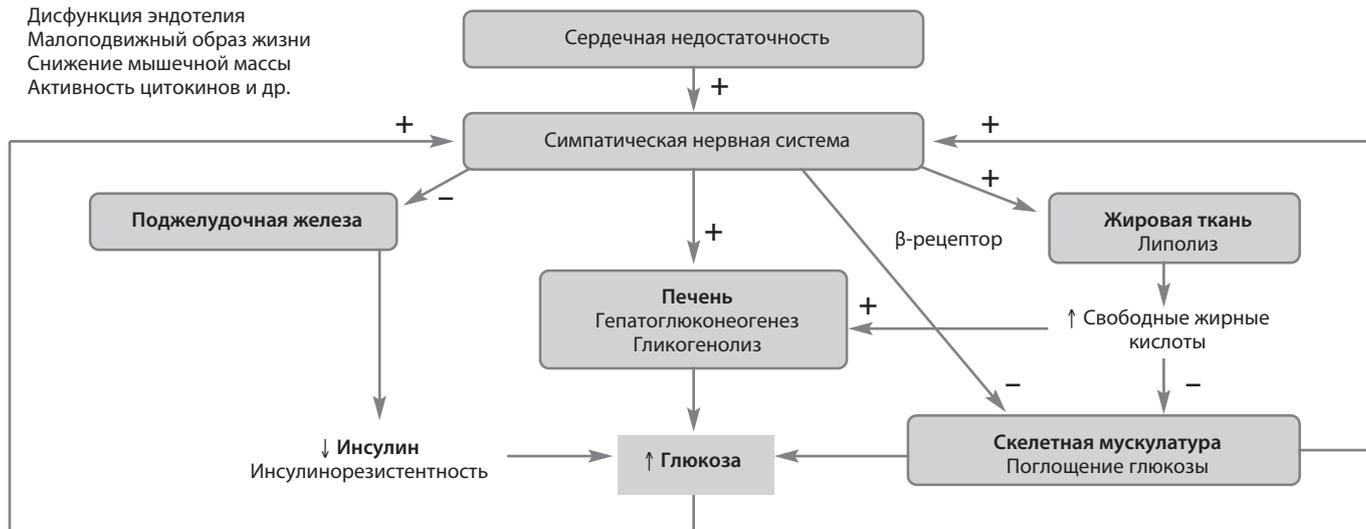


Таблица 1. Встречаемость ХСН у участников рандомизированных клинических исследований гипогликемических препаратов
Table 1. CHF incidence in participants of randomized clinical trials of the hypoglycemic drug effects

Исследования	Встречаемость ХСН, %
Ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа	
SAVOR-TIMI 53	13
EXAMINE	28
Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа	
EMPA-REG OUTCOME	10
CANVAS	14–15
Агонисты рецепторов ГПП 1-го типа	
LEADER	14
ELIXA	22
EXSEL	16

Таблица 2. СД и смертность при ХСН
Table 2. DM and mortality in patients with CHF

Исследование	Год публикации	Лечение	Число пациентов	Риск смерти при СД (отношение шансов)
SOLVD	1991	Эналаприл	6797	1,29 (1,1–1,5)
BEST	2001	Бусиндолол	2708	ИБС 1,33 (1,12–1,58)
DIG	1997	Дигоксин	6422	ИБС 1,43 (1,26–1,63)
DIAMOND-HF	1997	Дофетилид	5491	Женщины: 1,7 (1,4–1,9); мужчины: 1,4 (1,3–1,6)
CHARM	2003	Кандесартан	7599	С инсулином: 1,80 (1,56–2,08); без инсулина: 1,5 (1,34–1,68)

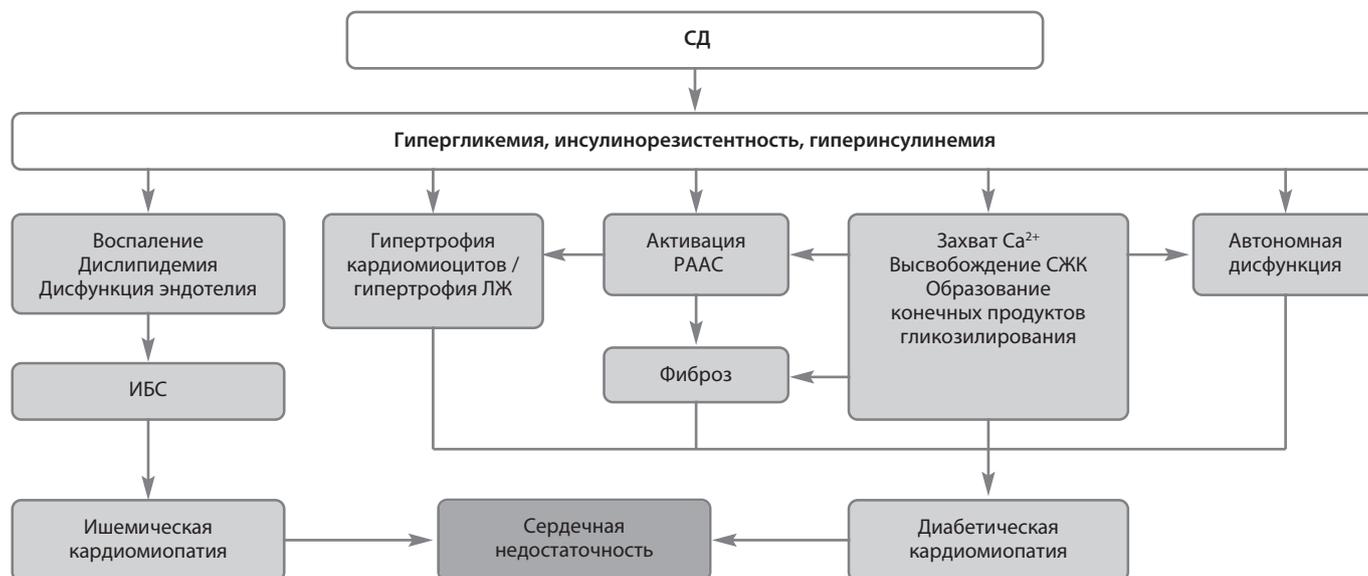
Почему при хронической сердечной недостаточности развивается сахарный диабет?

Инсулинорезистентность развивается как при ишемической, так и неишемической этиологии ХСН. На сегодняшний день доказан вклад многих факторов, включая малоподвижный образ жизни, нарушение функции эндотелия, снижение массы скелетной мускулатуры, воспаление и активацию симпатической нервной системы, которые способствуют липолизу с повышением высвобождения свободных жирных кислот, уменьшающих поглощение глюкозы скелетной мускулатурой и стимулирующих гликогенолиз с последую-

щим потенцированием гипергликемии. Катехоламины также подавляют секрецию инсулина поджелудочной железой и стимулируют гепатоглюкогенолиз и гликогенолиз, тем самым усугубляя гипергликемию (рис. 3).

Обсервационные и эпидемиологические исследования, проведенные с участием пациентов с СД, свидетельствуют о повышении риска развития сердечной недостаточности в этой группе пациентов на 30%, риска госпитализаций – на 33%. Показано, что ХСН встречается у 12–22% пациентов с СД и в 75% – у лиц с ХСН с сохраненной ФВЛЖ [19]. Встречаемость ХСН у участников

Рис. 4. Патогенетические звенья развития ХСН при СД.
Fig. 4. Pathogenetic links of CHF in patients with DM.



Примечание. РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СЖК – свободные жирные кислоты.

рандомизированных клинических исследований гипогликемических препаратов представлена в табл. 1.

Старший возраст и СД являются одними из ведущих прогностически неблагоприятных факторов течения сердечной недостаточности [20]. Результаты крупнейших рандомизированных клинических исследований свидетельствуют о высоком риске летального исхода пациентов с ХСН при наличии СД (табл. 2).

Таким образом, ХСН и СД имеют высокую распространенность, особенно в более старшем возрасте, общие факторы риска и механизмы патогенеза, а также неблагоприятный прогноз.

Почему при сахарном диабете развивается хроническая сердечная недостаточность?

При СД и ХСН имеются общие факторы риска (например, АГ, ИБС), сам по себе СД может оказывать прямое воздействие на миокард, и при СД наблюдается активация нейрогуморальных систем. Гипергликемия, гиперлипидемия, инсулинорезистентность, эндотелиальная дисфункция, микроангиопатии, нарушение экспрессии генов и кардиальной автономной нейропатии, окислительный стресс, нестабильность гемостаза, а также непосредственное воздействие гипергликемии на функцию и структуру кардиомиоцитов вносят свой вклад в формирование сердечной недостаточности при СД. Патогенетические звенья развития ХСН при СД представлены на рис. 4.

Крупнейший метаанализ, включивший более 20 клинических исследований с участием 1 111 569 пациентов (в том числе 507 637 пациентов с СД), показал, что старший возраст (отношение шансов 1,26; 95% доверительный интервал 1,13–1,40), наряду с ИБС, длительностью

СД, лечением инсулином, является независимым фактором риска развития ХСН у пациентов с СД [21].

Скрининг хронической сердечной недостаточности при сахарном диабете

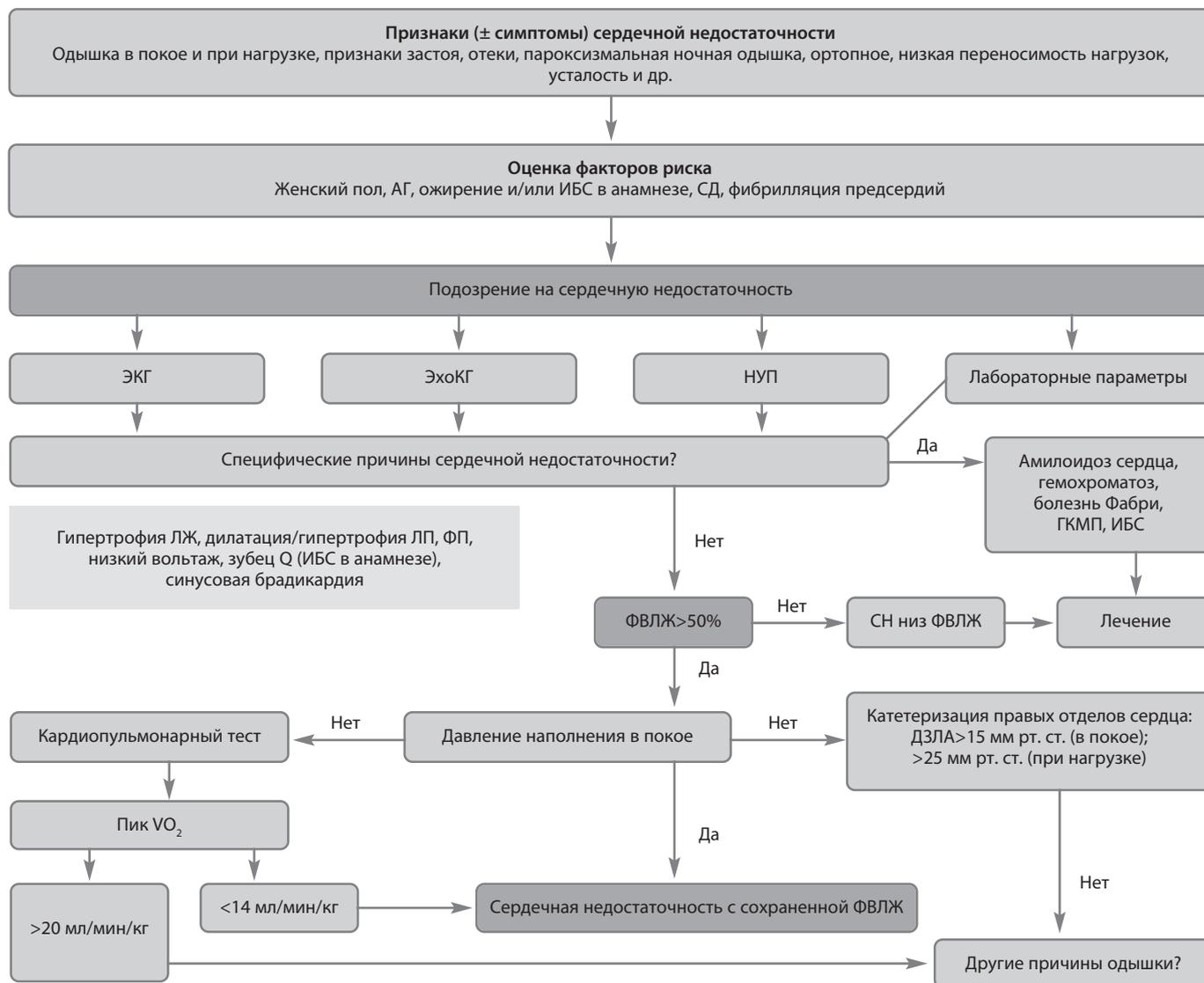
До сих пор не решен вопрос о скрининге ХСН при СД, особенно у бессимптомных пациентов. Предложено обращать внимание на известные факторы риска (*ожирение, дислипидемия, малоподвижный образ жизни, нарушенная функция почек*) и такие симптомы, как одышка и утомляемость при физической нагрузке. Натрийуретический пептид как «золотой стандарт» диагностики сердечной недостаточности или эхокардиография (ЭхоКГ) для скрининга ХСН у пациентов с СД **не рекомендованы**. Приоритетными должны стать мероприятия по повышению информированности общественности о связи между гипергликемией и неблагоприятными исходами.

Фенотипы

Ведение пациентов с ХСН и СД требует постоянного переосмысления с учетом новых достижений доказательной медицины, поскольку эти два состояния имеют разные фазы развития, на течение которых влияют множественные факторы.

Выделение «фенотипов» пациентов с ХСН и СД вероятно обусловлено их особенностями: многообразие факторов риска и клинических проявлений, длительность течения, неуклонное прогрессирование. Даже у бессимптомных пациентов, на фоне стабильного течения возникают обострения в виде гипо- или гипергликемических состояний при СД и декомпенсации сердечной деятельности при ХСН.

Рис. 5. Подходы к выявлению пациентов с ХСН и сохраненной ФВЛЖ.
Fig. 5. Approaches to identification of patients with CHF and preserved LVEF.



Примечание. ЭКГ – электрокардиография, НУП – натрийуретические пептиды, ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия, ФП – фибрилляция предсердий, ДЗЛА – давление заклинивания в легочной артерии.

«Фенотип» представляет собой любые структурные и функциональные характеристики организма, определяемые его генотипом и действием факторов окружающей среды. Выделение клинических фенотипов преследует цель разделить пациентов на подгруппы с разным клиническим вариантом течения заболевания и обеспечить оптимальный выбор тактики лечения.

На сегодняшний день предложено рассматривать **три фенотипа пациентов** с ХСН и СД, каждый из которых характеризуется разным риском возникновения осложнений в будущем:

1. Пациенты с небольшой систолической и диастолической дисфункцией ЛЖ, с благоприятным прогнозом.
2. Пациенты с ожирением, АГ и диастолической дисфункцией ЛЖ (в основном, женщины).
3. Кластер гипертрофии миокарда ЛЖ и систолической дисфункции ЛЖ (в основном, мужчины).

Фенотипы 2 и 3 характеризуются неблагоприятным прогнозом.

Междисциплинарный подход

В наши дни лечение пациентов с СД 2-го типа осуществляется не только врачами-эндокринологами, но и врачами-терапевтами, врачами общей практики и кардиологами. Мировой опыт наблюдения и лечения пациентов с ХСН и сохраненной ФВЛЖ также свидетельствует о необходимости комплексного междисциплинарного подхода к диагностике данного фенотипа сердечной недостаточности и дальнейшему наблюдению [22] (рис. 5).

Таким образом, необходима настороженность врачей в отношении наличия ХСН с сохраненной ФВЛЖ у лиц старшего возраста с сопутствующим СД.

Заключение

ХСН и СД представляют собой заболевания с общими факторами риска, нарастающей встречаемостью, хроническим течением и неблагоприятным прогнозом. До 30% пациентов с ХСН имеют СД – наиболее частое сопутствующее заболевание в практике терапевта, кардиолога, что требует междисциплинарного подхода. Перспективным направлением в изучении коморбидности двух

патологий является дальнейшее определение необходимости скрининга ХСН при СД, усовершенствование своевременной диагностики ХСН с сохраненной ФВЛЖ при СД и разработка междисциплинарного подхода к наблюдению и лечению этой категории пациентов.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Kraemer HC. Statistical issues in assessing comorbidity. *Stat Med* 1995; 14: 721–3.
- Van den Akker M, Buntinx F, Roos S, Knottnerus JA. Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? A review of the literature. *Eur J Gen Pract* 1996; 2: 65–7.
- Kernick D, Chew-Graham CA, O'Flynn N. Clinical assessment and management of multimorbidity: NICE guideline. *Br J Gen Pract* 2017; 67 (658): 235–6. DOI: 10.3399/bjgp17X690857
- Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019; 18 (1): 5–66. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66 [Oganov R.G., Simanenkova V.I., Bakulin I.G. et al. Komorbidnaia patologiiia v klinicheskoi praktike. Algoritmy diagnostiki i lecheniia. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika. 2019; 18 (1): 5–66. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66 (in Russian).]
- Van Oostrom SH, Picavet HS, van Gelder BM et al. Multimorbidity and comorbidity in the Dutch population - data from general practices. *BMC Public Health* 2012; 12 (1): 715.
- Van Deursen V, Urso R, Laroche C et al. Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *Eur J of Heart Fail* 2014; 16: 103–11.
- Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая и острая декомпенсированная. Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018; 58 (6S): 8–164. DOI: 10.18087/cardio.2475 [Mareev V.Iu., Fomin I.V., Ageev F.T. et al. Klinicheskie rekomendatsii OSSN – RKO – RNMOT. Serdechnaia nedostatocnost': khronicheskaiia i ostraiia dekompensirovannaia. Diagnostika, profilaktika i lechenie. Kardiologiia. 2018; 58 (6S): 8–164. DOI: 10.18087/cardio.2475 (in Russian).]
- Ponikowski P, Voors A, Anker S et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
- Mureddu G, Agabiti N, Rizzello V et al. PREDICTOR Study Group. Prevalence of preclinical and clinical heart failure in the elderly. A population-based study in Central Italy. *Eur J Heart Fail* 2012; 14: 718–29.
- Metra M, Teerlink J. Heart Failure. *The Lancet* 2017; 390 (10106): 1981–95. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31071-1
- Shah S, Kitzman D, Borlaug B et al. Phenotype-Specific Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Multiorgan Roadmap. *Circulation* 2016; 134: 73–90. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021884
- Obokata M, Reddy S, Melenovsky V, Borlaug B. Evidence Supporting the Existence of a Distinct Obese Phenotype of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation* 2017; 136 (1): 6–19. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026807
- Paulus W. Unfolding Discoveries in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020; 382: 679–82. DOI: 10.1056/NEJMcibr1913825
- Lupon J, Gavidia-Bovadilla G, Ferrer E et al. Heart failure with preserved ejection fraction infrequently evolves towards a reduced phenotype in long-term survivors: a long-term prospective longitudinal study. *Circ Heart Fail* 2019; 12 (3): e005652.
- Lin X, Xu Y, Pan X et al. Global, regional, and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: an analysis from 1990 to 2025. *Sci Rep* 2020; 10: 14790. DOI: 10.1038/s41598-020-71908-9
- IDF Diabetes Atlas. 8th Edition. 2017.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. 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. DOI: 10.14341/DM9686 [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. et al. Sakharnyi diabet v Rossiiskoi Federatsii: rasprostranennost', zaboлеваemost', smertnost', parametry uglevodnogo obmena i struktura sakharnosnizhaiushchei terapii po dannym Federal'nogo registra sakharnogo diabeta, status 2017 g. Sakharnyi diabet. 2018; 21 (3): 144–59. DOI: 10.14341/DM9686 (in Russian).]
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. Вып. 8. М.: УП ПРИНТ, 2017. [Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. Ed. I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Iu. Maiorov. Vyp. 8. M.: UP PRINT, 2017 (in Russian).]
- Cavender M. (REACH) registry. *Circulation* 2015; 10: 923–31.
- Kodama S, Fujihara K, Horikawa C et al. Diabetes mellitus and risk of new-onset and recurrent heart failure: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Failure* 2020; 7: 2146–74. DOI: 10.1002/ehf2.12782
- Wang Y, Nagishi T, Negishi K, Marwick T. Prediction of heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus - a systematic review and meta-analysis. *Diabet Res Clin Pract* 2015; 108 (1): 55–66.
- Duque ER, Briassoulis A, Alvarez PA. Heart failure with preserved ejection fraction in the elderly: pathophysiology, diagnostic and therapeutic approach. *J Geriatr Cardiol* 2019; 16 (5): 421–8. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2019.05.009

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / Information about the author

Ларина Вера Николаевна – д-р мед. наук, зав. каф. поликлинической терапии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: larinav@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7825-5597

Vera N. Larina – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: larinav@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7825-5597

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.10.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 14.12.2020

Прием амиодарона как причина синдрома тиреотоксикоза: современное состояние проблемы и клинический случай

Н.И. Волкова, И.Ю. Давиденко, Л.А. Ганенко, А.Н. Чернова, Г.Р. Гизатуллина

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия
davidenko.iu@gmail.com

Аннотация

В кардиологической практике в силу доказанной эффективности и уникальности в качестве антиаритмического препарата широко используется препарат III класса по Воген–Вильямсу – амиодарон. Изучение клинических особенностей амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза 2-го типа является актуальным в профессиональной деятельности эндокринологов и кардиологов, а также необходимо для предотвращения некорректной тактики лечения пациента. В статье описан случай амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза у 35-летнего пациента, имеющего в анамнезе жалобы на снижение массы тела, дрожание кистей, ощущение учащенного сердцебиения и неверно установленный ранее диагноз диффузного токсического зоба (болезнь Грейвса). Рассмотрены особенности дифференциальной диагностики синдрома тиреотоксикоза и возможных последствий при несоблюдении алгоритма диагностики.

Ключевые слова: амиодарон, амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз, нарушения ритма сердца, диффузный токсический зоб.

Для цитирования: Волкова Н.И., Давиденко И.Ю., Ганенко Л.А. и др. Прием амиодарона как причина синдрома тиреотоксикоза: современное состояние проблемы и клинический случай. FOCUS Эндокринология. 2020; 2: 22–25. DOI: 10.47407/ef2020.1.2.0012

Amiodarone administration as a cause of thyrotoxicosis syndrome: clinical case

Natalya I. Volkova, Ilya Yu. Davidenko, Lilia A. Ganenko, Anastasya N. Chernova, Gulnara R. Gizatullina

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia
davidenko.iu@gmail.com

Abstract

In cardiological practice, due to the proven efficacy and uniqueness, the drug of III class according to Vaughan–Williams E.M. – amiodarone is widely used as an antiarrhythmic drug. The study of the clinical features of type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis is relevant in the professional activities of endocrinologists and cardiologists, and is also necessary to prevent incorrect patient treatment tactics. The article describes a case of amiodarone-induced thyrotoxicosis in a 35-year-old patient with a history of complaints of weight loss, hand tremors, palpitations, and a previously incorrect diagnosis of diffuse toxic goiter (Graves' disease). The features of differential diagnosis of thyrotoxicosis syndrome and possible consequences of non-compliance with the diagnostic algorithm are considered.

Key words: thyroid hormones, amiodarone, amiodarone-induced thyrotoxicosis, cardiac arrhythmias, Graves' disease.

For citation: Volkova N.I., Davidenko I.Yu., Ganenko L.A. et al. Amiodarone administration as a cause of thyrotoxicosis syndrome: clinical case. FOCUS Endocrinology. 2020; 2: 22–25. DOI: 10.47407/ef2020.1.2.0012

Введение

Амиодарон имеет широкий спектр применения в работе практикующих врачей, к показаниям по назначению данного препарата относят угрожающие жизни желудочковые аритмии, включающие в себя желудочковую тахикардию и фибрилляцию желудочков, наджелудочковые пароксизмальные тахикардии, фибрилляции и трепетания предсердий.

У всех пациентов, получавших лечение амиодароном, наблюдаются ранние (3 мес) изменения уровней сывороточных тиреоидных гормонов в анализах. После трех месяцев показатели тиреотропного гормона (ТТГ) в большинстве случаев возвращаются к норме, свободный тироксин (свТ4) – у верхней границы нормы или слегка по-

вышен, уровень свободного трийодтиронина (свТ3) – у нижней границы нормы, биохимический профиль таких пациентов, принимающих амиодарон, называется эутиреоидным [1].

При этом Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) отмечает аспект влияния лекарственного препарата на функцию щитовидной железы: амиодарон подавляет периферическое превращение Т4 в Т3 и может вызывать повышение уровня тироксина, снижение уровня Т3 и повышение уровня неактивного обратного Т3 у клинически эутиреоидных пациентов; может вызвать либо гипотиреоз (встречается у 10% пациентов) или тиреотоксикоз (встречается примерно у 2% пациентов) [2]. Имеются

данные о том, что тип дисфункции щитовидной железы зависит от потребления йода пациентом: пациенты при достаточном потреблении йода в основном подвержены гипотиреозу после продолжительного лечения амиодароном, тогда как амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз (АИТ) чаще встречается у проживающих в регионах, где наблюдается дефицита йода. Например, в Европе дисфункция щитовидной железы, обусловленная приемом амиодарона, поражает от 3 до 100 пролеченных пациентов в год, и при этом АИТ является основной формой [3].

Существуют различные патогенетические варианты тиреотоксикоза. К первой группе относятся заболевания, при которых повышается выработка тиреоидных гормонов. Второй вариант тиреотоксикоза обусловлен не повышенной выработкой гормонов, а деструкцией ткани щитовидной железы.

Воздействие амиодарона на функцию щитовидной железы можно разделить на эффекты, которые являются следствием внутренних свойств лекарственного препарата, и эффекты, обусловленные действием йода, который содержится в амиодароне [4]. Содержание йода в амиодароне значительно превышает суточную потребность [5]. Последствием этого может быть йодиндуцированный гипертиреоз, обусловленный чрезмерным бесконтрольным синтезом гормонов автономно функционирующей щитовидной железой в ответ на йодную нагрузку [6].

В патогенезе влияния приема амиодарона внимание также уделяют воздействию амиодарона на функциональную активность дейодиназ (ферментов, участвующих в активации и деактивации гормонов щитовидной железы). Данный патогенетический механизм рассмотрен на примере влияния амиодарона на дейодиназы у экспериментальных крыс [7–9]. При культивировании клеток человека выяснено, что амиодарон в дозе 1–2 мкМ снижал уровень экспрессии симпортера йодида натрия (NIS) почти наполовину, но не влиял на гены, участвующие в гормонотрофности щитовидной железы (тирозидная пероксидаза, тиреоглобулин, пендрин и НАДФН-оксидаза); более высокие концентрации (10–20 мкМ) снижали экспрессию всех этих генов [10].

Рассматривая вопрос классификации АИТ, следует отметить, что существует два типа данного патологического состояния. АИТ 1-го типа обычно возникает при патологии щитовидной железы (латентная болезнь Грейвса, многоузловой зоб) и является следствием повышенного биосинтеза тиреоидных гормонов из-за избытка йода у пациентов с уже существовавшим заболеванием щитовидной железы. АИТ 2-го типа – это деструктивный процесс в щитовидной железе, приводящий к выбросу предварительно сформированного гормона. Этот тиреодит обусловлен внутренним токсическим действием амиодарона и обычно сохраняется в течение одного-трех месяцев до тех пор, пока запасы гормонов щитовидной железы не истощатся [11]. В связи с этим при назначении антиаритмической терапии амиодароном рекомендуется проводить мониторинг функции щитовидной железы до

лечения и периодически после него, особенно у пожилых пациентов и у любого пациента с узлами щитовидной железы в анамнезе, зобом или другим нарушением функции щитовидной железы.

Решение об отмене амиодарона должно приниматься совместно кардиологом и эндокринологом, учитывая индивидуальные особенности пациента, и, как правило, своевременное выявление и лечение тиреотоксикоза позволяет продолжить прием препарата (особенно в случаях невозможности отмены или замены амиодарона на другой антиаритмический препарат) [12].

Таким образом, всем пациентам, получающим амиодарон, необходимо проводить мониторинг функции щитовидной железы до лечения, во время и периодически после него. При сборе анамнеза у пациента с дисфункцией щитовидной железы уточнять, не принимал ли он антиаритмических средств. При несоблюдении данного алгоритма больным с нарушением функции щитовидной железы возможно выставить некорректный диагноз и, как следствие, назначить неактуальное лечение.

Клинический случай

Пациент, 35 лет, обратился к участковому терапевту с жалобами на общую слабость, снижение массы тела на 11 кг за последние 1,5 мес, дрожание кистей, ощущение учащенного сердцебиения. Данные жалобы появились у пациента около 1 мес назад. Пациенту рекомендовано обследование на предмет заболеваний щитовидной железы. При исследовании уровня ТТГ выявлено снижение ТТГ < 0,0083 мЕд/л (при референсных значениях 0,4–4,0 мЕд/л), рекомендована консультация эндокринолога.

Согласно объективным данным, рост пациента составлял 181 см, масса тела – 79 кг, ИМТ – 24 кг/м², частота сердечных сокращений (ЧСС) – 100 уд/мин, пульс – 100 уд/мин, артериальное давление (АД) – 115/80 мм рт. ст. При физикальном обследовании щитовидная железа не увеличена (размером не более дистальной фаланги большого пальца обследуемого).

По результатам повторного лабораторного обследования выявлено снижение ТТГ (< 0,0083 мЕд/л), повышение свТ4 – 28,29 пмоль/л (при референсных значениях 9,00–19,05 пмоль/л). Пациенту рекомендовано ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы. Наблюдалась УЗ-признаки диффузных изменений ткани щитовидной железы, общий объем железы – 16,8 мл.

При повторном обращении в ходе интерпретации результатов выявлено незначительное повышение титра антител к рецепторам ТТГ – 1,43 МЕ/л (при норме менее 1,0 МЕ/л), на основании чего был выставлен диагноз диффузного токсического зоба (болезнь Грейвса). Специалистом было назначено лечение: тиамазол (тирозол) по 30 мг/сут в 2 приема, биспролол 2,5 мг по 1 таблетке 1 раз в день утром, длительно. Рекомендован контроль свободного Т4 и общего Т3 через 3 нед, а также самоконтроль АД и пульса.

Через 3 нед при повторной консультации пациент отметил улучшение самочувствия, однако слабость и дро-

жание рук проявлялись в вечернее время. По данным дневника самоконтроля, АД не превышало 125/80 мм рт. ст., пульс – 91–115 уд/мин. По результатам лабораторного обследования сохранялось повышение свТ4 (23,33 пмоль/л) и общего Т3 (3,26 нмоль/л). Полученные данные гормонов щитовидной железы свидетельствовали о неэффективности проводимой терапии и были расценены как неадекватность получаемой дозы тирозола, было принято решение об увеличении дозы до 40 мг/сут с последующим контролем свТ4 и общего Т3 через 2 нед.

Спустя 2 нед по результатам лабораторного обследования сохранялось повышение свТ4 (27,26 пмоль/л) и общего Т3 (3,84 нмоль/л). Принимая во внимание отсутствие динамики на фоне получаемого лечения, диагноз «диффузный токсический зоб» был поставлен под сомнение.

При более тщательном сборе анамнеза установлено, что около 1,5 года назад пациент наблюдался у кардиолога по поводу частой желудочковой экстрасистолии, была выполнена процедура радиочастотной абляции, перед проведением которой больной получал терапию амиодароном в течение 6 мес (дозы не помнит). В связи с этим для установления причины синдрома тиреотоксикоза рекомендовано проведение сцинтиграфии с Тс-99м-пертехнетатом, по данным которой на тиреосцинтифото было получено слабое накопление радиофармацевтического препарата с диффузной неравномерностью распределения.

На основании результатов лабораторных методов исследования функционального состояния щитовидной железы, сцинтиграфии щитовидной железы, учитывая данные анамнеза (приема амиодарона 1,5 года назад) и неэффективность проводимой ранее тиреостатической терапии, был выставлен диагноз – амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2-го типа. Была отменена анти-тиреоидная терапия тирозолом и назначена терапия глю-

кокортикоидами – преднизолон в суточной дозировке 40 мг. В настоящее время проводится динамическое наблюдение.

Заключение

АИТ может проявляться симптомами и клиническими признаками, неотличимыми от тиреотоксикоза другой этиологии, при этом признаки тиреотоксикоза проявляются не у всех пациентов и могут быть скрыты основным заболеванием, связанным с патологией сердечно-сосудистой системы. В связи с тем, что амиодарон и его метаболиты имеют длительный период полувыведения, могут наблюдаться и отдаленные последствия приема данного антиаритмического препарата, как описано в приведенном случае.

Необходимо проведение дифференциальной диагностики синдрома тиреотоксикоза, так как выявление вида тиреотоксикоза является принципиальным, поскольку лечебные подходы различны. При этом изучение АИТ как 1-го, так и 2-го типа остается актуальным в связи с противоречивыми данными об эффективности разных подходов в лечении (в зависимости от типа АИТ) различных исследований [12].

На примере данного клинического случая мы хотели продемонстрировать, насколько важно тщательно собирать анамнез пациента и проводить дифференциальную диагностику, особенно в ситуации, когда полученные отклонения являются незначительными (увеличение титра антител к рецепторам ТТГ в нашем случае), а назначенное адекватное лечение не приносит должного эффекта (тиреостатическая терапия в дозе 30 мг). Так как за этими ошибками следует неверный диагноз и, соответственно, неверное лечение.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература / References

1. Демидова Т.Ю., Кишкович Ю.С., Ладыгина Д.О. Ведение пациентов с амиодарон-ассоциированной дисфункцией щитовидной железы. *Новости Европейской тиреологической ассоциации 2018 г.* РМЖ. 2018; 11 (II): 101–4. [Demidova T.Yu., Kishkovich Yu.S., Ladygina D.O. Vedenie patsientov s amiodaron-assotsirovannoi disfunktsiei shchitovidnoi zhelezy. *Novosti Evropeiskoi tireoidologicheskoi assotsiatsii 2018 g.* RMZh. 2018; 11 (II): 101–4 (in Russian).]
2. US Food and Drug Administration. *Cordarone Medication Guide.* <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/amiodarone-hydrochloride-marketed-cordarone-and-racemorone-information>
3. Крюков Е.В., Потехин Н.П., Фурсов А.Н. и др. Алгоритм ведения пациентов, получающих амиодарон, в зависимости от функционального состояния щитовидной железы. *Клиническая медицина.* 2017; 95 (10): 901–5. DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-10-901-905. [Kriukov E.V., Potekhin N.P., Fursov A.N. et al. *Algoritm vedeniia patsientov, poluchaiushchikh amiodaron, v zavisimosti ot funktsional'nogo sostoianii shchitovidnoi zhelezy.* *Klinicheskaiia meditsina.* 2017; 95 (10): 901–5. DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-10-901-905 (in Russian).]
4. Trohman RG, Sharma PS, McAninch EA, Bianco AC. Amiodarone and thyroid physiology, pathophysiology, diagnosis and management. *Trends Cardiovasc Med* 2019; 29 (5): 285–95. DOI: 10.1016/j.tcm.2018.09.005. PMID: 30309693; PMID: PMC6661016.
5. Ермолаева А.С., Бякина О.А., Сыч Ю.П. и др. Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2-го типа: предикторы и варианты терапии. *Альманах клинической медицины.* 2019; 47 (2): 156–65. DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-018. [Ermolaeva A.S., Biakina O.A., Sych Yu.P. et al. *Amiodaron-indutsirovannyi tireotoksikoz 2-go tipa: prediktory i varianty terapii.* *Al'manakh klinicheskoi meditsiny.* 2019; 47 (2): 156–65. DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-018 (in Russian).]
6. Jiang LQ, Chen SJ, Xu JJ et al. Dronedarone and Amiodarone Induce Dyslipidemia and Thyroid Dysfunction in Rats. *Cell Physiol Biochem* 2016; 38 (6): 2311–22. DOI: 10.1159/000445585. PMID: 27197836.
7. Rosene ML, Wittmann G, Arrojo e Drigo R et al. Inhibition of the type 2 iodothyronine deiodinase underlies the elevated plasma TSH associated with amiodarone treatment. *Endocrinology* 2010; 151 (12): 5961–70. DOI: 10.1210/en.2010-0553. PMID: 20926587; PMID: PMC2999495.
8. Van Beeren HC, Kwakkel J, Ackermans MT et al. Action of specific thyroid hormone receptor $\alpha(1)$ and $\beta(1)$ antagonists in the central and peripheral regulation of thyroid hormone metabolism in the rat. *Thyroid* 2012; 22 (12): 1275–82. DOI: 10.1089/thy.2012.0135. PMID: 22985455.
9. Yamazaki K, Mitsuhashi T, Yamada E et al. Amiodarone reversibly decreases sodium-iodide symporter mRNA expression at therapeutic concentrations and induces antioxidant responses at supraphysiological concentrations in cultured human thyroid follicles. *Thyroid* 2007; 17 (12): 1189–200. DOI: 10.1089/thy.2007.0215. PMID: 18020914.

10. Bogazzi F, Tomisti L, Di Bello V, Martino E. Tirotoxicosi indotta da amiodarone [Amiodarone-induced thyrotoxicosis]. *G Ital Cardiol (Rome)* 2017; 18 (3): 219–29. DOI: 10.1714/2674.27399. PMID: 28398380.
11. Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L et al. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. *Eur Thyroid J* 2018; 7 (2): 55–66. DOI: 10.1159/000486957. PMID: 29594056; PMCID: PMC5869486.
12. Mini Gopalan, Romesh Khardori ed. *Thyroid Dysfunction Induced by Amiodarone. Therapy Treatment & Management. Updated: Aug 28, 2020.* <https://emedicine.medscape.com/article/129033-treatment#d5>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / Information about the authors

Волкова Наталья Ивановна – д-р мед. наук, проф., проректор по научной работе, зав. каф. внутренних болезней №3, ФГБОУ ВО РостГМУ
Natalya I. Volkova – D. Sci. (Med.), Rostov State Medical University

Давиденко Илья Юрьевич – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней №3, ФГБОУ ВО РостГМУ. E-mail: davidenko.iu@gmail.com
Ilya Yu. Davidenko – Cand. Sci. (Med.), Rostov State Medical University, E-mail: davidenko.iu@gmail.com

Ганенко Лилия Александровна – ассистент каф. внутренних болезней №3, ФГБОУ ВО РостГМУ
Lilia A. Ganenko – Assistan, Rostov State Medical University

Чернова Анастасия Николаевна – врач-ординатор каф. внутренних болезней №3, ФГБОУ ВО РостГМУ
Anastasya N. Chernova – Medical Resident, Rostov State Medical University

Гизатуллина Гульнара Рустемовна – врач-ординатор каф. внутренних болезней №3, ФГБОУ ВО РостГМУ
Gulnara R. Gizatullina – Medical Resident, Rostov State Medical University

Статья поступила в редакцию / *The article received: 22.11.2020*
Статья принята к печати / *The article approved for publication: 14.12.2020*

Соматические мутации в «горячих точках» генов *BRAF*, *KRAS*, *NRAS*, *EIF1AX* и *TERT* при новообразованиях щитовидной железы

В.А. Качко

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
Veraf246@gmail.com

Аннотация

Обоснование. Молекулярно-генетические маркеры, обнаружение которых может быть ассоциировано с выявлением рака щитовидной железы и/или более агрессивным течением заболевания, в том числе соматические мутации генов *BRAF*, *KRAS*, *NRAS*, *EIF1AX* и *TERT*, широко исследуются в настоящее время. Их применение возможно как для дифференциальной диагностики, так и для прогнозирования течения заболевания, помощи лечащему врачу в принятии решений по тактике ведения пациентов, поскольку до сих пор остается ряд спорных вопросов в ведении пациентов с высокодифференцированным раком щитовидной железы низкого риска. Разработка персонализированного подхода к диагностике и лечению пациентов с новообразованиями щитовидной железы с использованием молекулярно-генетического тестирования является современным и актуальным направлением медицины.

Цель. Оценка частоты встречаемости соматических мутаций в «горячих точках» генов *BRAF*, *KRAS*, *NRAS*, *EIF1AX* и *TERT* в гистологическом, цитологическом материале и в плазме крови пациентов с новообразованиями щитовидной железы и возможности их использования для дифференциальной диагностики.

Методы. Проведено проспективное, одноцентровое клиническое исследование. Образцы гистологического, цитологического материала и плазмы крови тестировали на наличие соматических мутаций в «горячих точках» генов *BRAF*, *KRAS*, *NRAS*, *EIF1AX* и *TERT*.

Результаты. В гистологическом материале мутации в «горячих точках» гена *BRAF* (экзон 15, район кодонов 600–601) были обнаружены в 35,3% случаев, в цитологическом материале – в 39,2% случаев и в свободно циркулирующей ДНК плазмы крови мутации гена *BRAF* были выявлены в 1 случае. Мутации в «горячих точках» гена *NRAS* (экзон 3, кодон 61) были обнаружены в 7,8% случаев, в цитологическом материале – в 9,5% случаев и в свободно циркулирующей ДНК плазмы крови мутации гена *NRAS* были выявлены в 1 случае; мутации в горячих точках генов *KRAS*, *TERT* и *EIF1AX* выявлены не были.

Заключение. Определение мутации *BRAF* в цитологическом материале можно использовать как дополнительный маркер для диагностики папиллярного рака щитовидной железы. Не получено данных об информативности и целесообразности определения на дооперационном этапе в цитологическом материале мутаций генов *NRAS*, *KRAS*, *TERT*, *EIF1AX*.

Ключевые слова: новообразования щитовидной железы, рак щитовидной железы, молекулярно-генетические исследования, мутации в «горячих точках» генов *BRAF*, *KRAS*, *NRAS*, *EIF1AX* и *TERT*.

Для цитирования: Качко В.А. Соматические мутации в «горячих точках» генов *BRAF*, *KRAS*, *NRAS*, *EIF1AX* и *TERT* при новообразованиях щитовидной железы. FOCUS Эндокринология. 2020; 2: 26–33. DOI: 10.47407/ef2020.1.2.0013

Somatic mutations in the "hot spots" of the *BRAF*, *KRAS*, *NRAS*, *EIF1AX* and *TERT* genes in thyroid neoplasms

Vera A. Kachko

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
Veraf246@gmail.com

Abstract

Background. Molecular genetic markers that may be associated with the detection of thyroid cancer and/or a more aggressive course of the disease, including somatic mutations of the *BRAF*, *KRAS*, *NRAS*, *EIF1AX* and *TERT* genes, are currently being widely studied. Their use is possible both for differential diagnosis and for predicting the course of the disease, to help the attending physician in making decisions on patient management tactics, since there are still a number of controversial issues in the management of patients with highly differentiated low-risk thyroid cancer. The development of a personalized approach to the diagnosis and treatment of patients with thyroid neoplasms using molecular genetic testing is a modern and relevant area of medicine.

Aims. Evaluation of the frequency of somatic mutations in the "hot spots" of the *BRAF*, *KRAS*, *NRAS*, *EIF1AX* and *TERT* genes in histological, cytological material and in the blood plasma of patients with thyroid neoplasms and the possibility of their use for differential diagnosis.

Materials and methods. A prospective, single-center clinical trial was performed. Histological, cytological, and plasma samples were tested for somatic mutations in the "hot spots" of the *BRAF*, *KRAS*, *NRAS*, *EIF1AX* and *TERT* genes.

Results. In histological material, mutations in the "hot spots" of the *BRAF* gene (exon 15, codon region 600–601) were detected in 35.3% of cases, in cytological material in 39.2% of cases, and in freely circulating blood plasma DNA, *BRAF* gene mutations were detected in 1 case. Mutations in "hot spots" of the gene *NRAS* (exon 3, codon 61) were detected in 7.8% of cases, cytological material in 9.5% of cases and in free-circulating DNA in the blood plasma *NRAS* gene mutation was identified in 1 case; mutations in the hotspots of *KRAS*, *EIF1AX* and *TERT* genes were not identified.

Conclusions. Evaluation of the mutation in *BRAF* gene in the cytological material can be used as an additional marker for the diagnosis of papillary thyroid cancer. No data were obtained for the informativeness and expediency of evaluation of the mutations in *NRAS*, *KRAS*, *TERT*, and *EIF1AX* genes in the cytological material at the preoperative stage.

Key words: thyroid neoplasms; differentiated thyroid cancer; molecular testing; somatic mutations in hot spots of the genes *BRAF*, *KRAS*, *NRAS*, *TERT*, and *EIF1AX*.

For citation: Kachko V.A. Somatic mutations in the "hot spots" of the *BRAF*, *KRAS*, *NRAS*, *EIF1AX* and *TERT* genes in thyroid neoplasms. *FOCUS Endocrinology*. 2020; 2: 26–33. DOI: 10.47407/ef2020.1.2.0013

Обоснование

Актуальность исследования определяется в первую очередь ростом выявляемости и распространенности новообразований щитовидной железы (ЩЖ) [1]. Стандартным методом дооперационной диагностики рака щитовидной железы (РЩЖ) является прицельная тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) с цитологическим исследованием. Однако данный метод имеет ряд ограничений при дифференциальной диагностике фолликулярных опухолей, отнесенных к диагностической категории III–V по классификации Bethesda [2]. РЩЖ – самая частая злокачественная опухоль эндокринной системы. Как и любая злокачественная опухоль, РЩЖ является опасным для жизни заболеванием, которое потенциально может привести к гибели больного [3]. Если заболевание диагностировано своевременно, правильно выполнено хирургическое лечение и послеоперационное ведение пациентов – прогноз благоприятный. Это, в свою очередь, требует наличия четких и обоснованных клиническим опытом рекомендаций по диагностике и лечению новообразований ЩЖ. И одним из перспективных методов является молекулярно-генетическое тестирование, но в настоящий момент отсутствуют четкие показания для его проведения, в связи с отсутствием данных долгосрочного наблюдения за пациентами, у которых выявление/отсутствие мутаций привело к изменению врачебной тактики [2, 4, 5]. Целью нашего исследования стала разработка персонализированного подхода к диагностике и лечению пациентов с новообразова-

ниями ЩЖ с использованием молекулярно-генетического тестирования посредством оценки панели соматических мутаций в горячих точках генов *BRAF*, *KRAS*, *NRAS*, *EIF1AX*, *TERT*, поскольку их обнаружение ассоциировано с РЩЖ и с более агрессивным течением заболевания.

Методы

Дизайн. Проведено проспективное одноцентровое клиническое исследование, схема представлена на рис 1.

Критерии соответствия. Критерии включения: пациенты обоих полов, возрастом старше 18 лет на основании цитологического заключения. Для цитологического заключения «высокодифференцированный рак щитовидной железы» (ВДРЩЖ) – размер новообразования ЩЖ менее 2 см, отсутствие признаков метастазирования или экстрагитреоидного распространения по данным ультразвукового исследования (УЗИ) ЩЖ, что соответствовало стадии T1 низкого риска (по версии TNM 2009 г.). Для цитологического заключения «новообразования щитовидной железы» (НОЩЖ) – размер образования менее 2 см. Для цитологического заключения «узловой коллоидный зоб» (УКЗ) – показание для операции, которыми были наличие синдрома компрессии органов шеи или косметический дефект.

Критериями исключения для всех групп были: некомпенсированный тиреотоксикоз, проведенная ранее операция на ЩЖ, отягощенный анамнез по наследственным и семейным формам заболеваний ЩЖ, повышенный уровень кальцитонина.

Рис. 1. Схема исследования.

Fig. 1. Study design.



Примечание. Здесь и далее на рисунках и таблицах: ВДРЩЖ – высокодифференцированный РЩЖ, УКЗ – узловой коллоидный зоб, ФНО или НОЩЖ – фолликулярные новообразования, отнесенные к диагностической категории III–V по классификации Bethesda, ФА – фолликулярная аденома.

Условия проведения и продолжительность. В исследование включали пациентов, находившихся на лечении в хирургическом отделении ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Набор пациентов в группы продолжался в течение трех лет – с 2012 по 2014 г.

Описание медицинского вмешательства. Все пациенты до включения в исследование получали «Информацию для пациента и информированное согласие для участия в клиническом исследовании». Участие было добровольным. Всем пациентам, включенным в исследование, проводили лабораторно-инструментальный комплекс для подготовки, проведения и послеоперационного наблюдения, все были прооперированы и всем проводили молекулярно-генетическое исследование гистологического материала, части пациентов – цитологического материала и плазмы крови.

Секвенирование по Сэнгеру проводили в специализированной лаборатории ЗАО «Евроген Ру» на аппарате «ABI 3500» (Applied Biosystems – часть Thermo Fisher Scientific, США) с использованием рекомендованных производителем наборов реагентов и стандартных операционных процедур. Исследовали только образцы, из которых удалось выделить достаточное количество ДНК.

В гистологическом и цитологическом материале поиск мутаций в «горячих точках» генов *BRAF* (экзон 15) и *NRAS* (экзон 3, район кодона 61) в ДНК образцов проводили методом мутационно-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с верификацией положительных и сомнительных результатов методом секвенирования продуктов ПЦР по Сэнгеру. Использовали наборы реагентов «Инсайдер *BRAF*» и «Инсайдер *NRAS*» (ЗАО «Евроген») в соответствии с инструкцией производителя. Поиск мутаций в других «горячих точках» гена *NRAS* (экзон 2, район кодонов 12 и 13; экзон 3, район кодона 59; экзон 4, район кодонов 117 и 146) и в «горячих точках» гена *KRAS* (экзон 2, район кодонов 12 и 13; экзон 3, район кодонов 59 и 61; экзон 4, район кодонов 117 и 146) проводили методом мутационно-специфической ПЦР в режиме реального времени с верификацией положительных и сомнительных результатов методом секвенирования продуктов ПЦР по Сэнгеру. Использовали набор реагентов «Инсайдер PAN-RAS» (ЗАО «Евроген») в соответствии с инструкцией производителя. Поиск мутаций в «горячих точках» гена *TERT* (транскрипт NM_198253.2, промоторная область) в ДНК образцов проводили методом ПЦР с последующим секвенированием продуктов ПЦР по Сэнгеру. Использовали набор реагентов «ГенСкан *TERT*» (ООО «Евроген Лаб») в соответствии с инструкцией производителя. Поиск мутаций в «горячих точках» гена *EIF1AX* (экзон 6) в ДНК части образцов проводили методом ПЦР с последующим секвенированием продуктов

ПЦР по Сэнгеру. Использовали набор реагентов «ГенСкан *EIF1AX-6*» (ООО «Евроген Лаб») в соответствии с инструкцией производителя. Исследовали только образцы, в которых обнаруживались мутации в генах *NRAS* или *KRAS*.

Для выделения циркулирующей ДНК производили забор периферической крови за день до и на 3–5-е сутки после оперативного вмешательства. Кровь забирали в вакуумные пробирки с консервантом на основе EDTA. Образцы крови обрабатывали в два этапа. Вначале в срок не позднее чем через 4 ч после забора крови отделяли фракцию плазмы крови методом трехэтапного центрифугирования по стандартному протоколу. Затем из плазмы крови выделяли циркулирующую ДНК с использованием набора реагентов «QiaAmp Circulating Nucleic Acids Kit» (Qiagen, Hilden, Германия) в соответствии с инструкцией производителя. Концентрацию и качество выделенной ДНК оценивали с использованием набора реагентов «aXY-Детект» (ООО НПФ «Синтол», Москва, РФ) в соответствии с инструкцией производителя.

Поиск мутаций в «горячих точках» экзона 15 гена *BRAF* и экзона 3 гена *NRAS* в образцах циркулирующей ДНК плазмы крови проводили методом высокочувствительной мутационно-специфической ПЦР-РВ в модификации усиленной аллель-специфической ПЦР-РВ с одновременным подавлением амплификации аллелей «дикого типа». Использовали наборы реагентов серии «Супер-Инсайдер» (ООО «Евроген Лаб», Россия) в соответствии с инструкцией производителя.

Этическая экспертиза. Протокол исследования был одобрен Межвузовским Комитетом по Этике. Выписка из протокола №02-12 Межвузовского комитета по Этике от 16.02.2012.

Результаты

Определение частоты встречаемости соматических мутаций в «горячих точках» генов *BRAF*, *KRAS*, *NRAS*, *EIF1AX* и *TERT* в гистологическом материале (n=153) [6]. В исследование включены 153 пациента. Все группы были сопоставимы по полу, возрасту, уровню тиреотропного гормона (табл. 1). В исследовании, согласно цитологическим заключениям, группа НОЩЖ была представлена 58 пациентами, после получения результатов гистологического исследования она распределилась на УКЗ – 8 случаев, фолликулярная аденома (ФА) – 30 случаев и ВДРЩЖ – 20 случаев (рис. 2).

Частота обнаружения мутации *BRAF* в общей когорте составила 35,3% (табл. 2), а в группе ВДРЩЖ – 59%. Мутации *BRAF* в гистологическом материале обнаружены в 54 случаях из 153, в том числе наиболее распространенная мутация *V600E* – у 51 пациента; и еще 3 более редкие мутации. Чувствительность теста составила 58,9%, спе-

Таблица 1. Характеристика пациентов (n=153)
Table 1. Patient profiles (n=153)

Показатель	УКЗ (n=24)	НОЩЖ (n=58)	ВДРЩЖ (n=71)	Значимость
Возраст, лет	41 [29; 58,2]	46 [36; 59]	51,5 [40,5; 58]	p=0,262
Пол (муж./жен.)	4/20	7/51	11/60	p=0,809

Рис. 2. Когорты для определения частоты встречаемости соматических мутаций в «горячих точках» генов *BRAF*, *KRAS*, *NRAS*, *EIF1AX* и *TERT* в гистологическом материале (n=153), а – цитологический материал, б – гистологический материал.

Fig. 2. Cohorts for assessment of somatic *BRAF*, *KRAS*, *NRAS*, *EIF1AX* and *TERT* hotspot mutations frequency in histology specimens (n=153), a – cytology specimen b – histology specimen.

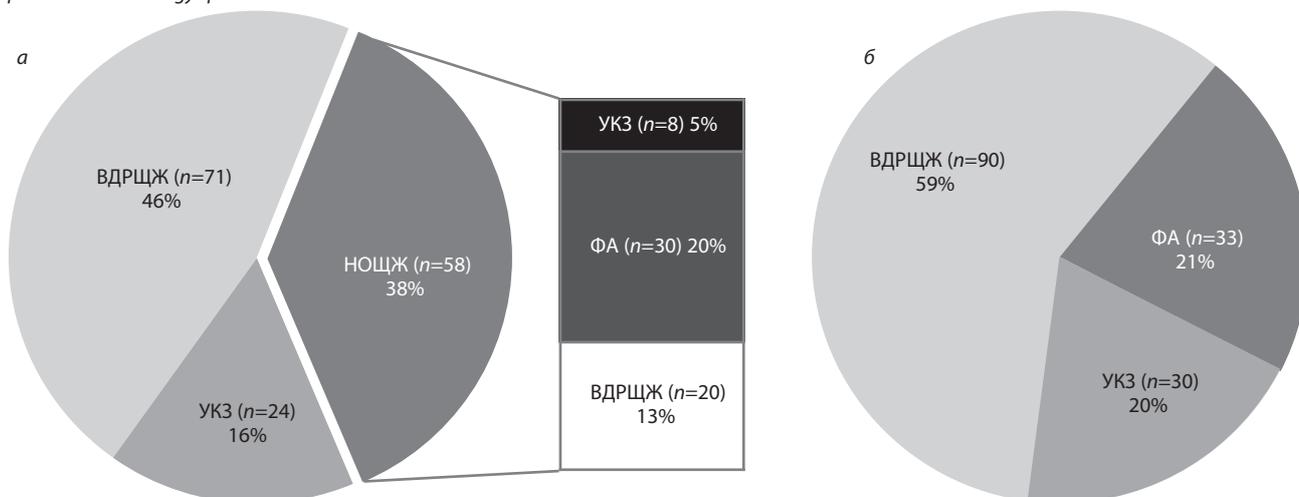


Таблица 2. Результаты определения частоты встречаемости соматических мутаций в «горячих точках» генов *BRAF* в гистологическом материале (n=153)

Table 2. Somatic *BRAF* hotspot mutations frequency in histology specimens (n=153)

Вариант мутации	Мутации в гистологическом материале (n=153), n <i>BRAF</i> + =54 (35,3%)		
	УКЗ (n=30)	ФА (n=33)	ВДРЩЖ (n=90)
Нет мутации	29	33	37
c.1799T>A, p.(Val600Glu, V600E)	1	-	50
c.1799_1800TG>AT, p.(Val600Asp, V600D)	-	-	1
c.1801A>G, p.(Lys601Glu, K601E)	-	-	1
c.1794_1796delTAC, p.(Thr599del, T599del)	-	-	1

Таблица 3. Результаты определения частоты встречаемости соматических мутаций в «горячих точках» генов *NRAS* в гистологическом материале (n=153)

Table 3. Somatic *NRAS* hotspot mutations frequency in histology specimens (n=153)

Вариант мутации	Мутации в гистологическом материале (n=153), n <i>NRAS</i> + =12 (7,8%)		
	УКЗ (n=30)	ФА (n=33)	ВДРЩЖ (n=90)
Нет мутации (дикий тип)	28	27	86
c.182A>G, p.(Gln61Arg, Q61R)	2	5	4
c.181C>A, p.(Gln61Lys, Q61K)	-	1	-

Таблица 4. Характеристика пациентов (n=74)

Table 4. Patient profiles (n=74)

Показатель	УКЗ	НОЩЖ	ВДРЩЖ	Значимость
Возраст, лет	34 [28,5; 55]	51 [34; 59]	52 [46; 59,5]	p=0,048
Пол (муж./жен.)	3/14	3/26	2/27	p=0,521

цифичность – 98,4%, точность – 75,2%, PPV в отношении злокачественного характера опухоли – 65,6% и NPV в отношении доброкачественного характера опухоли – 94,9%.

По результатам гистологического исследования операционного материала у 53 пациентов с мутациями в гене *BRAF* был выявлен папиллярный РЩЖ (ПРЩЖ) и в 1 случае выявлен УКЗ.

Выявление мутации в гене *BRAF* у пациента с УКЗ является уникальным, не вполне обычным сочетанием клинических и молекулярных параметров. В литературе

подобные данные не описаны. В нашем исследовании данный факт не может быть объяснен техническими и методическими артефактами. Весьма вероятно, что у данного пациента имела место папиллярная микрокарцинома, которая не вошла в срез гистологического стеклопрепарата.

Мутации *NRAS* в гистологическом материале обнаружены в 12 случаях (табл. 3). Частота обнаружения мутации *NRAS* в общей когорте составила 7,8%. Обе мутации являются наиболее распространенными. Чувствительность теста составила 4,4%, специфичность – 39,0%,

Рис. 3. Когорты для определения частоты встречаемости соматических мутаций в «горячих точках» генов *BRAF*, *KRAS*, *NRAS*, *EIF1AX* и *TERT* в цитологическом материале (n=74); а – цитологический материал, б – гистологический материал.
 Fig. 3. Cohorts for assessment of somatic *BRAF*, *KRAS*, *NRAS*, *EIF1AX* and *TERT* hotspot mutations frequency in cytology specimens (n=74); a – cytology specimen, b – histology specimen.

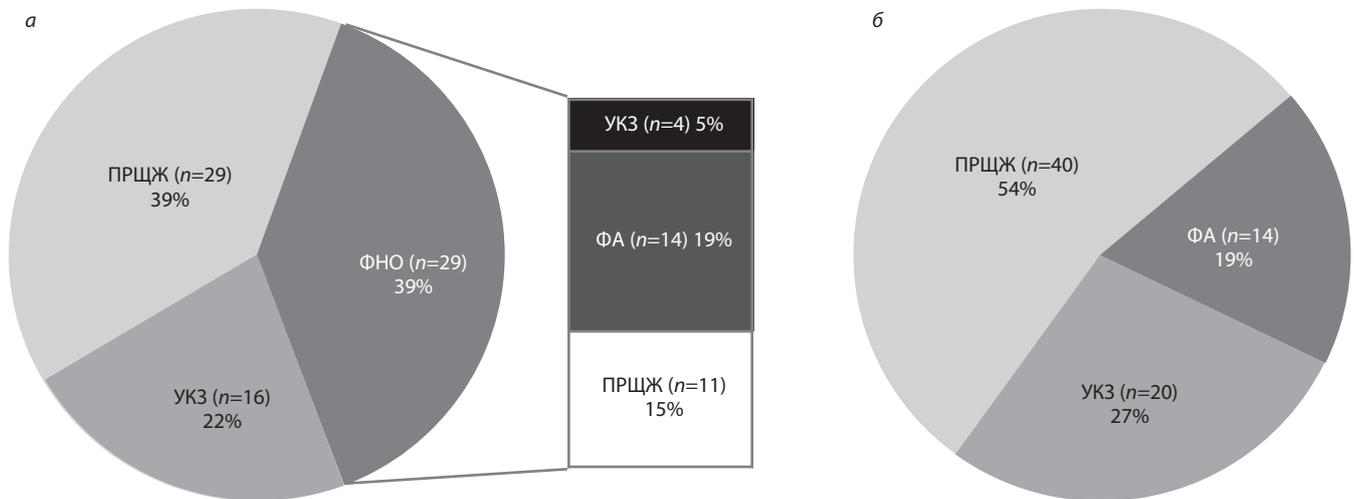


Таблица 5. Результаты определения частоты встречаемости соматических мутаций в «горячих точках» генов *BRAF* в цитологическом материале (n=74)

Table 5. Somatic *BRAF* hotspot mutations frequency in cytology specimens (n=74)

Вариант мутации	Мутации в цитологическом материале (n=74), n <i>BRAF</i> + = 29 (39,2%)		
	УКЗ (n=16)	ФНО (n=29)	ВДРЩЖ (n=29)
Нет мутации	16	22	7
c.1799T>A, p.(Val600Glu, V600E)	–	5	22
c.1799_1800TG>AT, p.(Val600Asp, V600D)	–	1	–
c.1794_1796delTAC, p.(Thr599del, T599del)	–	1	–

Таблица 6. Результаты определения частоты встречаемости соматических мутаций в «горячих точках» генов *BRAF* в группе ФНО (n=29)

Table 6. Somatic *BRAF* hotspot mutations frequency in the TNF group (n=29)

Вариант мутации	Мутации в цитологическом материале в группе ФНО (n=29), n <i>BRAF</i> + = 7 (24,1%)
Нет мутации	22
c.1799T>A, p.(Val600Glu, V600E)	5
c.1799_1800TG>AT, p.(Val600Asp, V600D)	1
c.1794_1796delTAC, p.(Thr599del, T599del)	1

Таблица 7. Результаты определения частоты встречаемости соматических мутаций в «горячих точках» генов *NRAS* в цитологическом материале (n=74)

Table 7. Somatic *NRAS* hotspot mutations frequency in cytology specimens (n=74)

Вариант мутации	Мутации в гистологическом материале (n=74), n <i>NRAS</i> + = 7 (9,5%)		
	УКЗ (n=16)	ФНО (n=29)	ВДРЩЖ (n=29)
Нет мутации	14	24	29
c.182A>G, p.(Gln61Arg, Q61R)	1	4	–
c.181C>A, p.(Gln61Lys, Q61K)	1	1	–

точность – 38,6%, PPV в отношении злокачественного характера опухоли – 0,38% и NPV в отношении доброкачественного характера опухоли – 88,1%.

По результатам гистологического исследования операционного материала злокачественные опухоли ЩЖ, а именно ПРЩЖ, были обнаружены у 4 пациентов с мутациями в гене *NRAS*, ФА – у 6 и УКЗ – у 2 пациентов.

Мутации в других «горячих точках» гена *NRAS*, а также в генах *KRAS*, *EIF1AX*, *TERT* не обнаружены ни в одном образце.

Определение частоты встречаемости соматических мутаций в «горячих точках» генов *BRAF*, *KRAS*, *NRAS*, *EIF1AX* и *TERT* в цитологическом материале (n=74) [7]. В исследование включили 74 пациента. Все группы были

сопоставимы по полу, уровню тиреотропного гормона, несколько моложе были пациенты группы контроля с УКЗ (табл. 4).

В исследовании, согласно цитологическим заключениям, группа с фолликулярными новообразованиями (ФНО) была представлена 29 пациентами, после получения результатов гистологического исследования: УКЗ – 4 случая, ФА – 14 случаев и ПРЦЖ – 11 случаев (рис. 3).

Мутации *BRAF* в цитологическом материале обнаружены в 29 случаях из 74 (табл. 5), в том числе наиболее распространенная мутация *V600E* – у 27 пациентов; и еще 2 более редкие мутации. По результатам гистологического исследования операционного материала у всех 29 пациентов с мутациями в гене *BRAF* был выявлен ПРЦЖ. Чувствительность теста составила 72,5%, специфичность – 100%, точность теста – 85,0%. С учетом распространенности РЦЖ в популяции, прогностическая ценность мутационного теста, выполняемого на цитологическом материале, в отношении злокачественного характера опухоли составила PPV=100%. А прогностическая значимость отрицательного результата этого теста в отношении доброкачественного характера опухоли NPV=95%.

Для группы фолликулярных опухолей мутация в гене *BRAF* была выявлена в 7 случаях из 29 (табл. 6). По результатам гистологического исследования операционного материала у всех 7 пациентов *BRAF*+ был подтвержден ПРЦЖ. Чувствительность, специфичность и точность теста для группы ФНО были достаточно высокими и составили 64%, 100% и 86% соответственно. Обнаружение мутации в «горячих точках» экзона 15 гена *BRAF* (район кодонов 600–601) показало высокую предсказательную силу в отношении злокачественного характера опухоли (PPV=100%). Отсутствие мутаций показало высокую предсказательную силу в отношении доброкачественного характера опухоли (с учетом распространенности РЦЖ в группе ФНО 10–15%) NPV=96,0–93,9%.

Мутации *NRAS* в цитологическом материале обнаружены в 7 случаях (табл. 7). Обе мутации являются наиболее распространенными. По результатам гистологического исследования операционного материала злокачественные опухоли ЩЖ не были обнаружены ни у одного из 7 пациентов с мутациями в гене *NRAS* (в 4 случаях был выявлен УКЗ, в 3 – ФА). Таким образом, чувствительность, специфичность, точность теста были достаточно низкими и составили 0%, 79,4%, 36,5% соответственно.

С учетом распространенности РЦЖ в популяции прогностическая ценность мутационного теста, выполняемого на цитологическом материале, в отношении злокачественного характера опухоли ЩЖ составила PPV=0%, а прогностическая ценность отрицательного результата данного теста в отношении доброкачественного характера опухоли ЩЖ составила NPV=93,8%.

Мутации в других «горячих точках» гена *NRAS*, а также в генах *KRAS*, *EIF1AX*, *TERT* не обнаружены ни в одном образце.

Определение частоты встречаемости соматических мутаций в «горячих точках» генов *BRAF* и *NRAS* в плазме крови (n=66) [8]. В исследование были включены

66 пациентов, у всех пациентов, по данным молекулярного тестирования гистологического материала, была выявлена мутация *BRAF* (n=54) или *NRAS* (n=12).

Мутация *BRAF* с.1799T>A, p.(Val600Glu, V600E) обнаружена в 1 случае в плазме крови до операции. PPV *BRAF* в отношении злокачественного характера опухоли составила PPV 1,8%. По результатам гистологического исследования операционного материала у этого пациента с мутацией в гене *BRAF* был выявлен ПРЦЖ.

Мутация *NRAS* с.182A>G, p.(Gln61Arg, Q61R) не обнаружена ни в одном образце. Мутация *NRAS* с.181C>A, p.(Gln61Lys, Q61K) обнаружена в 1 случае в плазме крови пациента как до, так и после операции. PPV *NRAS* в отношении доброкачественного характера опухоли NPV – 8,3%. По результатам гистологического исследования операционного материала был выявлен УКЗ.

Обсуждение

Молекулярно-генетические исследования, выбранные для анализа в нашем исследовании, были представлены наиболее изученными мутациями.

Точечные мутации *BRAF* выявляются в 30–70% случаев ПРЦЖ. И данная мутация практически не выявляется при доброкачественных новообразованиях. Наиболее частый вариант мутации в гене *BRAF* – это мутация *BRAF* V600E (p.Val600Glu или V600E). Реже встречающиеся мутации в гене *BRAF* – это мутации Glu586Lys, Val600Asp, Val600Lys, Val600Arg, Lys601Glu и др. [9–12].

Мутации семейства *RAS* (H, N, K) – выявляют и в доброкачественных и в злокачественных новообразованиях. Обнаружение *RAS* мутации в ЩЖ не устанавливает степень злокачественности, однако часто является маркером фолликулярного варианта папиллярного рака, который наиболее трудно диагностируется при ТАБ. Чаше мутации *RAS* локализируются в экзоне 3 (кодоны 59 и 61), реже в экзоне 2 (кодоны 12 и 13) или в экзоне 4 (кодоны 117 и 146) [9, 10]. Мутация в экзоне 3 кодона 61 *NRAS* – это вторая по частоте распространенности точечная мутация, после мутации *BRAF* V600E с частотой встречаемости 8,5%, выявлялась в фолликулярных опухолях в четыре раза чаще, чем при ПРЦЖ [13].

По результатам нашего исследования частота встречаемости в гистологическом материале мутаций в «горячих точках» генов *BRAF* и *NRAS* в набранной группе соответствует данным литературы. По данным исследований, от 15 до 39% образцов с неясной цитологической картиной ТАБ оказываются *BRAF*-позитивными. Соответственно, полученные нами результаты также подтверждаются данными литературы. Наше исследование показало, что для дифференциальной диагностики опухолей ЩЖ достаточно изучения мутации в гене *BRAF*, которая была выявлена в 24% ФНО. Во всех этих наблюдениях был подтвержден РЦЖ. Молекулярное тестирование на *BRAF* V600E ЩЖ при ТАБ образцов значительно улучшает точность цитологической диагностики новообразований ЩЖ, и определение мутации *BRAF* в цитологическом материале можно использовать как дополнительный маркер для диагностики ПРЦЖ.

Мутации *TERT* имеют высокую специфичность, они не были найдены при доброкачественных узловых образованиях, были выявлены только при злокачественных новообразованиях и во всех исследованиях показали связь с более агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом. Наиболее часто встречающейся мутацией *TERT* является C228T, реже C250T [14, 15].

Мутации *EIF1AX* выявляют и в доброкачественных, и в злокачественных новообразованиях. Однако именно в сочетании с мутациями семейства *RAS* с высокой вероятностью говорят о злокачественном процессе, и показали связь с более агрессивным течением РЩЖ и неблагоприятным прогнозом. Наиболее часто мутации *EIF1AX* встречаются во 2, 5 и 6 экзонах [16].

Отсутствие выявления генов *KRAS*, *EIF1AX* и *TERT* в гистологическом материале, возможно, указывает на благоприятный прогноз пациентов набранной группы, поскольку данные гены или их комбинации чаще определяют при более агрессивном течении заболевания.

По результатам нашего исследования, не было получено данных за дополнительную информативность использования на дооперационном этапе в цитологическом материале мутаций генов *NRAS*, *KRAS*, *TERT*, *EIF1AX*, а использование всей молекулярно-генетической панели не показало преимуществ перед изолированным определением мутации в гене *BRAF*. Из этого можно заключить, что применение молекулярно-генетических панелей у пациентов ФНО не совсем оправдано, так как малоинформативно и обладает большой стоимостью. Данный подход позволит значительно снизить стоимость предоперационного молекулярно-генетического тестирования пациентов с ФНО при его относительно высоких показателях чувствительности и специфичности.

По полученным нами данным, частота встречаемости мутаций в свободно циркулирующей ДНК плазмы крови при новообразованиях ЩЖ крайне мала и имеет низкую предсказательную силу как в отношении доброкачественного, так и злокачественного характера опухоли, в связи с чем использование свободно циркулирующей ДНК плазмы крови при тестировании исследованной выборки не показало целесообразности для диагностики в группе ВДРЩЖ низкого риска.

Литература / References

1. Brito JP, Yarus AJ, Prokop LJ et al. Prevalence of Thyroid Cancer in Multinodular Goiter vs. Single Nodule: A Systematic Review and Meta-analysis. *Thyroid* 2013; 23 (4): 449–55. DOI: 10.1089/thy.2012.0156
2. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Румянцев П.О. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению высокодифференцированного рака щитовидной железы у взрослых, 2017 год. *Эндокринная хирургия*. 2017; 11 (1): 6–27. DOI: 10.14341/serg201716-27. [Beltsevich D.G., Vanushko V.E., Rumyantsev P.O. et al. 2017 Russian clinical practice guidelines for differentiated thyroid cancer diagnosis and treatment. *Endocrine Surgery*. 2017; 11 (1): 6–27. DOI: 10.14341/serg201716-27 (in Russian).]
3. Goodarzi E, Moslem A, Feizhadad H et al. Epidemiology, Incidence and Mortality of Thyroid Cancer and their Relationship with the Human Development Index in the World: An Ecology Study in 2018. *Adv Hum Biol* 2019; 9: 162–7.
4. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; 26: 1–133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020
5. Hsiao SJ, Nikiforov YE. Molecular Approaches to Thyroid Cancer Diagnosis. *Endocr Relat Cancer* 2014; 21 (5): T301–T313. DOI: 10.1530/ERC-14-0166
6. Качко В.А., Ванушко В.Э., Платонова Н.М. и др. Соматические мутации в генах *BRAF*, *KRAS*, *NRAS*, *EIF1AX* и *TERT*: диагностическая значимость при новообразованиях щитовидной железы. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2020; 169 (5): 600–3. [Kachko V.A., Vanushko V.E., Platonova N.M. et al. Somaticheskie mutatsii v genakh *BRAF*, *KRAS*, *NRAS*, *EIF1AX* i *TERT*: diagnosticheskaja znachimost' pri novoobrazovaniiah shchitovidnoi zhelezy. *Biulleten'*

Ограничения исследования

Поскольку в исследование были включены только пациенты с ВДРЩЖ низкого риска, то, возможно, включение пациентов с ВДРЩЖ высокого риска могло бы значительно повлиять на результаты.

Заключение

Выявление мутаций в «горячих точках» гена *BRAF* позволяет поставить на дооперационном этапе диагноз папиллярного РЩЖ у пациентов с цитологическим заключением III–V категории (Bethesda Thyroid Classification, 2009, 2017), поэтому определение мутации *BRAF* в цитологическом материале можно использовать как дополнительный маркер для диагностики папиллярного РЩЖ. Использование всей молекулярно-генетической панели (*BRAF*, *KRAS*, *NRAS*, *EIF1AX* и *TERT*) не показало преимуществ перед изолированным определением мутации в гене *BRAF*. Полученные в ходе исследования результаты позволяют улучшить подходы к персонализированному ведению пациентов и дают направления для дальнейших проспективных исследований.

Источник финансирования

Исследование выполнено при финансовой поддержке Гранта Российского научного фонда (РНФ): проект №14-35-00105 «Комплексное исследование молекулярной эволюции злокачественных опухолей для разработки персонализированных подходов к ведению онкологических больных».

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Благодарности

Автор выражает благодарность сотрудникам ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России В.Э. Ванушко, Н.М. Платоновой, а также сотрудникам отдела молекулярной онкологии ООО «Евроген Лаб» А.Р. Зарецкому, О.В. Дрозду, Л.В. Чудаковой и Д.С. Стоклицкой за помощь в проведении исследования.

Информация о вкладе автора

В.А. Качко – проведение исследования, сбор и обработка материалов, анализ полученных данных и написание текста.

- eksperimental'noi biologii i meditsiny. 2020; 169 (5): 600–3 (in Russian).]
7. Качко В.А., Зарецкий А.Р., Ванушко В.Э. и др. Тестирование соматических мутаций: роль в дифференциальной диагностике новообразований щитовидной железы. *Эндокринная хирургия*. 2019; 13 (1): 26–41. [Kachko V.A., Zaretskii A.R., Vanushko V.E. et al. Testirovanie somaticheskikh mutatsii: rol' v differentsial'noi diagnostike novoobrazovaniy shchitovidnoi zhelezy. *Endokrinnaya khirurgiya*. 2019; 13 (1): 26–41 (in Russian).]
 8. Качко В.А., Зарецкий А.Р., Ванушко В.Э. и др. Тестирование соматических мутаций: роль в дифференциальной диагностике новообразований щитовидной железы. *Эндокринная хирургия* 2019; 13 (1): 5–19. DOI: <https://doi.org/10.14341/serg10181> [Kachko V.A., Zaretskii A.R., Vanushko V.E. et al. Testirovanie somaticheskikh mutatsii: rol' v differentsial'noi diagnostike novoobrazovaniy shchitovidnoi zhelezy. *Endokrinnaya khirurgiya* 2019; 13 (1): 5–19. DOI: <https://doi.org/10.14341/serg10181> (in Russian).]
 9. Luzón-Toro B, Fernández RM, Villalba-Benito L et al. Influencers on Thyroid Cancer Onset: Molecular Genetic Basis. *Genes (Basel)* 2019, 10 (11): 913. DOI: 10.3390/genes10110913
 10. Tirrò E, Martorana F, Romano C et al. Molecular Alterations in Thyroid Cancer: From Bench to Clinical Practice. *Genes (Basel)* 2019; 10 (9): 709. DOI: 10.3390/genes10090709
 11. Tufano RP, Teixeira GV, Bishop J et al. BRAF mutation in papillary thyroid cancer and its value in tailoring initial treatment: a systematic review and meta-analysis. *Med (Baltimore)* 2012; 91: 274–86.
 12. Xing M, Alzahrani AS, Carson KA et al. Association between BRAF V600E mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer. *Jama* 2013; 309: 1493–501.
 13. Howell GM, Hodak SP, Yip L. RAS mutations in thyroid cancer. *Oncologist* 2013; 18 (8): 926–32.
 14. Liu R, Xing M. TERT Promoter Mutations in Thyroid Cancer. *Endocr Relat Cancer* 2016; 23 (3): R143–R155. DOI: 10.1530/ERC-15-0533
 15. Jin A, Xu J, Wang Y. The role of TERT promoter mutations in postoperative and preoperative diagnosis and prognosis in thyroid cancer. *Med (Baltimore)* 2018; 97 (29): e11548. DOI: 10.1097/MD.00000000000011548
 16. Karunamurthy A, Panebianco F, J Hsiao S et al. Prevalence and phenotypic correlations of EIF1AX mutations in thyroid nodules. *Endocr Relat Cancer* 2016; 23 (4): 295–301. DOI: 10.1530/ERC-16-0043
 17. COSMIC [Internet]. Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer [cited 2018 Dec 12]. Available from: <https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic>
 18. Ensembl [Internet]. Genome browser [cited 2018 Dec 12]. Available from: <http://www.ensembl.org>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / Information about the author

Качко Вера Александровна – канд., мед. наук, аспирант, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: Veraf246@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0617-7312>; eLibrary SPIN: 5869-7470

Vera A. Kachko – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: Veraf246@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0617-7312>; eLibrary SPIN: 5869-7470

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.11.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 14.12.2020

Хроническая болезнь почек у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: принципы диагностики и лечения

Т.Ю. Демидова, К.Г. Лобанова

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
t.y.demidova@gmail.com

Аннотация

Распространенность хронической болезни почек (ХБП) прогрессивно увеличивается с каждым годом в первую очередь за счет когорты пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2). Следовательно, все пациенты с СД 2 должны проходить регулярный скрининг ХБП путем определения соотношения альбумин/креатинин в разовой порции мочи и расчета скорости клубочковой фильтрации. После подтверждения ХБП пациенты с СД 2 должны получать комплексное лечение, направленное на стабилизацию показателей гликемии, артериального давления, липидов крови. Также все пациенты с СД 2 и ХБП должны получать нефропротективную терапию, направленную на предупреждение прогрессирования ХБП. К основным нефропротективным препаратам относят ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина-2. Однако в последнее десятилетие появились группы сахароснижающих препаратов, которые также обладают нефропротективными свойствами: ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1. Данные группы препаратов не только позволяют приостановить прогрессирование ХБП у больных СД 2, но и определяют возможность эффективного контроля гликемии без риска развития гипогликемических состояний, распространенность которых существенно увеличивается у пациентов со сниженной почечной функцией. Однако большинство пациентов с СД 2 и ХБП в настоящее время не получают адекватное комплексное лечение, в том числе нефропротективными препаратами. Это создает предпосылки для увеличения доли пациентов с поздними стадиями ХБП, почечными осложнениями и сердечно-сосудистыми катастрофами. Таким образом, подбор комплексного лечения пациентов с СД 2 и ХБП является существенной междисциплинарной проблемой, с которой сталкиваются эндокринологи, терапевты, нефрологи.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, сахарный диабет 2-го типа, альбуминурия, скорость клубочковой фильтрации, нефропротективные препараты, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1.

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Лобанова К.Г. Хроническая болезнь почек у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: принципы диагностики и лечения. FOCUS Эндокринология. 2020; 2: 34–42. DOI: 10.47407/ef2020.1.2.0014

Chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes: principles of diagnosis and treatment

Tatiana Y. Demidova, Kristina G. Lobanova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
t.y.demidova@gmail.com

Abstract

The prevalence of chronic kidney disease (CKD) is progressively increasing every year, primarily due to patients with type 2 diabetes (DM 2). Therefore, all patients with DM 2 should be screened for CKD by determining the albumin/creatinine ratio in the urine and calculating the glomerular filtration rate. After CKD is confirmed, patients with DM 2 should receive treatment aimed at stabilizing glycemia, blood pressure, and blood lipids. Also, all patients with DM 2 and CKD should receive nephroprotective therapy to prevent the progression of CKD. The main nephroprotective drugs include angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin-2 receptor blockers. However, in the last decade, nephroprotective hypoglycemic drugs have appeared: sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists. These drugs not only stop the progression of CKD, but also allow normalizing glycemia without the risk of hypoglycemia. However, most patients with DM 2 and CKD currently do not receive adequate comprehensive treatment, including nephroprotective drugs. This creates the prerequisites for an increase in the proportion of patients with late-stage CKD, renal complications, and cardiovascular disasters. Thus, the selection of complex treatment for patients with DM 2 and CKD is a significant interdisciplinary problem faced by endocrinologists, therapists, and nephrologists.

Key words: chronic kidney disease, type 2 diabetes mellitus, albuminuria, glomerular filtration rate, nephroprotective drugs, type 2 sodium glucose cotransporter inhibitors, glucagon-like peptide-1 receptor agonists.

For citation: Demidova Y.T., Lobanova G.K. Chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes: principles of diagnosis and treatment. FOCUS Endocrinology. 2020; 2: 34–42. DOI: 10.47407/ef2020.1.2.0014

Введение

Хроническая болезнь почек (ХБП) – это наднормальное понятие, объединяющее всех пациентов с признаками повреждения почек и/или снижением почечной функ-

ции, оцениваемой по величине скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м², которые сохраняются в течение 3 мес и более [1]. Распространенность ХБП неуклонно увеличивается с каждым годом. По

данным американского регистра USRDS, с 2016 по 2017 г. доля пациентов с ХБП увеличилась с 13,8 до 14,5% [2].

Одним из ведущих этиологических факторов развития ХБП является сахарный диабет (СД). Так, в исследовании Z. Sui и соавт., распространенность диабетической нефропатии (ДН) среди пациентов с ХБП занимает 3-е место после хронического гломерулонефрита (36,8%) и гипертонического гломерулосклероза (28,5%) и составляет 27,1% [3]. По данным Федерального регистра СД, у 23% пациентов с СД 1-го типа (СД 1) и у 6,9% пациентов с СД 2-го типа (СД 2) регистрируется ХБП. При этом за период с 2013 по 2016 г. отмечается преимущественное увеличение числа пациентов с ХБП 2–3-й стадии и снижение доли пациентов, имеющих ХБП 4–5-й стадии [4]. Одной из причин увеличения распространенности ранних стадий ХБП является активный скрининг данной патологии у пациентов с впервые выявленным СД 2. Среди пациентов с впервые выявленным СД 2 диагноз ДН выставляется в 54,9% случаев на основании двукратного подтверждения микроальбуминурии (МАУ), в 45,75% случаев – на основании снижения уровня СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², в 39,2% случаев – на основании макроальбуминурии [5]. Следовательно, более половины пациентов с СД 2 в дебюте заболевания имеют патологию почек.

ДН является ведущим микрососудистым осложнением СД. Однако, по данным M. Sharma и соавт., только 42% пациентов с СД 2 имеют изолированную ДН. Примерно у 34% пациентов регистрируется недиабетическое поражение почек, основными причинами которого являются фокально-сегментарный гломерулосклероз или IgA-нефропатия. У 24% пациентов выявляется ДН на фоне недиабетического поражения почек (как правило, на фоне хронического тубулоинтерстициального нефрита) [6]. Таким образом, большинство пациентов с СД 2 имеют ХБП различной этиологии, в связи с чем крайне важно всем пациентам с СД 2 проводить регулярный скрининг ХБП, оценивать темп прогрессирования ХБП и осуществлять адекватное комплексное лечение пациентов с СД 2 и ХБП.

Диагностика ХБП у пациентов с СД 2

По данным алгоритмов специализированной помощи больным СД и по данным Американской диабетической ассоциации – American Diabetes Association (ADA), скрининг ХБП должен проводиться всем пациентам с впервые выявленным СД 2 и далее 1 раз в год посредством определения соотношения альбумин/креатинин (А/Кр) в разовой порции мочи и расчета СКФ [7, 8].

Альбуминурия является наиболее ранним маркером ХБП [9]. Скрининг на альбуминурию позволяет оценить состояние проницаемости гломерулярного барьера, выраженность системной эндотелиальной дисфункции и реабсорбционную способность проксимальных канальцев почек [10]. Оценивая уровень секреции альбумина с мочой, необходимо исключать факторы, приводящие к ложному увеличению альбуминурии. К таким факторам относят выраженную декомпенсацию углеводного обмена, наличие инфекции мочевыводящих путей, лихорад-

ку, тяжелую сердечную недостаточность, беременность и высокобелковую диету [10]. Однако вне зависимости от наличия вышеперечисленных факторов при выявлении повышения А/Кр в разовой порции мочи необходимо повторное исследование альбуминурии в интервале 3–6 мес [7, 8].

Скрининг секреции альбумина с мочой позволяет не только диагностировать ДН у пациентов с нормальными значениями СКФ, но и оценить эффективность нефропротективной терапии, выявить группы риска по развитию терминальной почечной недостаточности (ТПН) и сердечно-сосудистым осложнениям. Так, по данным исследования ADVANCE-ON, увеличение МАУ на 30% от исходного уровня приводило к увеличению риска развития макрососудистых осложнений СД 2 на 20%, ТПН и почечной смерти – на 67%, смерти от всех причин – на 40% [11]. С другой стороны, снижение уровня МАУ на 30% от исходного значения на фоне нефропротективной терапии было ассоциировано со снижением риска удвоения креатинина сыворотки крови и развития ТПН на 27% [12]. Таким образом, оценка альбуминурии является обязательной на любой стадии ХБП, так как позволяет оценить эффективность лечения и определить прогноз данных пациентов [1].

Несмотря на то что альбуминурия в настоящее время является наиболее ранним маркером поражения почек при СД, имеются убедительные данные о том, что примерно у 30–40% пациентов ХБП регистрируется при нормоальбуминурии на основании снижения СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² [13–16]. Возможно, диагностирование нормоальбуминурического варианта ДН объясняется улучшением контроля гликемии, своевременной коррекцией дислипидемии, гиперурикемии, массы тела и показателей артериального давления (АД) у пациентов с СД 2. С другой стороны, имеется теория, что в некоторых случаях ДН развивается не по классической альбуминцентрической модели, при которой нормоальбуминурия сменяется МАУ, затем макроальбуминурией и снижением СКФ, а развивается по неальбуминурическому пути, при котором прогрессивное снижение СКФ не зависит от уровня альбумина в моче [17]. Таким образом, всем пациентам с СД 2 с целью скрининга ХБП необходима ежегодная оценка не только альбуминурии, но и уровня СКФ [7, 8].

СКФ отражает количество функционирующих нефронов и фильтрационную функцию почек. «Золотым стандартом» оценки СКФ является определение клиренса экзогенных веществ: инсулина, 125-йодталамата этилендиаминтетрауксусной кислоты [1, 7]. Однако данные методы являются весьма дорогостоящими и не используются в рутинной практике. Алгоритмы специализированной помощи больным СД рекомендуют оценивать СКФ количественным методом СКД-ЕРІ на основании уровня креатинина в крови [7]. Однако при использовании формулы СКД-ЕРІ возможно ложное занижение или завышение значения СКФ. Как правило, это возникает на фоне беременности, при морбидном ожирении, выраженном дефиците массы тела, миодистрофиях и миоплегиях,

при ампутированных конечностях [7]. Неточные показатели СКФ при данных состояниях объясняются тем, что креатинин является продуктом метаболизма мышечной ткани. Следовательно, при выраженном изменении объема мышечной массы изменяется количество креатинина в крови, что приводит к завышению или занижению уровня СКФ [18]. Во избежание неточности в расчете СКФ при наличии нестандартных размеров тела или при наличии патологии мышечной ткани необходима оценка СКФ клиренсовыми методами (например, проба Реберга–Тареева) [1, 7]. Также более точное определение уровня СКФ при наличии факторов, влияющих на метаболизм креатинина, возможно при оценке уровня цистатина С в крови или моче. Цистатин С синтезируется всеми содержащими ядра клетками организма, а значит его концентрация не зависит от мышечной массы, пола, возраста. Имеются данные, что среди пациентов с СД 2 цистатин С является более точным показателем расчета СКФ нежели креатинин [19, 20]. Однако в настоящее время отсутствует общепринятая методика определения цистатина С в крови и моче. Более того, определение клиренса цистатина С является весьма дорогостоящим методом расчета СКФ, в связи с чем данный метод не используется в широкой клинической практике [21].

Таким образом, «золотым стандартом» скрининга ХБП является расчет СКФ по формуле СКD-EPI и определение А/Кр в утренней порции мочи. При этом диагноз ДН выставляется в случае снижения СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² или в случае двукратного повышения А/Кр более 3 мг/ммоль в интервале 3–6 мес [7, 8]. На основании значений СКФ определяется стадия ХБП. Третья стадия подразделяется на подгруппы 3а и 3б, в связи с тем, что при ХБП 1–3а стадии сердечно-сосудистые факторы риска доминируют над почечными, а при ХБП 3б–5-й стадии у пациентов резко увеличивается риск развития ТПН и почечной смерти [7]. Более того, при снижении СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² снижается выведение калия, фосфора, азота почками и увеличивается задержка жидкости в организме. Таким образом, все пациенты, начиная со стадии 3а ХБП, должны регулярно обследоваться на предмет развития электролитных и минеральных нарушений, анемии (снижение продолжительности жизни эритроцитов в условиях уремии, нарушение всасывания железа в кишечнике на фоне уремической гастропатии), артериальной гипертензии [7]. Что касается секреции альбумина с мочой, то в зависимости от значений А/Кр в разовой порции мочи выставляется категория альбуминурии. При этом МАУ выявляется при А/Кр более 3 мг/ммоль, макроальбуминурия – более 30 мг/ммоль, нефротический синдром – более 220 мг/ммоль [7].

Ранняя диагностика диабетической нефропатии: перспективы на будущее

Треть пациентов с установленным диагнозом ДН имеет нормоальбуминурию, в связи с чем имеется предположение, что альбуминурия развивается при выраженном поражении почек. Так как ключевым звеном патогенеза

ДН является поражение ножек подоцитов, определение специфичных для подоцитов белков в крови или моче может играть важную роль в ранней диагностике повреждения гломерулярного аппарата при СД [22]. Так, маркерами раннего поражения почек при СД 2 могут являться нефрин или подокаликсин, выявляемые в моче [22]. Нефрин – это трансмембранный белок, образующий цитоскелет подоцитов и обеспечивающий структурную целостность данных клеток [22]. Следовательно, поражение ножек подоцитов при СД вероятно будет приводить к попаданию белка нефрина в мочу, что может использоваться в качестве ранней диагностики ДН. Так, в исследовании В. Jim и соавт., нефринурия присутствовала у 100% пациентов с СД 2 при МАУ и макроальбуминурии, а также у 54% пациентов при нормоальбуминурии [23]. Группа исследователей Y. Wada и соавт. предположила, что соотношение нефрин/креатинин в моче может служить надежным маркером раннего поражения почек при нефротическом синдроме, гломерулонефрите, ДН и преэклампсии. Более того, исследователи определили на моделях животных, что динамика значений соотношения нефрин/креатинин в моче позволяет прогнозировать улучшение функции подоцитов на фоне действия нефропротективных препаратов [24].

Еще одним маркером дисфункции подоцитов является подокаликсин [22]. Подокаликсин – это основной поверхностный белок подоцитов, имеющий внутриклеточный и внеклеточный домены. Внутриклеточный домен участвует в морфогенезе и дифференцировке подоцитов. Внеклеточный домен определяет отрицательный заряд мембраны подоцитов, что способствует «отталкиванию» большинства белков, имеющих в крови, от щелей почечной диафрагмы, так как белки также имеют отрицательный заряд. Таким образом, именно подокаликсин определяет формирование ультраструктурных элементов щелевой диафрагмы, посредством которой осуществляется клубочковая фильтрация [25]. Поэтому обнаружение подокаликсина в моче может являться ранним маркером поражения почек при СД. Так, в исследовании М. Nara и соавт., повышение уровня подокаликсина в моче среди пациентов с СД 2 выявлялось у 53,8% на фоне нормоальбуминурии, у 64,7% – на фоне МАУ и у 66,7% пациентов – на фоне макроальбуминурии [26]. В более позднем исследовании I. Kostovska и соавт., было выявлено, что определение подокаликсина является более чувствительным и специфичным маркером раннего поражения почек при СД 2 по сравнению с А/Кр в разовой порции мочи: чувствительность – 73,3% и специфичность – 93,3% против чувствительности – 41,5% и специфичности – 90% ($p < 0,05$) соответственно [27]. Несмотря на имеющиеся многообещающие результаты использования нефрина и подокаликсина в качестве ранних маркеров ДН, данные белки не внесены в основные стандарты диагностики ХБП при СД. Необходимо проведение дальнейших исследований, подтверждающих опубликованные данные и определяющих более совершенные тест-системы, которые позволили бы в будущем использовать данные маркеры в широкой клинической практике [22].

Помимо нефрина и подокаликсина существуют и другие маркеры раннего поражения почек: моноцитарный хемоаттрактантный белок 1, м-РНК синаптоподина, м-РНК CD2-ассоциированного белка, м-РНК альфа-актина-4 и др. В настоящее время проводится ряд исследований, оценивающих роль данных маркеров в ранней диагностике ДН [22].

Тактика ведения пациентов с СД 2 и ХБП: обзор имеющихся рекомендаций

В отечественных рекомендациях и в рекомендациях ADA выбор конкретных сахароснижающих препаратов (ССП) осуществляется на основании наличия или отсутствия сердечно-сосудистых заболеваний, сердечной недостаточности, ХБП, ожирения, а также на основании риска возникновения побочных эффектов препаратов и стоимости препаратов [7, 28]. В случае наличия ХБП у пациентов с СД 2 как в отечественных рекомендациях, так и в рекомендациях ADA необходимо рассмотреть возможность добавления к проводимой терапии нефропротективных ССП: ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) и/или агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) [7, 28]. При этом в рекомендациях ADA указывается, что добавление данных групп препаратов возможно в случае недостижения целевых показателей гликемии на фоне монотерапии метформинном.

Если на фоне проводимой двойной терапии (метформин + иНГЛТ-2 или арГПП-1) стабилизации гликемии не отмечается, целесообразно использовать комбинацию метформин + иНГЛТ-2 + арГПП-1. Если лечение комбинацией метформин + иНГЛТ-2 + арГПП-1 невозможно, то к двойной терапии необходимо добавление ингибиторов дипептидилпептидазы 4-го типа – иДПП-4 (противопоказаны при одновременном назначении с арГПП-1) или базального инсулина, или, в последнюю очередь, производных сульфонилмочевины (ПСМ) с целью достижения целевых показателей гликемии [8, 28]. При этом от терапии иНГЛТ-2 стоит отказаться при СКФ < 45 мл/мин/1,73 м² (кроме ипраглифлозина, который противопоказан при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²); от терапии метформинном – при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²; от терапии арГПП-1 – при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² – для эксенатида и ликсисенатида, при СКФ < 15 мл/мин/1,73 м² – для дулаглутида, лираглутида и семаглутида. Группами препаратов, которые могут использоваться у пациентов с СД 2 и ХБП вплоть до достижения ТПН, являются иДПП-4 и инсулины, однако по мере прогрессирования ХБП и снижения СКФ необходима редукция дозы инсулинов с целью предупреждения развития гипогликемий [7].

Отличительной особенностью ведения пациентов с СД 2 и ХБП, по данным клинических практических рекомендаций KDIGO 2020, является назначение комбинированной терапии метформин + иНГЛТ-2 в дебюте СД 2 и продолжение данной терапии вплоть до снижения СКФ < 30 мл/мин/1,73 м². Аналогично рекомендациям ADA, в KDIGO 2020 обсуждается возможность добавления арГПП-1 при недостижении целевых показателей глике-

мии на фоне комбинированной терапии. При противопоказаниях/непереносимости/невозможности назначения арГПП-1 рассматривается необходимость добавления к терапии иДПП-4 базального инсулина, ПСМ, что также согласуется с рекомендациями ADA [29].

Также в KDIGO 2020, в отличие от отечественных рекомендаций и ADA, детализируются принципы ведения пациентов, которые ранее получали ССП. Так, по данным KDIGO 2020, в случае, если пациент ранее получал ССП, не увеличивающие риск гипогликемических событий, то при выявлении ХБП целесообразно добавить иНГЛТ-2 к проводимой терапии без редукции доз препаратов (даже если пациент находится в индивидуальном целевом диапазоне гликемии). Если ранее пациент получал ССП, увеличивающие риск гипогликемий (ПСМ, инсулин), при диагностировании ХБП рекомендовано добавление к терапии иНГЛТ-2 с возможностью редукции доз инсулина и ПСМ при выявлении тенденции к резкому снижению гликемии [29].

Таким образом, суммируя данные имеющихся руководств по лечению пациентов с СД 2 и ХБП, основным и основополагающим принципом лечения данных пациентов является достижение целевых показателей гликемии путем добавления к терапии нефропротективных препаратов: иНГЛТ-2 и/или арГПП-1 [7, 8, 28, 29].

Нефропротективные свойства иНГЛТ-2: обзор опубликованных исследований

Нефропротекция на фоне терапии иНГЛТ-2 осуществляется за счет ингибирования НГЛТ-2 в S1 и S2 сегментах проксимальных канальцев почек. Ингибирование данных белков-переносчиков способствует нарушению реабсорбции натрия, глюкозы и воды в почках и увеличению глюкозурии и натрийуреза [30]. Натрийурез, в свою очередь, приводит к активации канальцево-клубочковой отрицательной обратной связи, сужению приносящей артериолы клубочков почек, снижению внутриклубочковой гипертензии и альбуминурии (ключевых факторов развития и прогрессирования ХБП) [31].

Нефропротективные свойства иНГЛТ-2 подтверждаются рядом исследований. Исследование EMPA-REG OUTCOME показало, что терапия эмпаглифлозином приводила к 32% снижению риска возникновения ХБП и к 50% снижению риска развития ТПН у пациентов с СД 2 [32]. В исследовании DECLARE-TIMI на фоне терапии дапаглифлозином по сравнению с плацебо наблюдалось снижение риска прогрессирования ДН на 24% [33]. Аналогичным образом в исследовании CANVAS снижение альбуминурии на фоне терапии канаглифлозином по сравнению с плацебо отмечалось на 27%; снижение достижения конечной почечной точки – на 40% [34]. Несмотря на то что исследования EMPA-REG OUTCOME, CANVAS и DECLARE-TIMI продемонстрировали эффективность иНГЛТ-2 в отношении альбуминурии и прогрессирования ХБП, данные исследования были нацелены на оценку кардиопротекции и сердечно-сосудистой безопасности данных препаратов, в связи с чем пациенты с ХБП не были объектом активного исследования,

а достигнутые почечные результаты являлись вторичными конечными точками.

Первым крупномасштабным исследованием, оценивающим первичные почечные исходы пациентов с СД 2 и ХБП, являлось исследование CREDESCENCE. Исследование было досрочно завершено из-за своевременного достижения первичной конечной точки: на фоне терапии канаглифлозином отмечалось снижение макроальбуминурии, удвоения креатинина сыворотки, а также снижения риска смерти по причине заболевания почек на 34% через 42 нед наблюдения [35]. Вторым недавно опубликованным исследованием, оценивающим почечные исходы иНГЛТ-2 как у пациентов с СД 2, так и у пациентов без СД 2, являлось исследование DAPA-CKD. В исследовании было продемонстрировано, что терапия иНГЛТ-2 приводила к снижению первичной конечной точки на 39%. При этом нефропротективные свойства иНГЛТ-2 не зависели от уровня СКФ [36], что согласуется с данными исследования CREDESCENCE [35].

Опубликованные результаты этих исследований позволяют предположить возможность приема иНГЛТ-2 у пациентов с СД 2 и ХБП при СКФ < 45 мл/мин/1,73 м² из-за сохраняющегося нефропротективного эффекта несмотря на редукцию гипогликемического действия препаратов данной группы. Так, впервые в рекомендациях KDIGO 2020 обсуждается возможность использования иНГЛТ-2 при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² при хорошей переносимости препаратов [29]. Однако в настоящее время накоплено недостаточно исследований, доказывающих безопасность использования иНГЛТ-2 при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м², в связи с чем необходимо проведение дальнейших исследований, оценивающих нефропротективный эффект и безопасность терапии препаратами данной группы у пациентов с СД 2 и поздними стадиями ХБП.

Нефропротективные свойства арГПП-1: обзор опубликованных исследований

Нефропротективные свойства арГПП-1 осуществляются за счет гипогликемического, анорексигенного, гипотензивного, противовоспалительного, антиоксидантного эффектов препаратов данной группы [37]. Более того, нефропротекция арГПП-1 обусловлена снижением альбуминурии и реабсорбции натрия в почках посредством ингибирования активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и натрий-водородного обменника (NHE3). Также имеются данные, что арГПП-1 увеличивают жизнеспособность клеток проксимальных канальцев почек и предотвращают активацию процессов фиброза в ткани почек за счет подавления экспрессии профибротических факторов: фибронектина, коллагена 1-го типа и фактора некроза опухоли α [30, 37–39].

Первым крупным исследованием, подтвердившим нефропротективные свойства арГПП-1, являлось исследование LEADER, в котором терапия лираглутидом ассоциировалась со снижением почечных исходов на 22% [40]. В исследовании SUSTAIN-6 на фоне терапии семаглутидом по сравнению с плацебо отмечался более низкий

процент пациентов с впервые диагностированной ДН или прогрессирующей ДН: 3,8% против 6,1% соответственно [41]. Однако в исследовании PIONEER-6 семаглутид не влиял на функцию почек в группе пациентов со СКФ = 30–59 мл/мин/1,73 м², но хорошо переносился [42]. Эффекты дулаглутида в отношении нефропротекции были подтверждены в исследовании AWARD-7, в котором у пациентов с СД 2 и ХБП терапия дулаглутидом ассоциировалась с более медленным снижением СКФ по сравнению с инсулином гларгином. Снижение А/Кр было несколько большим у пациентов, получавших дулаглутид, однако статистической разницы выявлено не было. [43]. В исследовании ELIXA оценивались почечные исходы у пациентов с нормо- и микроальбуминурией при острым коронарным синдроме. В группе пациентов, получающих ликсисенатид, через 108 нед наблюдения отмечалось более медленное увеличение альбуминурии: среди пациентов, получающих ликсисенатид, А/Кр увеличилось на 24%; в группе пациентов, получающих плацебо, – на 34% [44]. Таким образом, нефропротекция является классовым эффектом арГПП-1, не зависящим от фармакокинетики препаратов.

Назначать арГПП-1 пациентам с СД 2 и ХБП целесообразнее в случае наличия противопоказаний к иНГЛТ-2 (инфекция мочевыводящих путей или СКФ < 45 мл/мин/1,73 м²). При этом арГПП-1 могут использоваться вплоть до развития ТПН [7, 8, 28]. Также основанием для добавления арГПП-1 к терапии «метформин + иНГЛТ-2» является недостижение гликемического контроля на фоне данной комбинации, в связи с тем, что иНГЛТ-2, в отличие от арГПП-1, обладают слабым гипогликемическим действием: иНГЛТ-2 снижают гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) в среднем на 0,8%, арГПП-1 – на 0,8–1,8% [7]. Более того, большинство пациентов с СД 2 и ХБП имеют установленные атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, что определяет дополнительные показания к назначению арГПП-1, обладающих выраженными кардиопротективными свойствами [7, 28, 29].

Контроль гликемии у пациентов с СД 2 и ХБП

По мере прогрессирования ХБП и снижения СКФ увеличивается риск развития гипогликемических состояний. Это объясняется тем, что на фоне нефросклероза, с одной стороны, снижается синтез инсулиназы, фермента метаболизирующего инсулин, и, с другой стороны, снижается выведение инсулина и ССП почками [45]. Повышенный риск развития гипогликемий создает предпосылки для возникновения выраженных колебаний гликемии в течение суток, на фоне которых невозможна оценка истинного уровня HbA_{1c} [29]. Более того, на фоне ХБП имеется высокий риск развития уремии, ацидоза, анемии, снижения продолжительности жизни эритроцитов, гипертриглицеридемии, гиперурикемии, гипопроteinемии [45]. Все перечисленные факторы способствуют ложному завышению или занижению уровня HbA_{1c} и создают необходимость постоянного контроля уровня гликемии при помощи индивидуального глюкометра или системы суточного мониторинга глике-

мии (СМГ). По данным рекомендаций KDIGO 2020, предпочтение отдается СМГ в режиме реального времени, посредством которого возможно анализировать динамику гликемических показателей в течение суток, отслеживать тенденцию к снижению гликемии, выявлять скрытые гипогликемии и оценивать время нахождения в целевом диапазоне [29]. Таким образом, использование СМГ в режиме реального времени позволяет предотвращать развитие гипогликемических состояний. Кроме того, использование СМГ в сочетании с HbA_{1c} помогает более достоверно оценивать истинное состояние углеводного обмена и своевременно осуществлять коррекцию проводимой сахароснижающей терапии [45].

Нефропротективная и антигипертензивная терапия при СД 2 и ХБП

Все пациенты с наличием альбуминурии более 3 мг/ммоль и/или снижением СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² даже в случае отсутствия артериальной гипертензии (АГ) должны получать терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторами рецепторов ангиотензина-2 (БРА) с целью нефропротекции [7, 8, 29].

Нефропротективный эффект иАПФ/БРА обусловлен блокированием РААС и расширением выносящей артериолы клубочков почек, что приводит к снижению внутриклубочковой гипертензии и снижению альбуминурии. Учитывая тот факт, что иНГЛТ-2 способствуют сужению приносящей артериолы, а иАПФ/БРА расширяют выносящую артериолу, при одновременном назначении этих препаратов осуществляется двунаправленное потенцирование нефропротективного эффекта данных препаратов, в связи с чем всем пациентам с СД 2 и ХБП при отсутствии противопоказаний оправдано одновременное назначение иНГЛТ-2 и иАПФ/БРА [29].

Нефропротективные свойства блокаторов РААС были доказаны около 20 лет назад в таких крупных исследованиях, как HOPE и RENAAL. В исследовании HOPE терапия рамиприлом по сравнению с плацебо была ассоциирована со снижением А/Кр на 24% [46]. В исследовании RENAAL лозартан снижал альбуминурию на 35% [47]. Выраженность нефропротективного действия иАПФ и БРА оценивалась в метаанализе Y. Zhang и соавт., в котором терапия иАПФ была ассоциирована с увеличением нефропротекции в 1,85 раза, терапия БРА – в 1,4 раза по сравнению с плацебо [48]. Таким образом, иАПФ более существенно предотвращают прогрессированию ХБП, что также подтверждается результатами ранее опубликованных исследований [49, 50].

Несмотря на доказанную эффективность иАПФ в отношении нефропротекции, только у 40–50% пациентов на фоне терапии данными препаратами удается добиться снижения альбуминурии. Это объясняется неполным блокированием РААС из-за наличия альтернативных путей образования ангиотензина-2 на фоне терапии иАПФ [51]. Если на фоне терапии иАПФ не удается добиться снижения альбуминурии на 40–50% от исходного уровня, в таком случае целесообразно заменить иАПФ на БРА,

так как на фоне БРА осуществляется более полная блокада РААС. Комбинированная терапия иАПФ и БРА не рекомендована, так как одновременное назначение данных препаратов не превосходит по эффективности нефропротективное действие монотерапии иАПФ/БРА, но существенно увеличивает риск развития гиперкалиемии [29]. Так, по данным метаанализа Y. Zhang и соавт., комбинированная терапия иАПФ+БРА увеличивает риск развития гиперкалиемии в 6,43 раза по сравнению с терапией иАПФ и в 4,8 раза по сравнению с терапией БРА. При этом статистически значимой разницы в вероятности развития гиперкалиемии между иАПФ и БРА нет [48].

После инициирования терапии иАПФ/БРА пациентам с СД 2 и ХБП необходим контроль уровней калия и креатинина в крови в течение 2–4 нед после инициации терапии. В случае если на фоне проводимой терапии отмечается повышение уровня креатинина более чем на 30% от исходного уровня или развивается гиперкалиемия, необходимо снизить дозу иАПФ/БРА или отменить их [29].

Всем пациентам с СД 2 и ХБП, по данным ADA и отечественных алгоритмов, рекомендовано поддерживать уровень АД менее 130/80 мм рт. ст. [7, 8]. В практических клинических рекомендациях по ведению пациентов с ХБП и АГ от 2020 г. целевой уровень АД у пациентов с ХБП, СД 2 и АГ не должен превышать 120/80 мм рт. ст. [51]. По данным российских клинических рекомендаций по АГ, целевые показатели АД у пациентов с ХБП должны находиться в диапазоне 130–140/70–79 мм рт. ст. [52]. Таким образом, все пациенты с СД 2, ХБП и АГ уже на старте антигипертензивной терапии должны получать лечение несколькими группами препаратов с целью достижения целевых показателей АД. При этом предпочтение отдается комбинации иАПФ/БРА+блокатор кальциевых каналов (БКК) или тиазидный/тиазидоподобный диуретик [52]. В случае недостижения целевых показателей АД возможна комбинация трех препаратов: иАПФ/БРА+БКК+диуретик. При наличии резистентной АГ, не поддающейся коррекции АД на фоне трех антигипертензивных препаратов, возможно добавление к терапии спиронолактона, β -адреноблокаторов или α -адреноблокаторов [7, 51, 52].

Назначая комбинированную антигипертензивную терапию пациентам с СД 2, ХБП и АГ, необходимо помнить, что при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² противопоказан спиронолактон, при СКФ < 45 мл/мин/1,73 м² противопоказаны тиазидные и тиазидоподобные диуретики, при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² необходимо редуцировать дозу иАПФ/БРА в 2 раза и постоянно мониторировать уровень креатинина и калия в крови, при СКФ < 15 мл/мин/1,73 м² – следует отменять иАПФ/БРА. Таким образом, среди пациентов со СКФ < 15 мл/мин/1,73 м² оправдана терапия БКК и/или петлевыми диуретиками [51, 52].

Также всем пациентам с СД 2 и ХБП необходима коррекция дислипидемии. По данным алгоритмов специализированной помощи больным СД, целевой уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) устанавливается исходя из категории риска сердечно-сосудистых катастроф. В большинстве случаев, пациенты с СД 2 и ХБП

должны достигать уровень ЛПНП менее 1,8 ммоль/л [7]. Несмотря на то что статины не являются нефропротективными препаратами, данные средства способны скорректировать дислипидемию, являющуюся фактором риска прогрессирования ХБП [53]. Кроме того, статины снижают риск развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и снижают смертность у пациентов с ХБП, что подтверждает необходимость назначения данных препаратов всем пациентам с СД 2, ХБП и дислипидемией [54, 55].

Ограничение белка как стратегия нефропротекции

Избыточное потребление белка является одним из факторов прогрессирования ХБП. Дело в том, что потребление белка более 1,0–1,2 г/кг/сут приводит к увеличению клубочковой фильтрации и развитию «гидравлического удара», запускающего процессы склероза клубочков почек и приводящего к прогрессивному снижению СКФ [56]. Так, по данным J. Jhee и соавт., избыточное потребление белка среди здоровых пациентов ассоциировано с увеличением риска развития гиперфильтрации в 3,5 раза и увеличением риска стремительного снижения СКФ (скорость снижения СКФ >3 мл/мин/1,73 м² в год) в 1,3 раза [57]. Напротив, в метаанализе C. Rhee и соавт. ограничение потребления белка до 0,6–0,8 г/кг/сут по сравнению с высокобелковой диетой приводит к более низким темпам снижения СКФ и более низкому уровню фосфора и азота в крови [58]. Несмотря на то что ограничение белка менее 0,6 г/кг/сут ассоциировано с более выраженным замедлением прогрессирования ХБП по сравнению с потреблением белка в дозе 0,6–0,8 г/кг/сут, выраженное ограничение белка в рационе питания на поздних стадиях ХБП увеличивает вероятность развития белково-энергетической недостаточности (БЭН) [59–61]. БЭН – состояние, развивающееся у пациентов на поздних стадиях ХБП, которое характеризуется прогрессирующей потерей энергии в организме в результате активного катаболического процесса на фоне уремии, хронического воспаления и недостаточного потребления белка [61]. Частота БЭН в России прогрессивно увеличивается начиная со СКФ <60 мл/мин/1,73 м² и составляет 4,2% при ХБП 3а–3б стадии, 21,3% – при ХБП 4-й стадии и 74,5% – при ХБП 5-й стадии [62].

Учитывая то, что избыточное потребление белка, равно как и БЭН, является фактором неблагоприятного прогноза, согласно отечественным алгоритмам и рекомендациям ADA, пациенты с СД 2 и ХБП должны ограничивать белок до 0,6–0,8 г/кг/сут [7, 8]. Отличительной особенностью рекомендаций KDIGO 2020 является ежедневный контроль суточного калоража, который должен соответствовать 30–35 ккал/кг/сут на фоне ограничения потребления белка до 0,8 г/кг/сут. Необходимость расчета суточного калоража является профилактикой развития БЭН [29].

Принципы немедикаментозного лечения пациентов с СД 2 и ХБП

Учитывая тот факт, что пациенты с СД 2 и ХБП часто имеют дислипидемию, АГ, гиперкалиемию, гиперфосфатемию и высокий риск развития БЭН, имеются трудности в назначении диетических рекомендаций данным пациентам. В настоящее время единственным руководством, прописывающим общие принципы немедикаментозного лечения пациентов с СД 2 и ХБП, являются рекомендации KDIGO 2020 [29]. Ключевым принципом немедикаментозного лечения пациентов в KDIGO 2020 является индивидуальный подход к выбору диетических ограничений. При этом все пациенты должны получать рациональное сбалансированное питание с повышенным потреблением овощей, фруктов, цельнозерновых продуктов, клетчатки, бобовых, растительных белков, ненасыщенных жиров и орехов и ограниченным потреблением жирных сортов мяса, рафинированных углеводов, соли [29]. В индивидуальном порядке решается вопрос о необходимости ограничения продуктов с избыточным содержанием калия (бобовые, шпинат, курага, бананы и др.) при гиперкалиемии; с избыточным содержанием фосфора (копчености, полуфабрикаты, твердые сыры и др.) – при гиперфосфатемии; с избыточным содержанием пуриновых оснований (бобовые, щавель, мясные бульоны и др.) – при гиперурикемии [29]. Однако в настоящее время имеется ограниченное количество исследований, оценивающих принципы питания среди пациентов с СД 2 и ХБП. Таким образом, необходимо проведение дальнейших исследований, позволяющих стратифицировать основополагающие принципы немедикаментозного лечения данных пациентов.

Заключение

ДН является ведущим осложнением СД. Около половины пациентов с СД 2 имеют недиабетическое поражение почек. Следовательно, все пациенты с СД 2 должны регулярно обследоваться на предмет исключения ХБП. Скрининг ХБП должен включать в себя как оценку альбуминурии посредством определения А/Кр в разовой порции мочи, так и оценку почечной функции путем определения СКФ. В случае выявления ХБП все пациенты должны получать нефропротективную терапию (иАПФ/БРА) и ССП, обладающие нефропротективными свойствами (иНГЛТ-2 и/или арГПП-1), а также адекватную терапию, направленную на компенсацию углеводного обмена и АД, коррекцию дислипидемии и массы тела. Одним из немаловажных аспектов в лечении пациентов с СД 2 и ХБП является немедикаментозное лечение – рациональное нормокалорийное питание с преимущественным ограничением легко усваиваемых углеводов, животных жиров, белка, соли. Таким образом, основной мерой предупреждения прогрессирования ХБП у пациентов с СД 2 является регулярный скрининг почечной функции и своевременное комплексное лечение данных пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А. и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Нефрология*. 2012; 16 (1): 89–115. DOI: 10.24884/1561-6274-2012-16-1-89-115 [Smirnov A.V., Shilov E.M., Dobronravov V.A. et al. Natsional'nye rekomendatsii. Khronicheskaya bolezn' pochek: osnovnye printsipy skringinga, diagnostiki, profilaktiki i podkhody k lecheniiu. *Nefrologiia*. 2012; 16 (1): 89–115. DOI: 10.24884/1561-6274-2012-16-1-89-115 (in Russian).]
- Saran R, Robinson B, Abbott KC et al. US Renal Data System 2019 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2020; 75 (1 Suppl. 1): A6–A7. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.09.003
- Sui Z, Wang J, Cabrera C et al. Aetiology of chronic kidney disease and risk factors for disease progression in Chinese subjects: A single-centre retrospective study in Beijing. *Nephrology (Carlton)* 2020; 25 (9): 714–22. DOI: 10.1111/nep.13714
- Шамхалова М.Ш., Викулова О.К., Железнякова А.В. и др. 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 DOI: 10.14341/DM9392 [Shamkhalova M.Sh., Vikulova O.K., Zhelezniakova A.V. et al. Epidemiologiya khronicheskoi boleznii pochek v Rossiiskoi Federatsii po dannym Federal'nogo registra vzroslykh patsientov s sakharnym diabetom (2013–2016 gg.). *Sakharnyi diabet*. 2018; 21 (3): 160–9 DOI: 10.14341/DM9392 (in Russian).]
- Aboelnasr SM, Shaltout AK, Ramadan AlSheikh M et al. Diabetic kidney disease in patients newly diagnosed with type-2 diabetes mellitus: Incidence and associations. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2020; 31 (1): 191–9. DOI: 10.4103/1319-2442.279940
- Sharma M, Parry MA, Jeelani H et al. Prevalence of Nondiabetic Renal Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with Clinicopathological Correlation: A Study from a Tertiary Care Center of Assam, India. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2020; 31 (4): 831–9. DOI: 10.4103/1319-2442.292318
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации, 2019. *Сахарный диабет*. 2019; 22 (S1). DOI: 10.14341/DM221S1 [Dedov I.I., Shestakova M.V., Maiorov A.Yu. et al. Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. Ministerstvo zdravookhraneniia i sotsial'nogo razvitiia Rossiiskoi Federatsii, 2019. *Sakharnyi diabet*. 2019; 22 (S1). DOI: 10.14341/DM221S1 (in Russian).]
- American Diabetes Association. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care* 2020; 43 (Supplement 1): S135–S151. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc20-S011>
- Glasscock RJ. Is the Presence of Microalbuminuria a Relevant Marker of Kidney Disease? *Curr Hypertens Rep* 2010; 12 (5): 364–8. DOI: 10.1007/s11906-010-0133-3
- Kyriakos Ioannou. Diabetic nephropathy: is it always there? Assumptions, weaknesses and pitfalls in the diagnosis. *Hormones* 2017; 16 (4): 351–61. DOI: 10.14310/horm.2002.1755
- Jun M, Ohkuma T, Zoungas S et al. Changes in Albuminuria and the Risk of Major Clinical Outcomes in Diabetes: Results From ADVANCE-ON. *Diabetes Care* 2018; 41 (1): 163–70. <https://doi.org/10.2337/dc17-1467>
- Heerspink H, Greene T, Tighiouart H et al. Change in albuminuria as a surrogate endpoint for progression of kidney disease: a meta-analysis of treatment effects in randomised clinical trials. *Lancet Diab Endocrinol* 2019; 7 (2): 128–39. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30314-0
- Koye D, Magliano D, Reid C et al. Risk of Progression of Nonalbuminuric CKD to End-Stage Kidney Disease in People With Diabetes: The CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. *Am J Kidney Dis* 2018; 72 (5): 653–61. DOI: 10.1053/j.ajkd.2018.02.364
- Bramlage P, Lanzinger S, van Mark G et al. Patient and disease characteristics of type-2 diabetes patients with or without chronic kidney disease: an analysis of the German DPV and DIVE databases. *Cardiovasc Diabetol* 2019; 18: 33. DOI: 10.1186/s12933-019-0837-x
- Kume Sh, Araki Sh-I, Ugi S et al. Secular changes in clinical manifestations of kidney disease among Japanese adults with type 2 diabetes from 1996 to 2014. *J Diabetes Investig* 2019; 10 (4): 1032–40. DOI: 10.1111/jdi.12977
- Bailey RA, Wang Y, Zhu V et al. Chronic kidney disease in US adults with type 2 diabetes: an updated national estimate of prevalence based on Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) staging. *BMC Res Notes* 2014; 7: 415. DOI: 10.1186/1756-0500-7-415
- Pugliese G, Penno G, Natali A et al. Diabetic kidney disease: new clinical and therapeutic issues. Joint position statement of the Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology on “The natural history of diabetic kidney disease and treatment of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes and impaired renal function”. *J Nephrol* 2020; 33 (1): 9–35. DOI: 10.1007/s40620-019-00650-x
- Oliveira E, Cheung W, Toma K et al. Muscle wasting in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2018; 33 (5): 789–98. DOI: 10.1007/s00467-017-3684-6
- Perkins BA et al. Detection of Renal Function Decline in Patients with Diabetes and Normal or Elevated GFR by Serial Measurements of Serum Cystatin C Concentration: Results of a 4-Year Follow-Up Study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 (5): 1404–12. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6766097/>
- Wang Y, Zhang J, Teng G et al. Comparison of Performance of Equations for Estimated Glomerular Filtration Rate in Chinese Patients with Biopsy-Proven Diabetic Nephropathy. *Dis Markers* 2019; 2019: 4354061. DOI: 10.1155/2019/4354061
- Levin A, Stevens P, Bilous R et al. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidn int Suppl* 2013; 3: 126–50. DOI: 10.1038/kisup.2012.48
- Kravets I, Mallipattu S. The Role of Podocytes and Podocyte-Associated Biomarkers in Diagnosis and Treatment of Diabetic Kidney Disease. *J Endocr Soc* 2020; 4 (4): bvaa029. DOI: 10.1210/jendso/bvaa029
- Jim B, Ghanta M, Qipo A et al. Dysregulated Nephron in Diabetic Nephropathy of Type 2 Diabetes: A Cross Sectional Study. *PLoS One* 2012; 7 (5): e36041. DOI: 10.1371/journal.pone.0036041
- Wada Y, Abe M, Moritani H et al. Original Research: Potential of urinary nephrin as a biomarker reflecting podocyte dysfunction in various kidney disease models. *Exp Biol Med (Maywood)* 2016; 241 (16): 1865–76. DOI: 10.1177/1535370216651937
- Refaeli I, Hughes M, Ka-Wai Wong A et al. Distinct Functional Requirements for Podocalyxin in Immature and Mature Podocytes Reveal Mechanisms of Human Kidney Disease. *Sci Rep* 2020; 10: 9419. DOI: 10.1038/s41598-020-64907-3
- Hara M, Yamagata K, Tomino Y et al. Urinary podocalyxin is an early marker for podocyte injury in patients with diabetes: establishment of a highly sensitive ELISA to detect urinary podocalyxin. *Diabetologia* 2012; 55 (11): 2913–9. DOI: 10.1007/s00125-012-2661-7
- Kostovska I, Tosheska Trajkovska K, Cekovska S et al. Role of urinary podocalyxin in early diagnosis of diabetic nephropathy. *Rom J Intern Med* 2020. DOI: 10.2478/rjim-2020-0023
- American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes – 2020. *Diabetes Care* 2020; 43 (Suppl. 1): S98–S110. DOI: 10.2337/dc20-S009
- KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney International* 2020; 98 (4): 839–48. DOI: 10.1016/j.kint.2020.06.019
- Ninčević V, Omanović Kolarčić T, Roguljić H et al. Renal Benefits of SGLT 2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists: Evidence Supporting a Paradigm Shift in the Medical Management of Type 2 Diabetes. *Int J Mol Sci* 2019; 20 (23): 5831. DOI: 10.3390/ijms20235831
- Diego Ennes G, Foresto RD, Ribeiro AB. SGLT-2 inhibitors in diabetes: a focus on renoprotection. *Revista da Associação Médica Brasileira* 2020; 66 (Suppl. 1): s17–s24. DOI: 10.1590/1806-9282.66.s1.17
- De Vos LC, Hettige TS, Cooper ME. New Glucose-Lowering Agents for Diabetic Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2018; 25: 149–57. DOI: 10.1053/j.ackd.2018.01.002
- Wiviott S, Raz I, Bonaca M et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347–57. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389
- Mahaffey KW, Neal B et al. Canagliflozin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Events. *Circulation* 2018; 137 (4): 323–34. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032038/
- Perkovic V, Jardine MJ et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380: 2295–306. DOI: 10.1056/NEJMoa1811744
- Heerspink H, Stefánsson B, Correa-Rotter R et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020; 383: 1436–46. DOI: 10.1056/NEJMoa2024816

37. Fioretto P, Frascati A. Роль препаратов инкретинового ряда в лечении диабетической болезни почек. Сахарный диабет. 2018; 21 (5): 395–8. DOI: 10.14341/DM9845 [Fioretto P, Frascati A. Role of incretin based therapies in the treatment of diabetic kidney disease. *Sakharnyi diabet.* 2018; 21 (5): 395–8. DOI: 10.14341/DM9845 (in Russian).]
38. Yin W, Xu S, Wang Z et al. Recombinant human GLP-1(rhGLP-1) alleviating renal tubulointestinal injury in diabetic STZ-induced rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 495: 793–800. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.11.076
39. Muskiet MHA, Tonnejck L, Smits MM et al. GLP-1 and the kidney: From physiology to pharmacology and outcomes in diabetes. *Nat Rev Nephrol* 2017; 13: 605–28. DOI: 10.1038/nrneph.2017.123
40. Marso SP, Daniels GH et al. LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 375 (4): 311–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827
41. Marso S, Bain S, Consoli A et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834–44. DOI: 10.1056/NEJMoa1607141
42. Husain M, Birkenfeld A, Donsmark M et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381: 841–51. DOI: 10.1056/NEJMoa1901118
43. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B et al. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): A multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 605–17. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30104-9
44. Muskiet MHA, Tonnejck L, Huang Y 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: 859–69. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30268-7.
45. Лобанова К.Г., Северина А.С., Мартынов С.А. и др. Контроль гликемии у пациентов с сахарным диабетом на программном гемодиализе. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (10): 124–34. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000352 [Lobanova K.G., Severina A.S., Martinov S.A. et al. Glycemic control in patients with diabetes mellitus on hemodialysis. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (10): 124–134. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000352 (in Russian).]
46. Patel V, Panja S, Venkataraman A et al. The HOPE Study and MICRO-HOPE Sub-study effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus. *British J Diabet Vasc Dis* 2001; 1: 44–51.
47. Brenner BM, Cooper ME, Zeeuw de D et al. The RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *New Eng J Med* 2001; 345: 861–9.
48. Zhang Y, He D, Zhang W et al. ACE Inhibitor Benefit to Kidney and Cardiovascular Outcomes for Patients with Non-Dialysis Chronic Kidney Disease Stages 3–5: A Network Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials. *Drugs* 2020; 80 (8): 797–811. DOI: 10.1007/s40265-020-01290-3
49. Xie X, Liu Y, Perkovic V et al. Renin-Angiotensin system inhibitors and kidney and cardiovascular outcomes in patients with CKD: a Bayesian network meta-analysis of randomised clinical trials. *Am J Kidney Dis* 2016; 67 (5): 728–41.
50. Wu HY, Huang JW, Lin HJ et al. Comparative effectiveness of renin-angiotensin system blockers and other antihypertensive drugs in patients with diabetes: systematic review and bayesian network meta-analysis. *BMJ* 2013; 347: f6008.
51. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Kidney Int* 2020; 98 (4S): S1–S115. DOI: 10.1016/j.kint.2020.06.019
52. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020; 25 (3): 3786. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786 [Kobalava Z.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V. et al. Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology.* 2020; 25 (3): 3786 (in Russian).]
53. Pontremoli R, Bellizzi V, Bianchi S. Management of dyslipidaemia in patients with chronic kidney disease: a position paper endorsed by the Italian Society of Nephrology. *J Nephrol* 2020; 33 (3): 417–30. DOI: 10.1007/s40620-020-00707-2
54. Hwang SD, Kim K, Kim YJ et al. Effect of statins on cardiovascular complications in chronic kidney disease patients: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99 (22): e20061. DOI: 10.1097/MD.00000000000020061
55. Baigent C, Landray MJ, Reith C et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 2181–92. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60739-3
56. Ko G-J, Rhee CM, Kalantar-Zadeh K et al. The Effects of High-Protein Diets on Kidney Health and Longevity. *JASN* 2020, 31 (8): 1667–79. DOI: 10.1681/ASN.2020010028
57. Jhee JH, Kee YK, Park S et al. High-protein diet with renal hyperfiltration is associated with rapid decline rate of renal function: a community-based prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35 (1): 98–106. DOI: 10.1093/ndt/gfz115
58. Rhee CM, Ahmadi SF, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Low-protein diet for conservative management of chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis of controlled trials. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018; 9: 235–45. DOI: 10.1002/jcsm.12264
59. Metzger M, Yuan WL, Haymann JP et al. Association of a Low-Protein Diet With Slower Progression of CKD. *Kidney Int Rep* 2018; 3: 105–14. DOI: 10.1016/j.ekir.2017.08.010
60. Shah BV, Patel ZM. Role of low protein diet in management of different stages of chronic kidney disease – practical aspects. *BMC Nephrol* 2016; 17: 156. DOI: 10.1186/s12882-016-0360-1
61. Hanna RM, Ghobry L, Wassef O et al. A Practical Approach to Nutrition, Protein-Energy Wasting, Sarcopenia, and Cachexia in Patients with Chronic Kidney Disease. *Blood Purif* 2020; 49: 202–11. DOI: 10.1159/000504240
62. Миловалов Л.Ю., Шилов Е.М., Лысенко Л.В. и др. Клинические рекомендации. «Питание больных на додиализных стадиях хронической болезни почек». Научное общество нефрологов России. Ассоциация нефрологов России. М., 2014. [Milovalov L.Yu., Shilov E.M., Lysenko L.V. et al. *Klinicheskie rekomendatsii. Pitaniye bol'nykh na dodializnykh stadiakh khronicheskoi bolezni pochek. Nauchnoe obshchestvo nefrologov Rossii. Assotsiatsiya nefrologov Rossii. Moscow, 2014 (in Russian).]*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / Information about the authors

Демидова Татьяна Юльевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: t.y.demidova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6385-540X; eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623
Tatiana Y. Demidova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: t.y.demidova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6385-540X; eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623

Лобанова Кристина Геннадьевна – ассистент, каф. эндокринологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»
Kristina G. Lobanova – Assistant, Pirogov Russian National Research Medical University

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.11.2020
 Статья принята к печати / The article approved for publication: 01.12.2020



Сохраняя гармонию инкретинового эффекта*

*Инструкция по медицинскому применению препарата Кселевия® ЛП-004456-101218

Ключевая информация по безопасности

Кселевия® (ситаглиптин) **Противопоказания:** повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата; беременность, период грудного вскармливания; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз; детский возраст до 18 лет; нарушение функции почек средней и тяжелой степени тяжести. **С осторожностью:** почечная недостаточность; отсутствие риска на таблетке 100 мг и отсутствие дозировок 25 мг и 50 мг не позволяют обеспечить режим дозирования у пациентов с нарушением функции почек средней и тяжелой степени; панкреатит (в случае подозрения на панкреатит необходимо прекратить прием препарата). **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Сообщалось о серьезных нежелательных явлениях, включавших панкреатит и реакции гиперчувствительности. Гипогликемию регистрировали при приеме препарата в сочетании с сульфонилмочевинной (4,7 %–13,8 %) и инсулином (9,6 %). В монотерапии и при пострегистрационном наблюдении отмечались следующие нежелательные явления: часто — гипогликемия, головная боль, нечасто — головокружение, запор, зуд, частота не установлена — реакции гиперчувствительности, в том числе анафилаксия, интерстициальное заболевание легких, рвота, острый панкреатит, фатальный и нефатальный геморрагический и некротический панкреатит, ангионевротический отек, сыпь, крапивница, кожный васкулит, эксфолиативные заболевания кожи, включая синдром Стивенса — Джонсона, буллезный пемфигоид, артралгия, миалгия, боль в спине, артралгия, нарушение функции почек, острая почечная недостаточность. Также независимо от наличия связи с приемом ситаглиптина как минимум у 5 % и более пациентов, получавших ситаглиптин, развивались инфекции верхних дыхательных путей и назофарингит; нежелательные явления, развивавшиеся менее чем у 5 %, но частота которых была более чем на 0,5 % выше в группах ситаглиптина по сравнению с контрольной группой: остеоартроз и боль в конечностях. В 2 исследованиях с комбинированным применением ситаглиптина и других антидиабетических препаратов, чаще, чем в исследованиях монотерапии ситаглиптином, развивались: гипогликемия, грипп, тошнота и рвота, вздутие живота, запор, периферические отеки, сонливость, диарея и сухость во рту. **Реакции гиперчувствительности.** В ходе пострегистрационного мониторинга применения ситаглиптина были выявлены серьезные реакции гиперчувствительности: анафилаксия, ангионевротический отек, эксфолиативные кожные заболевания, включая синдром Стивенса — Джонсона. Если подозревается развитие реакции гиперчувствительности, необходимо прекратить прием препарата Кселевия®, оценить другие возможные причины развития нежелательного явления и назначить другую медикаментозную терапию для лечения сахарного диабета. **Буллезный пемфигоид.** У пациентов, принимавших ДПП-4 ингибиторы, сообщались пострегистрационные случаи возникновения буллезного пемфигоида, требующего госпитализации. В случае подозрения на буллезный пемфигоид необходимо прекратить прием препарата Кселевия® и обратиться к дерматологу для диагностики и назначения соответствующего лечения.

Дата последнего пересмотра: 01/2019

УСЛОВИЯ ОТПУСКА Отпускают по рецепту.

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания «Берлин-Хем/А. Менарини» не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Кселевия® ЛП-004456-101218.

DIAB-1279629-0003

 **БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

ООО «Берлин-Хем/А. Менарини»
123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10
БЦ «Башня на Набережной», блок Б
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01
<http://www.berlin-chemie.ru>

Артериальная гипертензия у больных с кардиометаболическим синдромом

Е.В. Резник

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
elenareshnik@gmail.com

Аннотация

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из основных факторов риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в мире и нашей стране. Кардиометаболический (синоним – метаболический) синдром характеризуется увеличением массы висцерального жира, инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией, которые вызывают нарушения углеводного, липидного, пуринового обмена. Неотъемлемым компонентом кардиометаболического синдрома является АГ. В статье представлены подходы к ведению пациентов с АГ и кардиометаболическим синдромом, особенности немедикаментозной терапии, целевые уровни артериального давления, выбор препаратов в соответствии с данными доказательной медицины.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, артериальная гипертензия, кардиометаболический синдром, метаболический синдром, инсулинорезистентность, синдром X, рекомендации, профилактика, медикаментозная терапия, комбинированная терапия, риск сердечно-сосудистых событий, стартовая терапия, суточное мониторирование артериального давления, домашнее мониторирование артериального давления, препараты выбора, коморбидность, прогноз, смертность, выживаемость, немедикаментозная терапия, гипертонический криз.

Для цитирования: Резник Е.В. Артериальная гипертензия у больных с кардиометаболическим синдромом. FOCUS Эндокринология. 2020; 2: 44–59. DOI: 10.47407/ef2020.1.2.0015

Arterial hypertension in cardiometabolic syndrome patients

Elena V. Reznik

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
elenareshnik@gmail.com

Abstract

Arterial hypertension (AH) is one of the main factors of cardiovascular morbidity and mortality. Cardiometabolic syndrome is characterized by an increase in the mass of visceral fat, insulin resistance and hyperinsulinemia, which cause disorders of carbohydrate, lipid, and purine metabolism. AH is an important component of the cardiometabolic syndrome. The approaches to the management of patients with AH and cardiometabolic syndrome, aspects of non-drug therapy, target blood pressure levels, and the choice of drugs are presented in accordance with evidence-based medicine and modern recommendations in this article.

Key words: arterial hypertension, metabolic syndrome, cardiometabolic syndrome, syndrome X, insulin resistance syndrome, guidelines, prevention, drug therapy, combination therapy, risk of cardiovascular events, starting therapy, 24-hour blood pressure monitoring, home blood pressure monitoring, drugs of choice, comorbidity, prognosis, mortality, survival, renin-angiotensin-aldosterone system, nephroprotection, hypertonic crisis.

For citation: Reznik E.V. Arterial hypertension in cardiometabolic syndrome patients. FOCUS Endocrinology. 2020; 2: 44–59. DOI: 10.47407/ef2020.1.2.0015

Введение

В настоящее время более 1 млрд жителей нашей планеты страдают артериальной гипертензией (АГ) [1]. Распространенность АГ среди взрослого населения планеты составляет 30–45%, в России – 40–47% [2]. По мере старения населения и распространения малоподвижного образа жизни к 2025 г. ожидается колоссальный рост числа пациентов с АГ до 1,5 млрд человек [1]. АГ является одним из основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности.

В конце прошлого столетия для людей, имеющих несколько факторов риска, объединенных единой патогенетической основой, была предложена концепция метаболического синдрома (МС; его синонимы: синдром X, синдром инсулинорезистентности) [3]. МС характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением

чувствительности периферических тканей к инсулину (инсулинорезистентностью) и гиперинсулинемией, которые вызывают нарушения углеводного, липидного, пуринового обмена и АГ [2, 3]. Распространенность МС среди взрослого населения планеты составляет 10–30%, в России – 20–35%, причем у женщин он встречается в 2,5 раза чаще и с возрастом число больных увеличивается [3].

АГ является неотъемлемым компонентом МС [3]. Так как сочетание нарушений углеводного, липидного и пуринового обмена с АГ увеличивает смертность, МС также называют смертельным квартетом. Поскольку наличие МС повышает риск развития ССЗ в 3–6 раз, приемником и еще одним его синонимом является понятие «кардиометаболический синдром» (КМС) [4]. Тяжесть АГ у больных с КМС выше по сравнению с пациентами без метаболических нарушений. У больных с КМС вероятность

поражения сердца и мозга увеличивается в 5 раз, почек – в 3 раза, сосудов – в 2 раза [2]. Наличие сахарного диабета (СД) снижает вероятность достижения эффективного контроля артериального давления (АД) в 1,4 раза, гиперхолестеринемии – в 1,5 раза, ожирения – в 1,7 раза. При наличии любых трех факторов риска эффективность лечения снижается в 2 раза [2]. В связи с этим крайне актуальной задачей является лечение АГ у больных с КМС. Этому вопросу посвящена данная публикация.

Критерии диагностики кардиометаболического синдрома

В настоящее время существует как минимум 7 альтернативных наборов критериев диагностики КМС: WHO – World Health Organization; EGIR – European Group for the Study of Insulin Resistance; NCEP – ATP III-National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III; AACE – American Association of Clinical Endocrinologists; IDF – International Diabetes Federation; Международного института метаболического синдрома; Рекомендации по диагностике и лечению метаболического синдрома Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК). Прогностических данных, касающихся преимуществ различных критериев диагностики КМС, недостаточно [3].

В соответствии с Российскими рекомендациями, основным критерием диагностики КМС (МС) является центральное (абдоминальное ожирение), при котором объем талии (ОТ) >80 см у женщин и >94 см у мужчин [3].

Дополнительные критерии диагностики КМС:

1. Уровень АД >140 и 90 мм рт. ст. или лечение АГ гипотензивными препаратами.
2. Повышение уровня триглицеридов >1,7 ммоль/л.
3. Снижение концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) <1,0 ммоль/л у мужчин, <1,2 ммоль/л – у женщин.

4. Повышенное содержание холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) >3,0 ммоль/л

5. Нарушенная гликемия натощак (НГН) – глюкоза в плазме крови натощак >6,1 и <7,0 ммоль/л, при условии, что глюкоза плазмы через 2 ч при пероральном глюкозотолерантном тесте (ПГТТ – нагрузке 75 г безводной глюкозы) составляет менее 7,8 ммоль/л.

6. Нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) – глюкоза в плазме крови через 2 часа после ПГТТ в пределах >7,8 и <11,1 ммоль/л при условии, что уровень глюкозы плазмы натощак составляет менее 7,0 ммоль/л.

7. Комбинированное нарушение НГН/НТГ – повышенный уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 6,1$ и <7,0 ммоль/л в сочетании с глюкозой плазмы через 2 ч при ПГТТ $\geq 7,8$ и <11,1 ммоль/л.

Наличие у пациента абдоминального ожирения и любых двух дополнительных критериев служит основанием для диагностики КМС [3].

Патогенез артериальной гипертензии у больных с метаболическим синдромом

Описано несколько патогенетических механизмов, с помощью которых инсулинорезистентность приводит к развитию АГ. Во-первых, она способствует активации симпатической нервной системы: при повышении концентрации инсулина в крови выявлено дозозависимое увеличение в ней норадреналина. Это приводит к вазоконстрикции, повышению общего периферического сопротивления сосудов, повышению сердечного выброса. Кроме того, инсулин на 30–40% увеличивает реабсорбцию натрия почками, в связи с чем при гиперинсулинемии, сопровождающей инсулинорезистентность при КМС, отмечается антинатрийуретический эффект с увеличением задержки воды, повышением объема циркулирующей крови и АД [5].

Таблица 1. Классификация офисных показателей АД и определение степени АГ в соответствии с рекомендациями ESC/ESH 2018 г., ACC/AHA 2017 г. [1, 6, 8]

Table 1. Classification of office BP levels and definition of hypertension grade in accordance with the ESC/ESH 2018 and ACC/AHA 2017 guidelines [1, 6, 8]

Классификация АД*	ESC/ESH 2018 г.			Классификация АД*	ACC/AHA 2017 г.		
	САД, мм рт. ст.		ДАД, мм рт. ст.		САД, мм рт. ст.		ДАД, мм рт. ст.
Оптимальное	<120	и	<80				
Нормальное	120–129	и/или	80–84	Нормальное	<120	и	<80
Высокое нормальное	130–139	и/или	85–89	Повышенное	120–129	и	<80
АГ 1-й степени	140–159	и/или	90–99	АГ 1-й степени	130–139	или	80–89
АГ 2-й степени	160–179	и/или	100–109	АГ 2-й степени	≥ 140	или	≥ 90
АГ 3-й степени	≥ 180	и/или	≥ 110				
Изолированная систолическая АГ	≥ 140	и	<90				

*Категория АД определяется по наивысшему значению, не важно – систолическому или диастолическому; изолированной систолической АГ следует присваивать степень 1, 2 или 3 в зависимости от САД. Примечание. ACC – Американская коллегия кардиологов, AHA – Американская ассоциация сердца, ESH – Европейское общество по гипертензии, ESC – Европейское общество кардиологов.

Таблица 2. Определение АГ по офисным значениям АД, СМАД, ДМАД в соответствии с рекомендациями ESC/ESH 2018 г., ACC/AHA 2017 г. [1, 6, 8, 11]
 Table 2. Identification of hypertension based on the office BP levels, ABPM, and HBPM in accordance with the ESC/ESH 2018 guidelines and ACC/AHA 2017 guidelines [1, 6, 8, 11]

Категория	ESC/ESH 2018 г.			ACC/AHA 2017 г.		
	САД, мм рт. ст.	и/или	ДАД, мм рт. ст.	САД, мм рт. ст.	и/или	ДАД, мм рт. ст.
Офисное АД	≥140	и/или	≥90	≥130	и/или	≥80
ДМАД	≥135	и/или	≥85	≥130	и/или	≥80
СМАД						
Дневное (бодствование)	≥135	и/или	≥85	≥130	и/или	≥80
Ночное (сон)	≥120	и/или	≥70	≥110	и/или	≥65
Суточное	≥130	и/или	≥80	≥125	и/или	≥75

Особенности клинической картины артериальной гипертензии при кардиометаболическом синдроме

Особенностями АГ при КМС являются: частая рефрактерность к терапии, раннее поражение органов-мишеней – развитие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), быстро приводящей к дисфункции миокарда, почечной гиперfiltrации и альбуминурии, снижение эластичности аорты и артерий [3]. Тяжесть АГ у больных с КМС напрямую зависит от его компонентов. У больных с КМС вероятность поражения сердца и мозга увеличивается в 5 раз, почек – в 3 раза, сосудов – в 2 раза по сравнению с больными без метаболических нарушений [2]. По данным суточного мониторирования АД (СМАД), у больных АГ и КМС более выражены нарушения суточного ритма АД, более высокие показатели нагрузки давлением в ночные часы и повышенная вариабельность по сравнению с больными АГ без метаболических нарушений [3].

Диагностика артериальной гипертензии

Диагностика АГ при КМС проводится в соответствии с принципами диагностики АГ при всех других состояниях. Основные методы выявления АГ – офисное измерение АД по методу Короткова, измерение АД в домашних условиях (ДМАД, синоним – самоконтроль АД – СКАД) и СМАД [3].

В соответствии с новыми Американскими рекомендациями, АГ должна диагностироваться при АД >130/80 мм рт. ст. (табл. 1) [6]. Это основано на результатах исследования SPRINT, согласно которым достижение целевых значений АД ниже 120/80 мм рт. ст. сопровождается снижением риска инфаркта миокарда, инсульта и смерти у пациентов высокого сердечно-сосудистого (СС) риска [7]. В связи с этим нормальным предложено считать АД <120/80 мм рт. ст., повышенным – АД 120–129/80 мм рт. ст., АГ 1-й степени – АД 130–139/80–89 мм рт. ст., АГ 2-й степени – АД ≥140/90 мм рт. ст. [6].

При использовании новых Американских критериев диагностики распространенность АГ в США выросла с 32 до 46%, в абсолютных цифрах – с 72,2 до 103,3 млн человек, т.е. на 31,1 млн человек [9]. Поскольку критерии начала терапии в этих рекомендациях были пересмотрены менее радикально, необходимость назначения медикаментозной терапии (МТ) увеличилась только у 4,2 млн

человек [10]. В связи с этим при разработке Европейских рекомендаций 2018 г. после продолжительных дискуссий было решено, что нецелесообразно диагностировать АГ огромному числу пациентов без назначения МТ. Соответственно, классификация АД и определение АГ в этих рекомендациях не изменились по сравнению с рекомендациями 2013 г. [1, 6, 11].

Согласно Европейским рекомендациям, нормальным считается АД <130/85, высоким нормальным – АД 130–139/85–89, АГ 1-й степени – АД 140–159/90–99, АГ 2-й степени – АД 160–179/100–109, АГ 3-й степени – АД ≥180/110 мм рт. ст. Таким образом, АГ – это повышение офисного систолического АД (САД) ≥140 и/или диастолического АД (ДАД) ≥90 мм рт. ст. [1].

Кроме офисного измерения АД, для первичной диагностики АГ могут использоваться ДМАД и СМАД [6, 11]. Нормы АД, по данным СМАД и ДМАД, и критерии диагностики АГ несколько отличаются от офисных цифр АД. В соответствии с Европейскими рекомендациями, диагностировать наличие АГ необходимо при средних значениях суточного АД при СМАД ≥130/80 мм рт. ст. или средних значениях АД при ДМАД ≥135/85 мм рт. ст. (табл. 2) [1, 11]. В соответствии с Американскими рекомендациями, диагностировать наличие АГ необходимо при средних значениях суточного АД при СМАД ≥125/75 мм рт. ст. или средних значениях АД при ДМАД ≥130/80 мм рт. ст. При классификации степеней АГ в настоящее время целесообразно использовать офисные значения АД.

Преимуществом ДМАД является то, что оно позволяет проанализировать АД в течение длительного времени в привычных для пациента условиях. Очень важно, чтобы пациент или его родственники были обучены правилам измерения АД, прибор для измерения был откалиброван, размер манжетки правильно подобран. В настоящее время не рекомендуется использовать аппараты для измерения АД на запястье за исключением тучных пациентов, у которых сложно подобрать манжетку на плечо.

СМАД позволяет определить суточную вариабельность АД и определить наличие или отсутствие ночного снижения АД. В норме в ночные часы АД снижается на 10–20 мм рт. ст. Пациенты с нормальным ночным снижением АД называются дипперами, пациенты, у которых нет адекватного снижения АД в ночные часы, – нондипперами.

Таблица 3. Факторы риска у пациентов с АГ по ACC/AHA 2017 г., ESC/ESH 2018 г. [1, 6, 8, 11]
Table 3. Risk factors in patients with hypertension in accordance with ACC/AHA 2017, ESC/ESH 2018 [1, 6, 8, 11]

ACC/AHA 2017 г.	ESC/ESH 2018 г.
Мужской пол	Мужской пол
Возраст	Возраст (≥ 55 лет у мужчин, ≥ 65 лет у женщин)
Курение – текущее или в анамнезе	Курение – текущее или в анамнезе
Дислипидемия, гиперхолестеринемия	Общий холестерин и холестерин ЛПВП
	Повышение уровня мочевой кислоты в крови
Сахарный диабет	Сахарный диабет
Ожирение или избыточная масса тела	Ожирение или избыточная масса тела
Отягощенный семейный анамнез	Отягощенный семейный анамнез по раннему развитию ССЗ (у мужчин < 55 лет и женщин < 65 лет)
	Ранняя менопауза
Малоподвижный образ жизни	Малоподвижный образ жизни
Психологический стресс, низкий социально-экономический уровень	Психологические и социально-экономические факторы
Нездоровая диета	ЧСС > 80 уд/мин
Обструктивное апноэ во сне	

Таблица 4. Оценка СС риска у больных АГ по ESC/ESH 2018 г. [1]
Table 4. Cardiovascular risk assessment in patients with hypertension in accordance with ESC/ESH 2018 [1]

Степень СС риска	Наличие любого одного критерия
Очень высокий	1. ИБС: ОКС, инфаркт миокарда (ОИМ, ПИКС), реваскуляризация коронарных и других сосудов
	2. Перенесенный ишемический церебральный инсульт, ТИА
	3. СКФ < 30 мл/мин/1,73 м ² (ХБП 4–5-й стадии)
	4. Наличие значимых ($\geq 50\%$ стенозирования) бляшек в коронарных и/или сонных артериях
	5. Аневризма аорты
	6. СД при наличии ≥ 1 фактора риска или поражении органов-мишеней (ГЛЖ, ХБП, др.)
	7. Заболевания периферических артерий
	8. 10-летний риск фатальных СС осложнений по шкале SCORE $\geq 10\%$
Высокий	1. Значительно выраженный один фактор риска (например, общий холестерин ≥ 8 ммоль/л, ХС ЛПНП ≥ 6 ммоль/л или уровень АД $\geq 180/110$ мм рт. ст.)
	2. СД без факторов риска и ПОМ
	3. ГЛЖ
	4. СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м ² (ХБП 3-й стадии)
	5. 10-летний риск фатальных СС осложнений по шкале SCORE $\geq 5\%$, но $< 10\%$
Умеренный	1. 10-летний риск фатальных СС осложнений по шкале SCORE $\geq 1\%$, но $< 5\%$
	2. АГ 2-й степени
	3. Пациенты среднего возраста
Низкий	1. 10-летний риск фатальных СС осложнений по шкале SCORE $< 1\%$

Примечание. ОИМ – острый инфаркт миокарда, ОКС – острый коронарный синдром, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ПОМ – поражение органов-мишеней, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ТИА – транзиторная ишемическая атака.

Основными причинами отсутствия снижения АД являются синдром обструктивного апноэ сна, ожирение, большое количество соли в диете, диабетическая нефропатия, хроническая болезнь почек (ХБП), пожилой возраст, ортостатическая гипотензия и нарушение автономной регуляции. Правда, надо учитывать, что эффект снижения АД в ночное время имеет не 100% воспроизводи-

мость. К примеру, нарушение сна может привести к отсутствию снижения АД в ночное время. По данным исследований, цифры АД, полученные по данным СМАД, в большей степени коррелируют с прогнозом пациентов (риск смерти, инсульта и других ССЗ), чем измерения на приеме у врача. Более того, измерение АД в ночное время имеет максимальную корреляцию с прогнозом пациентов.

Таблица 5. Немедикаментозная терапия АГ при КМС [1]
 Table 5. Non-drug treatment of hypertension in patients with CMS [1]

Рекомендации	Класс	Уровень
Уменьшение соли <5 г в день	I	A
Уменьшение употребления алкоголя: менее 14 алкогольных единиц (АЕ; 1 АЕ=125 мл вина или 250 мл пива) в неделю для мужчин; менее 8 единиц в неделю для женщин*	I	A
Избегать запоев	III	C
Увеличить потребление овощей, свежих фруктов, рыбы, орехов, ненасыщенных жирных кислот (оливковое масло), нежирных молочных продуктов и уменьшить потребление красного мяса	I	A
Контроль массы тела (нормальный ИМТ около 20–25 кг/м ² , ОТ<94 см у мужчин и ОТ<80 см у женщин) для профилактики ожирения (ИМТ>30 кг/м ² или ОТ>102 см у мужчин и ОТ>88 см у женщин), снижения АД и СС риска	I	A
Регулярные аэробные нагрузки (минимум 30 мин динамических упражнений на 5–7 дней в неделю)	I	A
Отказ от курения, поддерживающая терапия и направление для участия в программах по прекращению курения	I	B

*АСС/АНА рекомендует менее 2 «дринков» (1 «дринк» = 14 г этилового спирта, что соответствует 5 oz вина (обычно 12%), 12 oz пива (обычно 5%) и 1,5 oz очищенного спирта (обычно 40%) в день для мужчин; менее 1 «дринка» в день для женщин [6].

Таблица 6. Когда начинать МТ при АГ [1, 6, 8, 11]
 Table 6. When to start DT in patients with hypertension [1, 6, 8, 11]

	АСС/АНА 2017 г.	ESC/ESH 2018 г.
АД 130–139/85–89, мм рт. ст.	При АД≥130/80 мм рт. ст. МТ рекомендована при очень высоком риске (≥10%)	При АД≥130/80 мм рт. ст. МТ может быть назначена больным с очень высоким СС риском, установленном в связи с наличием ССЗ*, особенно ИБС
СС риск	МТ с целью первичной профилактики рекомендована: <ul style="list-style-type: none"> • Больным с очень высоким (≥10%) риском при среднем САД≥130 мм рт. ст. и среднем ДАД≥80 мм рт. ст. • Больным с риском <10% МТ рекомендована при среднем САД≥140 мм рт. ст. и среднем ДАД≥90 мм рт. ст. 	<ul style="list-style-type: none"> • При высоком/очень высоком СС риске или ПОМ** МТ рекомендована при АД 140–159/90–99 мм рт. ст. • При низком/умеренном риске при АД 140–159/90–99 мм рт. ст. без ПОМ рекомендуется монотерапия при неэффективности изменения образа жизни • МТ рекомендована при любом СС риске при АД≥160/100 мм рт. ст.
Цифры АД	<ul style="list-style-type: none"> • МТ с целью вторичной профилактики СС событий рекомендована больным с ССЗ и средним САД≥130 мм рт. ст. и средним ДАД≥80 мм рт. ст. • Остальным – при САД≥140 мм рт. ст., ДАД≥90 мм рт. ст. 	<ul style="list-style-type: none"> • МТ рекомендована немедленно при АД≥160/100 мм рт. ст. при любой степени риска и при АД 140–159/90–99 мм рт. ст. при высоком/очень высоком риске или ПОМ. • При АД 140–159/90–99 мм рт. ст. с низким и умеренным риском без ПОМ рекомендуется монотерапия при неэффективности изменения образа жизни
Пожилой и старческий возраст	МТ у больных пожилого и старческого возраста не отличается от терапии общей популяции, даже в возрасте >80 лет, но необходимо учитывать риск ортостатической гипотензии и падений	<ul style="list-style-type: none"> • Сохранным пациентам >65, но <80 лет МТ рекомендуется при АД>140/90 мм рт. ст. при ее хорошей переносимости • Сохранным пациентам старше 80 лет МТ рекомендуется при САД≥160 мм рт. ст.

*Установленное ССЗ – цереброваскулярная болезнь: ишемический, геморрагический инсульт, ТИА; ИБС: инфаркт миокарда, стенокардия, реваскуляризация миокарда; атеросклеротические бляшки при визуализирующих методах исследования; сердечная недостаточность, включая сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса; заболевание периферических сосудов; фибрилляция предсердий.

**К ПОМ относятся – пульсовое АД (у пожилых) ≥60 мм рт. ст.; каротидно-феморальная скорость пульсовой волны >10 м/с; лодыжечно-плечевой индекс <0,9; ГЛЖ при электрокардиографии: индекс Соколова–Лайона >3,5 мВ, RaVL>1,1 мВ; индекс Корнелла >244 мВхмс, ГЛЖ при эхокардиографии: индекс массы миокарда ЛЖ>115 г/м² у мужчин, 95 г/м² – у женщин; альбуминурия (30–300 мг/сут) или соотношение альбумина к креатинину (30–300 мг/г; 3,4–34 мг/ммоль предпочтительно в утренней порции мочи), ХБП со СКФ>30–59 мл/мин/1,72 м² или тяжелая ХБП со СКФ<30мл/мин/1,72 м²; прогрессирующая ретинопатия: геморрагии или экссудаты, отек диска зрительного нерва.

Оценка сердечно-сосудистого риска при АГ

Свыше 20 лет основные международные документы по АГ акцентируют внимание на том, что лечение ее должно проводиться с учетом индивидуального СС риска [1, 12]. В Европейских рекомендациях 2018 г. к ранее задокумен-

тированными факторам риска добавлено повышение уровня мочевой кислоты (которое нередко встречается у больных с КМС), ранняя менопауза и частота сердечных сокращений (ЧСС) >80 уд/мин (табл. 3). В новых и Европейских, и Американских рекомендациях в качестве фак-

Рис. 1. Изменение образа жизни и начало гипотензивной МТ при различных степенях АГ по ESC/ESH 2018 г. [1]
 Fig. 1. Lifestyle change and start of hypotensive DT in patients with hypertension of different grade in accordance with ESC/ESH 2018 [1]



торов риска указаны малоподвижный образ жизни и низкий социально-экономический уровень человека. В Американских рекомендациях в числе факторов риска указаны также нездоровая диета и синдром обструктивного апноэ сна [1, 6, 11].

Для оценки индивидуального СС риска ESC/ESH рекомендуют использовать традиционную систему SCORE (https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Subspecialty/EACPR/Documents/score-charts.pdf), которая позволяет рассчитать риск развития смертельного СС события в течение 10 лет на основании 5 факторов риска: пол, возраст, САД, общий холестерин крови и курение. Независимо от значений SCORE к пациентам высокого или очень высокого риска относятся больные с наличием диагностированного ССЗ, ХБП, СД, ГЛЖ или выраженным повышением какого-либо фактора риска (например, общего холестерина ≥ 8 ммоль/л, ЛПНП ≥ 6 ммоль/л или АД $\geq 180/110$ мм рт. ст.); табл. 4 [1].

В Американских рекомендациях для оценки индивидуального 10-летнего риска развития атеросклеротического ССЗ предложен калькулятор (доступный по ссылке: <http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator>), производящий оценку на основании большого количества факторов риска: пола, возраста, расовой принадлежности, САД, ДАД, общего холестерина, ЛПВП, ЛПНП, наличия СД, курения, приема гипотензивной терапии, статинов, аспирина [6].

У большинства пациентов с КМС – риск высокий и очень высокий, что требует безотлагательного начала необходимой терапии.

Лечение АГ

Лечение АГ у больных с КМС – непростая задача. Наличие СД снижает вероятность достижения эффективного контроля АД в 1,4 раза, гиперхолестеринемии – в 1,5 раза, ожирения – в 1,7 раза. При наличии любых трех факторов эффективность лечения снижается в 2 раза [2].

Немедикаментозная терапия артериальной гипертензии

Краеугольным камнем в лечении КМС, в том числе при наличии АГ, являются немедикаментозные методы, ко-

торые предполагают изменение образа жизни, в том числе правильное питание, отказ от вредных привычек, повышение физической активности, снижение массы тела и достижение нормального веса (табл. 5) [1]. АСС/АНА рекомендуют пациентам с АГ диету DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) и повышенное содержание калия, кроме больных с ХБП и получающих препараты, уменьшающие выведение калия [6].

Эффект воздействий для снятия стресса потребления чеснока, темного шоколада, чая или кофе недостаточно доказан. Поведенческая терапия, включая управляемое дыхание, йогу, трансцендентальную медитацию и биологическую обратную связь, не имеет убедительных доказательств в отношении долгосрочного снижения АД [6].

Немедикаментозная терапия АГ рекомендуется всем пациентам, независимо от цифр АД [1, 6]. Особо важное значение это имеет у пациентов с КМС, так как снижение массы тела само по себе приводит к снижению АД [5].

Медикаментозная терапия АГ

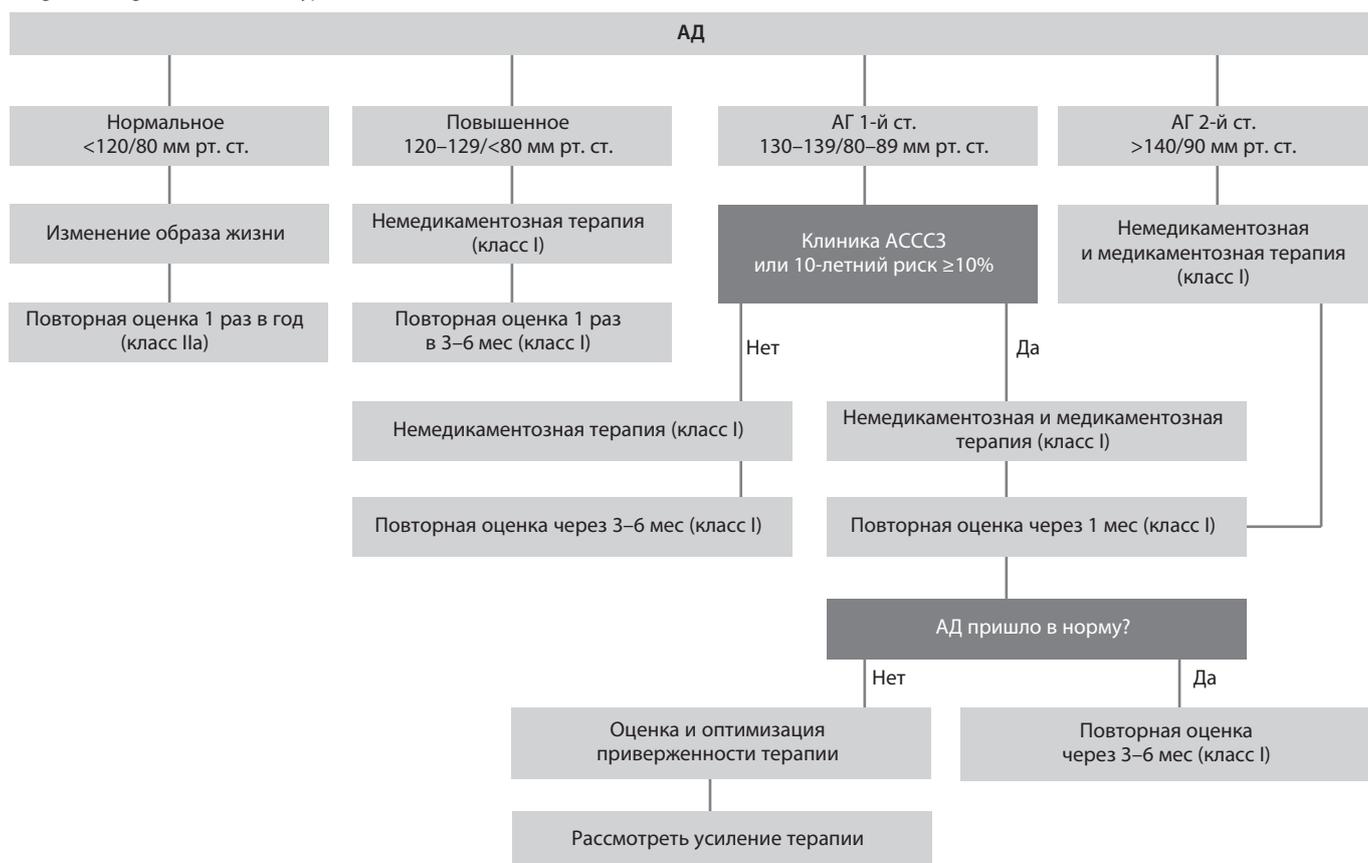
Принципы медикаментозной терапии у больных с АГ и КМС такие же, как и у всех больных с АГ [5].

Начало медикаментозной гипотензивной терапии при АГ и КМС

В соответствии с рекомендациями ESC/ESH 2018 г., МТ может быть рассмотрена при высоком нормальном АД (130–139/85–89 мм рт. ст.) при очень высоком СС риске за счет диагностированных ССЗ, особенно ишемической болезни сердца (ИБС); табл. 6 [1]. Однозначно МТ (оптимальная комбинация из двух гипотензивных препаратов) должна быть рекомендована больным с высоким или очень высоким риском или поражением органов-мишеней (ПОМ) при АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. Следовательно, большинство пациентов с КМС нуждаются в МТ. Пациентам с АД 140–159/90–99 мм рт. ст. без ПОМ с низким или умеренным риском без ПОМ рекомендована монотерапия при неэффективности изменения образа жизни (рис. 1) [1].

У больных 65–80 лет, в соответствии с рекомендациями ESC/ESH 2018 г., МТ необходимо начинать при

Рис. 2. Тактика ведения больных с АГ АСС/АНА 2017 г. [6]
 Fig. 2. Management tactics for hypertension, ACC/AHA 2017 [6]



АД >140/90 мм рт. ст., у больных старше 80 лет – при АД ≥160/90 мм рт. ст. Ориентироваться нужно в первую очередь на биологический, а не хронологический возраст. Важно учитывать frailty (хрупкость, ослабленность здоровья), самостоятельность пациента и переносимость терапии. Лечение не должно быть не назначено или отменено на основании возраста, при условии, что оно необходимо и разрешено [1].

Согласно рекомендациям АСС/АНА 2017 г., выбор лечения зависит от выраженности АГ и мало зависит от возраста (рис. 2) [6]. При наличии повышенного АД (САД 120–129 мм рт. ст.) рекомендована немедикаментозная терапия [6]. При АД 130–139/80–89 мм рт. ст. рекомендуется использовать немедикаментозную терапию – пре-

имущественно изменение образа жизни [6]. Лекарственные препараты при АД 130–139/80–89 мм рт. ст. необходимо назначать пациентам с наличием ССЗ или при наличии как минимум 10% 10-летнего СС риска. При АД ≥140/90 мм рт. ст. требуется обязательное назначение МТ, независимо от 10-летнего риска или наличия ССЗ [6].

Целевые уровни артериального давления

Согласно рекомендациям АСС/АНА 2017 г., целевые значения АД у всех пациентов должны быть менее 130/80 мм рт. ст. (табл. 7) [6].

В рекомендациях ESH/ESC 2018 г. в общей популяции больных АГ – целевое АД <140/90 мм рт. ст., при хорошей

Таблица 7. Целевые уровни АД, мм рт. ст. [1, 6, 8, 11]
 Table 7. Target blood pressure range, mmHg [1, 6, 8, 11]

Группа пациентов	АСС/АНА 2017 г.	ESC/ESH 2018 г.
Общая популяция	<130/80	<140/90 (<130/80 при хорошей переносимости)
СД	<130/80	120–<130/70–<80
ИБС	<130/80	120–<130/70–<80
ХБП	<130/80	130–<140
После ОНМК/ТИА	<130/80	120–<130
Сердечная недостаточность	<130/80	
Болезни периферических артерий	<130/80	
Лица пожилого и старческого возраста	<130 у лиц ≥65 лет	<65 лет САД 120–<130; ≥65 лет 130–<140

Таблица 8. Целевой уровень офисного АД в разных возрастных группах ESC/ESH 2018 г. [1]
Table 8. Target office BP range for different age groups, ESC/ESH 2018 [1]

Возраст	САД, мм рт. ст.					ДАД, мм рт. ст.
	АГ	+СД	+ХБП	+ИБС	+Инсульт/ТИА	
18–65 лет	Целевое 130 или ниже, если переносит. Не <120	Целевое 130 или ниже, если переносит. Не <120	Целевое <140 до 130, если переносит	Целевое 130 или ниже, если переносит. Не <120	Целевое 130 или ниже, если переносит. Не <120	<80 до 70
65–79 лет	Целевое <140 до 130, если переносит	Целевое <140 до 130, если переносит	Целевое <140 до 130, если переносит	Целевое <140 до 130, если переносит	Целевое <140 до 130, если переносит	<80 до 70
>80 лет	Целевое <140 до 130, если переносит	Целевое <140 до 130, если переносит	Целевое <140 до 130, если переносит	Целевое <140 до 130, если переносит	Целевое <140 до 130, если переносит	<80 до 70
ДАД, мм рт. ст.	<80 до 70	<80 до 70	<80 до 70	<80 до 70	<80 до 70	<80 до 70

переносимости – АД<130/80 мм рт. ст. Целевой уровень САД у больных СД, ИБС, а также после перенесенных острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) / транзиторной ишемической атаки (ТИА) – 120–130 мм рт. ст., при ХБП и у пациентов ≥65 лет – 130–140 мм рт. ст. [1]. Обращает на себя внимание то, что прописан уровень АД, ниже которого снижение его нецелесообразно в связи с риском развития острого почечного повреждения. Ранее это было прописано лишь в нефрологических документах (табл. 8). Целевой уровень ДАД для всех пациентов составляет 70–80 мм рт. ст. По СМАД целевое среднее САД составляет 125 мм рт. ст., по ДМАД – 130 мм рт. ст. [1].

Выбор препаратов для контроля АД

В соответствии с рекомендациями ESH/ESC 2013 г. преимущества гипотензивной терапии обусловлены снижением АД как такового, не зависят от того, какие именно препараты для этого назначаются. Для монотерапии и комбинированной терапии АГ подходят диуретики (включая тиазидные и тиазидоподобные – хлорталидон, индапамид), β-адреноблокаторы (β-АБ), блокаторы кальциевых каналов (БКК), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА) и другие гипотензивные препараты (прямые ингибиторы ренина – ПИР, препараты центрального действия, α-адреноблокаторы – α-АБ) [11]. В некоторых клинических ситуациях необходимо отдавать предпочтение определенным группам гипотензивных препаратов (табл. 9) [11]. У пациентов с АГ и КМС отдавалось предпочтение назначению ИАПФ, АРА и БКК, при наличии СД – ИАПФ и АРА [1].

В соответствии с рекомендациями ESH/ESC 2018 г. основой терапии АГ должны быть препараты, которые в РКИ доказали способность снижать АД и риск развития СС событий – ИАПФ, АРА, БКК и тиазидные/тиазидоподобные диуретики [1]. Акцент на пациентах с КМС в этом разделе рекомендаций отсутствует.

АСС/АНА 2017 г. рекомендуют начинать лечение АГ с препаратов первого ряда, к которым относятся тиазид-

ные/тиазидоподобные диуретики, ИАПФ, АРА и БКК (табл. 10) [6]. Отмечено, что при КМС оптимальная МТ не определена, существуют опасения в отношении тиазидных диуретиков и β-АБ из-за способности увеличивать инсулинорезистентность и дислипидемию. Хлорталидон в исследованиях показал улучшение СС и почечных исходов. Более новые сосудорасширяющие β-АБ (лабеталол, карведилол и небиволол) нейтрально или благоприятно влияют на метаболические профили. При СД полезны и эффективны гипотензивные препараты первого ряда (диуретики, ИАПФ, АРА, БКК) [1].

При назначении терапии обязательно учитывать противопоказания к определенным группам и отдельным лекарственным препаратам (табл. 11).

Обоснование выбора препаратов при АГ и КМС

Подходить к назначению гипотензивных препаратов у пациентов с АГ и КМС необходимо особенно тщательно, так как некоторые лекарственные средства могут усиливать метаболические нарушения [5, 13]. Целесообразно использовать препараты, которые могут улучшить или, по крайней мере, не ухудшить чувствительность тканей к инсулину. К ним относятся блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) – ИАПФ, АРА и БКК (как дигидропиридиновые, так и недигидропиридиновые) [5].

Блокада РААС сопровождается благоприятными метаболическими эффектами: повышением чувствительности тканей к инсулину, повышением секреции инсулина, повышением поглощения глюкозы тканями за счет снижения активности симпатической нервной системы и улучшения кровотока в скелетных мышцах, улучшением передачи сигнала рецепторами инсулина, влиянием на уровень свободных жирных кислот и на жировую ткань, активацией PPAR-γ-рецепторов. В связи с этим в лечении АГ у больных с КМС основное место принадлежит ИАПФ и АРА [2].

Несомненное достоинство этих препаратов – отсутствие негативного влияния на углеводный, липидный и

Таблица 9. Выбор групп гипотензивных препаратов в определенных клинических ситуациях [1, 6, 8, 11]. Начало Table 9. Selection of appropriate antihypertensive drug groups for specific clinical situations [1, 6, 8, 11]. To be continued			
Ситуация	ESC/ESH 2013 г.	ACC/AHA 2017 г.	ESC/ESH 2018 г.
ГЛЖ	ИАПФ, антагонист кальция, АРА		
Бессимптомный атеросклероз	Антагонист кальция, ИАПФ		
ХБП: альбуминурия, снижение функции почек	ИАПФ, АРА	Гипотензивные препараты первого ряда; при ХБП ≥3-й стадии или ХБП 1–2-й стадии с альбуминурией ≥300 мг/сут (мг/г) – ИАПФ, при их непереносимости – АРА	ИАПФ или АРА + БКК Или ИАПФ или АРА + петлевой диуретик
Терминальная ХПН/после трансплантации почки	ИАПФ, АРА	БКК	
Инсульт, ТИА в анамнезе	Любой препарат, эффективно снижающий АД	Тиазидные диуретики, ИАПФ, АРА или комбинация тиазидного диуретика с ИАПФ	
Инфаркт миокарда в анамнезе	β-АБ, ИАПФ, АРА	β-АБ целесообразно продолжать в течение 3 лет после перенесенного ИМ/ОКС; β-АБ и/или БКК можно рассмотреть пациентам, перенесшим более чем 3 года назад ИМ/ОКС	ИАПФ или АРА + β-АБ или БКК или БКК+диуретик или β-АБ+диуретик. Монотерапию можно рассмотреть при низком риске АГ 1-й ст. или у очень пожилых (≥80 лет)
Стенокардия	β-АБ, антагонист кальция	β-АБ, ИАПФ/АРА; при недостижении целевого АД и сохранении болей – дигидропиридиновый БКК; при недостижении целевого АД и отсутствии болей – дигидропиридиновый БКК, тиазидный диуретик и/или антагонисты минералокортикоидных рецепторов	
Сердечная недостаточность со сниженной ФВЛЖ	Диуретик, β-АБ, ИАПФ, АРА, антагонисты минералокортикоидных рецепторов	Не рекомендуются недигидропиридиновые БКК	
Сердечная недостаточность с сохраненной ФВЛЖ		Диуретики при застойных явлениях; при сохранении АГ после устранения застойных явлений – ИАПФ/АРА и β-АБ	
Аневризма аорты	β-АБ	β-АБ	
Фибрилляция предсердий, профилактика	АРА, ИАПФ, β-АБ или антагонисты минералокортикоидных рецепторов	АРА	
Фибрилляция предсердий, контроль ритма желудочков	β-АБ, недигидропиридиновый антагонист кальция		
Патология периферических артерий	ИАПФ, антагонист кальция	Пациенты должны лечиться так же, как и без поражения периферических артерий	
Изолированная систолическая АГ (пожилой и старческий возраст)	Диуретик, антагонист кальция		
МС	ИАПФ, АРА, антагонист кальция	Оптимальная МТ не определена, существуют опасения в отношении тиазидных диуретиков и β-АБ из-за способности увеличивать инсулинорезистентность и дислипидемию. Но хлорталидон улучшал СС и почечные исходы. Более новые сосудорасширяющие β-АБ (лабеталол, карведилол и небиволол) нейтрально или благоприятно влияют на метаболические профили	
Сахарный диабет	ИАПФ, АРА	Гипотензивные препараты первого ряда (диуретики, ИАПФ, АРА, БКК) полезны и эффективны	

Таблица 9. Выбор групп гипотензивных препаратов в определенных клинических ситуациях [1, 6, 8, 11]. *Продолжение*
 Table 9. Selection of appropriate antihypertensive drug groups for specific clinical situations [1, 6, 8, 11]. *Continued*

Ситуация	ESC/ESH 2013 г.	ACC/AHA 2017 г.	ESC/ESH 2018 г.
Беременность	Метилдопа, β-АБ, антагонист кальция	Метилдопа, нифедипин и/или лабеталол	
Негроидная раса	Диуретик, антагонист кальция	Начальная терапия у лиц без сердечной недостаточности и ХБП должна включать тиазидные диуретики или БКК	
Аортальный стеноз		Нет доказательств, что гипотензивная терапия приводит к чрезмерной гипотензии. Хотя нет специфических исследований, сравнивавших различные классы гипотензивных препаратов у этой группы, ИАПФ и АРА могут иметь преимущества из-за регресса фиброза ЛЖ, уменьшения одышки и увеличения переносимости нагрузок. Начинать с низких доз, медленно титровать	
Аортальная недостаточность		Избегать урежающих препаратов, в том числе β-АБ	

Примечание. ХПН – хроническая почечная недостаточность, ИМ – инфаркт миокарда.

Таблица 10. Гипотензивные препараты первого ряда по ACC/AHA 2017 г. [6]. *Начало*
 Table 10. First-line antihypertensive drugs in accordance with ACC/AHA 2017 [6]. *To be continued*

Группа ЛС	Название	Доза, мг/сут	Кратность, раз/сут	Комментарии
Препараты первого ряда				
Тиазидные и тиазидо-подобные диуретики	Хлорталидон	12,5–25	1	<ul style="list-style-type: none"> • Хлорталидон является препаратом выбора, так как имеет длительный период полувыведения и доказано снижает частоту СС событий • Необходим контроль гипонатриемии, гипокалиемии, уровня мочевины и кальция • Использовать с осторожностью у пациентов с подагрой в анамнезе, если не получают терапии, снижающую мочевую кислоту
	Гидрохлортиазид	25–50	1	
	Индапамид	1,25–2,5	1	
	Метолазон	2,5–10,0	1	
ИАПФ	Беназеприл	10–40	1 или 2	<ul style="list-style-type: none"> • Не использовать в комбинации с АРА или прямыми ингибиторами ренина • Повышают риск гиперкалиемии, особенно у пациентов с ХБП либо у пациентов, получающих препараты калия и калийсберегающие ЛС • Имеется риск ОПП у пациентов с тяжелым двусторонним стенозом почечных артерий • Не использовать, если у пациентов ангионевротический отек на ИАПФ в анамнезе • Противопоказаны при беременности
	Каптоприл	12,5–150	2 или 3	
	Эналаприл	5–40	1 или 2	
	Фозиноприл	10–40	1	
	Лизиноприл	10–40	1	
	Моэксиприл	7,5–30	1 или 2	
	Периндоприл	4–16	1	
	Квинаприл	10–80	1 или 2	
АРА	Азилсартан	40–80	1	<ul style="list-style-type: none"> • Не использовать в комбинации с ИАПФ или прямыми ингибиторами ренина • Повышают риск гиперкалиемии, особенно у пациентов с ХБП либо у пациентов, получающих препараты калия и калийсберегающие ЛС • Имеется риск ОПП у пациентов с тяжелым двусторонним стенозом почечных артерий • Не использовать, если у пациента в анамнезе ангионевротический отек на прием АРА. Пациенты с ангионевротическим отеком на ИАПФ могут получать АРА, начиная через 6 нед после отмены ИАПФ • Противопоказаны при беременности
	Кандесартан	8–32	1	
	Эпросартан	600–800	1 или 2	
	Ирбесартан	150–300	1	

Таблица 10. Гипотензивные препараты первого ряда по ACC/AHA 2017 г. [6]. Продолжение
 Table 10. First-line antihypertensive drugs in accordance with ACC/AHA 2017 [6]. Continued

Группа ЛС	Название	Доза, мг/сут	Кратность, раз/сут	Комментарии
АРА	Лосартан	50–100	1 или 2	<ul style="list-style-type: none"> • Не использовать, если у пациента в анамнезе ангионевротический отек на прием АРА. Пациенты с ангионевротическим отеком на ИАПФ могут получать АРА, начиная через 6 нед после отмены ИАПФ • Противопоказаны при беременности
	Олмесартан	20–40	1	
	Телмисартан	20–80	1	
	Валсартан	80–320	1	
БКК – дигидропиридинового ряда	Амлодипин	2,5–10	1	<ul style="list-style-type: none"> • Избегать применения у пациентов с ХСН с низкой ФВ, при необходимости возможно назначение амлодипина и фелодипина • Возможны дозозависимые отеки нижних конечностей, более характерно для женщин, чем для мужчин
	Фелодипин	5–10	1	
	Исрадикпин	5–10	2	
	Никардипин	5–20	1	
	Нифедипин	60–120	1	
	Нисолдипин	30–90	1	
БКК – недигидропиридинового ряда	Дилтиазем СР	180–360	2	<ul style="list-style-type: none"> • Исключить комбинации с β-АБ в связи с повышением риска развития брадикардии и блокад • Не применять у пациентов с ХСН с низкой ФВ
	Дилтиазем ER	120–480	1	
	Верапамил ИР	40–80	3	<ul style="list-style-type: none"> • Могут быть лекарственные взаимодействия с дилтиаземом и верапамилем (опосредованные СYP3A4)
	Верапамил СР	120–480	1 или 2	
	Верапамил ER	100–480	1 н/ночь	
Препараты второго ряда				
Петлевые диуретики	Буметанид	0,5–4	2	Предпочтительно назначать пациентам с клинически явной сердечной недостаточностью. Предпочтительно использовать вместо тиазидных диуретиков у пациентов с ХБП со СКФ < 30 мл/мин/1,73 м ²
	Фуросемид	20–80	2	
	Торасемид	5–10	1	
Калийсберегающие диуретики	Амилорид	5–10	1 или 2	<ul style="list-style-type: none"> • Используются в монотерапии и обладают минимальным гипотензивным эффектом • Комбинация калийсберегающих диуретиков с тиазидными целесообразна у пациентов с гипокалиемией на фоне монотерапии тиазидами • Не использовать у пациентов с ХБП со СКФ < 45 мл/мин/1,73 м²
	Триамтерен	50–100	1 или 2	
Антагонисты альдостерона	Эплеренон	50–100	1 или 2	Препарат выбора при первичном альдостеронизме и резистентной АГ. Спиринолактон имеет высокий риск появления гинекомастии и импотенции по сравнению с эплереноном. Входит в комплексную терапию при лечении резистентной АГ. Не применять совместно с калийсберегающими диуретиками, калийсодержащими препаратами или при выраженной почечной дисфункции. Эплеренон требует двукратного дозирования для адекватного снижения АД
	Спиринолактон	25–100	1	
Кардиоселективные β-АБ	Атенолол	25–100	1 или 2	β-АБ не рекомендуются в качестве препаратов первой линии, если у пациента нет ИБС или сердечной недостаточности. Бисопролол и метопролола сукцинат показаны пациентам с сердечной недостаточностью с низкой ФВ. Избегать резкого прекращения
	Бетаксоллол	5–20	1	
	Бисопролол	2,5–10	1	
	Метопролола тартрат	100–400	2	
	Метопролола сукцинат	50–200	1	
β-АБ – кардиоселективные и вазодилатирующие	Небиволол	5–40	1	Избегать резкого прекращения. Невиволол приводит к вазодилатации, опосредованной оксидом азота

Таблица 10. Гипотензивные препараты первого ряда по ACC/AHA 2017 г. [6]. Окончание
 Table 10. First-line antihypertensive drugs in accordance with ACC/AHA 2017 [6]. Continued

Группа ЛС	Название	Доза, мг/сут	Кратность, раз/сут	Комментарии
Некардио-селективные β -АБ	Надолол	40–120	1	Избегать резкого прекращения. Не применять у пациентов с обструктивной патологией дыхательных путей
	Пропранолол IR	160–480	2	
	Пропранолол LA	80–320	1	
β -АБ с внутренней симпатомиметической активностью	Ацебутолол	200–800	2	Избегать резкого прекращения. Избегать в большинстве случаев, особенно при ИБС и сердечной недостаточности
	Картеолол	2,5–10	1	
	Пенбутолол	10–40	1	
	Пиндолол	10–60	2	
α - β -АБ	Карведилол	12,5–50	2	Карведилол предпочтителен для пациентов с сердечной недостаточностью с низкой ФВ. Избегать резкого прекращения
	Карведилола фосфат	20–80	1	
	Лабеталол	200–800	2	
Прямые ингибиторы ренина	Алискирен	150–300	1	Не применять в комбинации с ИАПФ и АРА. Алискирен препарат очень длительного действия. Повышают риск гиперкалиемии у пациентов с ХБП либо в комбинации с препаратами калия и калийсберегающими препаратами. Алискирен может вызвать ОПП у пациентов с тяжелым стенозом почечных артерий. Противопоказан при беременности
α -1-АБ	Доксазозин	1–8	1	Вызывает ортостатическую гипотензию, особенно у пожилых пациентов. Может применяться как препарат второй линии у пациентов с ДГПЖ в анамнезе
	Празозин	2–20	2 или 3	
	Теразозин	1–20	1 или 2	
Препараты центрального действия	Клонидин <i>per os</i>	0,1–0,8	2	Препараты последней линии в связи с негативным влиянием на ЦНС, особенно у пожилых. Избегать резкой отмены клонидина, так как может индуцировать гипертонический криз, особенно у пожилых пациентов; необходимо избегать его применения
	Клонидин	0,1–0,3	1 в нед	
	Метилдопа	250–1000	2	
	Гуанфацин	0,5–2	1	
Прямые вазодилататоры	Гидралазин	250–200	2 или 3	Вызывают задержку натрия и воды и рефлекторную тахикардию; используются совместно с β -АБ и диуретиками. Гидралазин может вызывать лекарственную волчанку при применении в высоких дозах. Миноксидил ассоциирован с гирсутизмом и требует назначения петлевых диуретиков. Может индуцировать развития выпота в полости перикарда
	Миноксидил	5–100	1–3	

пуриновый обмена. Указанные препараты обладают органопротективным эффектом: уменьшают ГЛЖ, замедляют ремоделирование и фиброз миокарда, снижают альбуминурию, протеинурию, предотвращают нефроангиосклероз и развитие терминальной ХБП [2]. Кроме того, они способны предотвращать развитие СС осложнений у пациентов высокого и очень высокого риска, в том числе у больных АГ с КМС и СД 2-го типа.

Выделяют 3 группы ИАПФ в зависимости от химической структуры: содержащие SH-группу (каптоприл, зофеноприл), карбоксильную группу (эналаприл, квинаприл, рамиприл, периндоприл, трандолаприл, спираприл, цилазаприл, лизиноприл), фосфинильную группу (фозиноприл). Поскольку при АГ и метаболических нарушениях часто имеет место увеличение объема жировой ткани, то выбор конкретного ИАПФ должен учитывать

его липофильность, потому как более высокий уровень липофильности определяет более значительную тканевую аффинность препарата (т.е. способность оказывать влияние на активность АПФ не только в плазме крови, но и непосредственно в тканях). Высокой липофильностью обладают активные метаболиты фозиноприла, квинаприла, трандолаприла, рамиприла и периндоприла; умеренной – эналаприла, мозкисприла и каптоприл; лизиноприл относится к гидрофильным соединениям. Большинство ИАПФ элиминируется почками, только 4 препарата (зофеноприл, фозиноприл, трандолаприл, спираприл) имеют двойной путь выведения – через печень и почки.

Эффект блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА), или антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА), или сартанов, также связан с подавлением актив-

Таблица 11. Абсолютные и относительные противопоказания к использованию специфических гипотензивных лекарств [1]
 Table 11. Absolute and relative contraindications to treatment with specific hypotensive drugs [1]

Лекарство	Противопоказания	
	абсолютные	относительные
Тиазидные/ тиазидоподобные диуретики	Подагра	МС
		Нарушение толерантности к глюкозе
		Беременность
		Гиперкальциемия Гипокалиемия
β-АБ	Астма	МС
	Любая высокоуровневая синоатриальная или атриовентрикулярная блокада	НТГ
	Брадикардия <60 в мин	Спортсмены и физически активные пациенты
БКК: дигидропиридины		Тахикардия
		Сердечная недостаточность с низкой ФВЛЖ
		Предшествующий отек нижних конечностей
БКК: верапамил, дилтиазем	Серьезная дисфункция ЛЖ (ФВ<40%)	Запор
	Любая высокоуровневая синоатриальная или атриовентрикулярная блокада	
	Брадикардия <60 в мин	
ИАПФ	Беременность	Женщины детородного потенциала без надежной контрацепции
	Ангioneвротический отек	
	Гиперкалиемия (>5,5 ммоль/л)	
	Билатеральный стеноз почечных артерий	
АРА	Беременность	Женщины детородного потенциала без надежной контрацепции
	Гиперкалиемия (>5,5 ммоль/л)	
	Билатеральный стеноз почечных артерий	
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	СКФ<30 мл/мин/1,73 м ²	
	Гиперкалиемия	

ности РААС, но при этом они не влияют на систему брадикинина. По антигипертензивной эффективности ИАПФ и АРА равнозначны, но последние имеют лучший профиль переносимости, так как не вызывают кашель, ангионевротический отек. АРА обеспечивают более высокую приверженность к терапии среди больных с АГ из-за лучшего профиля переносимости, отсутствия «ускользания» гипотензивного эффекта [2].

АРА не оказывают влияние на липидный и пуриновый обмен, за исключением лозартана, для которого доказана возможность снижения уровня мочевой кислоты. Кроме того, липофильные АРА улучшают чувствительность тканей к инсулину, углеводный и липидный обмены благодаря взаимодействию с PPAR-γ-рецепторами.

БКК, или антагонисты кальция, обладают выраженным вазодилатирующим действием в результате инaktivации потенциал-зависимых кальциевых каналов и блокирования поступления потоков кальция в гладкомышечные клетки сосудов. В зависимости от химической структуры выделяют 3 группы антагонистов кальция: дигидропиридины (нифедипин, амлодипин, фелодипин и др.), фенилалкиламины (верапамил) и бензодиазепины (дилтиазем). Недигидропиридиновые антагонисты кальция обладают отрицательным ино- и дро-

мотропным действием. Дигидропиридиновые антагонисты кальция оказывают выраженное вазодилатирующее действие на периферические артерии, не влияют на проводящую систему сердца, практически не снижают сократительную способность миокарда.

Для лечения АГ у больных с КМС, а также с СД 2-го типа применяют как недигидропиридиновые (верапамил, дилтиазем), так и дигидропиридиновые БКК пролонгированного действия. БКК не оказывают отрицательного влияния на липидный, углеводный и пуриновый обмен. Снижение новых случаев СД 2-го типа при длительной терапии БКК в сочетании с ИАПФ установлено в исследованиях ASCOT (амлодипин + периндоприл), INVEST (верапамил и трандолаприл).

Из группы БКК наиболее выраженными профилактическими эффектами по отношению к когнитивным расстройствам обладает нитрендипин (на 55%) [5].

β-АБ (кроме вазодилатирующих) и диуретики следует рассматривать только как дополнительные препараты при КМС. Однако при высокой активности симпатической нервной системы и необходимости назначения этой группы препаратов во избежание негативного влияния на показатели углеводного и липидного обмена целесообразно использовать только кардиоселективные β-АБ

Таблица 12. Алгоритм выбора терапии при АГ ESH/ESC 2018 г. [1]
Table 12. Therapy selection algorithm for hypertension, ESH/ESC 2018 [1]

	Группы препаратов	Примечания
1-я ступень (начальная терапия) – двойная комбинация	ИАПФ или АРА + АСА или диуретик (при ХБП – петлевой!!!)	Монотерапию можно рассмотреть при АГ 1-й ст. с САД < 150 мм рт. ст. низкого риска, у очень пожилых (>80 лет), хрупких больных
2-я ступень – тройная комбинация	ИАПФ или АРА + АСА + диуретик	
3-я ступень – тройная комбинация + спиронолактон или другие препараты	Резистентная АГ: добавить спиронолактон 25–50 мг/сут или другие диуретики, α-АБ или β-АБ	При необходимости возможно направление в специализированный центр для дальнейшего обследования

(небиволол, бисопролол, метопролола сукцинат медленного высвобождения) или препараты с вазодилатирующими свойствами (небиволол, некардиоселективный αβ-АБ карведилол). Карведилол снижает общее периферическое сопротивление сосудов, улучшает клубочковую фильтрацию и снижает инсулинорезистентность [5].

Тиазидные диуретики могут оказывать неблагоприятное влияние на углеводный и липидный обмен. Тем не менее гиперволемиа, развивающаяся при КМС вследствие повышенной реабсорбции натрия и воды, часто приводит к необходимости применения диуретиков. Препаратами выбора из тиазидоподобных диуретиков являются хлорталидон и индапамид. Петлевые диуретики при лечении КМС не рекомендуются, так как могут вызывать НТГ, глюкозурию, развитие гиперосмолярных состояний [5].

Агонисты I₂-имидазолиновых рецепторов (моксонидин, рилменидин) могут использоваться при КМС в связи с тем, что улучшают чувствительность тканей к инсулину и способствуют снижению массы тела [5].

α-АБ также снижают инсулинорезистентность, улучшают углеводный, липидный обмен. Но могут вызывать постуральную гипотензию, в связи с чем их целесообразно комбинировать с β-АБ [5].

Моно- и комбинированная терапия артериальной гипертензии

Рекомендации ESC/ESH 2018 г. предлагают начинать лечение большинства пациентов комбинацией из двух лекарственных препаратов, а не с монотерапии (табл. 12). На первой ступени необходимо назначить двойную комбинацию ИАПФ (или АРА) с БКК (или диуретиком тиазидным/тиазидоподобным или петлевым при ХБП). Монотерапию можно рассмотреть при низком СС риске при АД 140–159/90–99 мм рт. ст. или у пациентов старческого возраста (>80 лет) или хрупких пациентов. При неэффективности двойной комбинации – переходят ко второй ступени терапии и назначают тройную комбинацию: ИАПФ (или АРА) с БКК и диуретиком (тиазидным/тиазидоподобным или петлевым при ХБП). При неэффективности тройной комбинации – переходят к третьей ступени терапии и добавляют к принимаемой комбинации спиронолактон 25–50 мг/сут или другие диуретики, α-АБ или β-АБ [1].

Монотерапию можно рассматривать при низком СС риске при АД 140–159/90–99 мм рт. ст. или у пациентов старческого возраста (>80 лет) или хрупких (frailty) пациентов [1].

В соответствии с рекомендациями ESH/ESC 2018 г., добавление β-АБ при АГ рассматривают на любой ступени при наличии к ним показаний: сердечная недостаточность, стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), ФП или у молодых женщин с планируемой беременностью [1]. В Американских рекомендациях отмечено, что β-АБ являются предпочтительными гипотензивными препаратами у больных с АГ и патологией грудного отдела аорты [6]. Напротив, у больных с хронической аортальной недостаточностью необходимо лечить систолическую АГ препаратами, не замедляющими ЧСС, и избегать β-АБ. Это связано с тем, что при замедлении ЧСС увеличивается время диастолического наполнения и, следовательно, увеличивается аортальная регургитация [6].

АСС/АНА 2017 г. также рекомендуют у взрослых с АД ≥ 140/90 мм рт. ст. и средним АД на ≥ 20/10 мм рт. ст. выше целевого АД назначать гипотензивную МТ двумя препаратами разных классов из первого ряда (либо в виде отдельных препаратов, либо в виде фиксированной комбинации) [6]. Монотерапия АГ целесообразна у больных с АД ≥ 130/80 мм рт. ст. с последующей титрацией дозы или добавлением других препаратов для достижения целевого АД [6].

Течение АГ при КМС характеризуется рефрактерностью к проводимой терапии, поэтому данной группе пациентов сразу после выявления АГ целесообразно назначать комбинированную терапию. При этом следует избегать двухкомпонентной терапии, включающей диуретик и β-АБ [5, 13]. При использовании диуретиков необходимо дополнительно назначать калийсберегающий препарат, так как гипокалиемиа может ухудшать толерантность к глюкозе [1].

В рекомендациях ESH/ESC 2018 г. сделан акцент на приверженности лечению, как основной причины плохого контроля АД [1]. В связи с этим предложено использование так называемых «single pill combination» (SPC) и «polypill». SPC представляют собой фиксированную комбинацию двух и более лекарственных препаратов, влияющих на определенный фактор риска (например, фиксированные комбинации гипотензивных препара-

тов). SPC предпочтительны для большинства пациентов. Упрощенный алгоритм медикаментозной гипотензивной терапии включает SPC из ИАПФ или АРА с БКК или/и тиазидным/тиазидоподобным диуретиком в качестве основной стратегии лечения для большинства пациентов, с добавлением β -АБ при наличии специфических показаний [1]. Poly pill представляют собой комбинацию 2 и более лекарственных препаратов, влияющих на различные факторы риска. Например, комбинация гипотензивных препаратов с дезагрегантами и статинами [1].

И в Европейских, и в Американских рекомендациях сделан акцент на то, что однократный прием лекарственных препаратов имеет преимущества в связи с тем, что у больных выше приверженность к терапии. Кроме того, прием фиксированных комбинаций лучше, чем прием препаратов по отдельности, увеличивает приверженность к терапии [1, 6].

Лечение пациентов с артериальной гипертензией и КМС с целью снижения сердечно-сосудистого риска

Пациентам с АГ умеренного риска и более и пациентам с установленными ССЗ изолированная гипотензивная терапия недостаточно снижает СС риск. Лечение статинами приводит даже на фоне оптимального контроля АД у этих пациентов к снижению риска ИМ на 1/3 и инсульта на 1/4 [1].

В связи с этим при наличии дислипидемии больным с КМС необходимо назначать статины в максимальных или максимально переносимых дозах. При непереносимости статинов необходимо назначить эзетимиб или секвестранты желчных кислот или их комбинации [14, 15].

Основной целью лечения дислипидемии при КМС является коррекция ХС ЛПНП. Целевым уровнем ХС ЛПНП для пациентов очень высокого риска является $<1,8$ ммоль/л или снижение на 50% при исходном уровне 1,8–3,5 ммоль/л; для пациентов высокого риска $<2,6$ ммоль/л или снижение на $\geq 50\%$ от исходного уровня [14, 15]. При недостижении целевого ХС ЛПНП необходимо назначить комбинацию статина и эзетимиба [14, 15].

Антиагрегантная терапия, особенно низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (АСК), рекомендуются с целью вторичной профилактики больным АГ, но не рекомендуются с целью первичной профилактики (пациентам без ССЗ) [1]. Это отмечено в рекомендациях ESH/ESC 2018 г. В Американских рекомендациях внимания АСК и статинам практически не уделяется [6]. В Российских рекомендациях по ведению коморбидных пациентов отме-

чается, что вопрос о назначении дезагрегантов в качестве первичной профилактики ССЗ при КМС окончательно не решен. У больных АГ с КМС и очень высоким риском следует рассмотреть назначение АСК при условии хорошего контроля АД [5]. При наличии факторов риска эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта АСК может назначаться под «прикрытием» ингибиторов протонной помпы и/или ребамипида – универсального гастроэнтеропротектора. Клопидогрель рекомендуется как альтернативная дезагрегантная терапия при непереносимости АСК [5].

Заключение

Таким образом, АГ у больных с КМС является крайне актуальной проблемой. Необходимо своевременно диагностировать АГ у больных с КМС при повышении офисного САД ≥ 140 и/или ДАД ≥ 90 мм рт. ст. и/или при средних значениях суточного АД при СМАД $\geq 130/80$ мм рт. ст. и/или средних значениях АД при ДМАД $\geq 135/85$ мм рт. ст. Большинство пациентов с КМС имеют высокий или очень высокий СС риск, что требует безотлагательного начала медикаментозной антигипертензивной терапии. Целевой уровень АД у большинства пациентов с КМС – 120–130/70–80 мм рт. ст. Лечение большинства пациентов с АГ необходимо начинать с комбинации из двух лекарственных препаратов. На первой ступени необходимо назначить двойную комбинацию ИАПФ (или АРА) с БКК (или диуретиком тиазидным/тиазидоподобным или петлевым при ХБП). Монотерапию можно рассмотреть при низком СС риске при АД 140–159/90–99 мм рт. ст., у пациентов старше 80 лет или хрупких больных. При неэффективности двойной комбинации – переходят ко второй ступени терапии и назначают тройную комбинацию: ИАПФ (или АРА) с БКК и диуретиком (тиазидным/тиазидоподобным или петлевым при ХБП). При неэффективности тройной комбинации – переходят к третьей ступени терапии и добавляют к принимаемой комбинации спиронолактон 25–50 мг/сут или другие диуретики, α -АБ или β -АБ. Для снижения СС риска при наличии дислипидемии больным с КМС необходимо назначать статины. Стабилизация АД и коррекция дислипидемии у больных с КМС крайне важны для профилактики жизнеугрожающих осложнений.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Статья выполнена в рамках государственного задания ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова».

Литература / References

- Williams B et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39 (33): 3021–104.
- Чазова И.Е., Недогода С.В., Жернакова Ю.В. и др. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями. *Кардиологический вестник*. 2014; 1: 3–57.
- Чазова И.Е., Недогода С.В., Жернакова Ю.В. et al. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями. *Кардиологический вестник*. 2014; 1: 3–57 (in Russian).]
- Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом: клинические рекомендации. М., 2013. https://mzdrav.rk.gov.ru/file/mzdrav_18042014_Klinicheskie_rekomendacii_Metabolicheskij_sindrom.pdf [in Russian].]
- Ротарь О.А. Распространенность кардиометаболических нарушений, поражения органов-мишеней и механизмы их прогрессирования у офисных работников. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2016. [Rotar' O.A. Rasprostranennost' kardiometabolicheskikh narushchenii, porazheniia organov-mishenei i mekhanizmy ikh progressirovaniia u ofisnykh rabotnikov. Dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 2016 (in Russian).]

5. Оганов, Р.Г., Денисов И.Н. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017; 16 (6): 5–56. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-6-5-56 [Oganov, R.G., Denisov I.N. Komorbidnaia patologiia v klinicheskoi praktike. Klinicheskie rekomendatsii. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika. 2017; 16 (6): 5–56. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-6-5-56 (in Russian).]
6. Whelton PK et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension 2018. 71 (6): p. e13–e115.
7. Group SR et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. N Engl J Med 2015; 373 (22): 2103–16.
8. Резник, Е.В., Никитин И.Г. Новые рекомендации ACC/AHA и ESC/ESH по артериальной гипертензии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018; 17 (5): 99–119. [Reznik, E.V., Nikitin I.G. Novye rekomendatsii ASS/AHA i ESC/ESH po arterial'noi gipertonii. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika. 2018; 17 (5): 99–119 (in Russian).]
9. Muntner P et al. Potential US Population Impact of the 2017 ACC/AHA High Blood Pressure Guideline. Circulation 2018; 137 (2): 109–18.
10. Bakris G, Sorrentino M. Redefining Hypertension – Assessing the New Blood-Pressure Guidelines. N Engl J Med 2018; 378 (6): 497–9.
11. Mancia G et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. Blood Press 2014; 23 (1): 3–16. DOI: 10.3109/08037051.2014.868629
12. Cuspidi C et al. Treatment of hypertension: The ESH/ESC guidelines recommendations. Pharmacol Res 2018; 128: 315–21.
13. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у взрослых. М., 2016. <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/fedhypert.pdf>. [Chazova I.E., Oshchepkova E.V., Zhernakova Iu.V. Klinicheskie rekomendatsii. Arterial'naia gipertonii u vzroslykh. Moscow, 2016. <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/fedhypert.pdf> (in Russian).]
14. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017; 3: 5–22. [Ezhov M.V., Sergienko I.V., Aronov D.M. et al. Diagnostika i korrektsiia narushenii lipidnogo obmena s tsel'iu profilaktiki i lecheniia ateroskleroza. Rossiiskie rekomendatsii. VI peresmotr. Ateroskleroz i dislipidemii. 2017; 3: 5–22. (in Russian).]
15. Catapano AL et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J 2016; 37 (39): 2999–3058.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / Information about the author

Резник Елена Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №2 лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: elenaresnik@gmail.com

Elena V. Reznik – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: elenaresnik@gmail.com

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.11.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 14.12.2020

Эффективность различных режимов заместительной инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

А.Р. Волкова, В.С. Мозгунова, Г.В. Семикова, А.В. Лискер

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
volkova@mail.ru

Аннотация

Введение. Инсулинотерапия является одним из наиболее изученных видов сахароснижающей терапии, однако пациентам с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2), использующим различные варианты инсулинотерапии, далеко не всегда удается достичь индивидуальных целевых значений гликемии.

Цель. Изучить эффективность различных режимов заместительной инсулинотерапии у пациентов с СД 2.

Материалы и методы. Обследованы 102 пациента с СД 2, получающих инсулинотерапию. Участников исследования поделили на три группы: 1-я группа – пациенты, получающие инсулинотерапию в базис-болюсном режиме, 2-я группа – пациенты, получающие инсулинотерапию в базальном режиме, 3-я группа – пациенты, получающие готовые смеси инсулина. Были проанализированы параметры гликемического контроля, суточные дозы инсулина в зависимости от режима инсулинотерапии. Статистические данные обработаны в программе Statistica for Windows.

Результаты. Базис-болюсный режим введения инсулина использовали 65,7% ($n=67$) участников, базальную инсулинотерапию – 17,6% ($n=18$), терапию готовыми смесями инсулина – 16,7% ($n=17$). Только 25,5% участников исследования достигли индивидуального целевого значения HbA_{1c} . Участники группы базис-болюсной инсулинотерапии получали суточную дозу инсулина, которая была значимо выше по сравнению с участниками группы базальной инсулинотерапии и группы инсулинотерапии готовыми смесями инсулина. Значимых различий между группами по среднему уровню гликированного гемоглобина, гликемии натощак на фоне инсулинотерапии установлено не было. Базис-болюсная инсулинотерапия не давала значимых преимуществ в достижении целевых значений HbA_{1c} .

Ключевые слова: инсулинотерапия, гликированный гемоглобин, базис-болюсная инсулинотерапия, сахарный диабет 2-го типа.

Для цитирования: Волкова А.Р., Мозгунова В.С., Семикова Г.В., Лискер А.В. Эффективность различных режимов заместительной инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. FOCUS Эндокринология. 2020; 2: 60–64. DOI: 10.47407/ef2020.1.2.0016

Effectiveness of various modes of insulin replacement therapy in patients with type 2 diabetes

Anna R. Volkova, Valentina S. Mozgunova, Galina V. Semikova, Anna V. Lisker

First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia
volkova@mail.ru

Abstract

Introduction. Insulin therapy is one of the most studied types of hypoglycemic therapy, however, patients with type 2 diabetes mellitus using various variants of insulin therapy do not always manage to achieve individual target values of glycaemia.

Purpose. To study the effectiveness of various modes of insulin replacement therapy in patients with type 2 diabetes.

Materials and methods. 102 patients with type 2 diabetes receiving insulin therapy were examined. The study participants were divided into 3 groups: group 1 – patients receiving insulin therapy in the basic-bolus mode, group 2 – patients receiving insulin therapy in the basal mode, group 3 – patients receiving ready-made insulin mixtures. The parameters of glycemic control and daily doses of insulin depending on the insulin therapy regimen were analyzed. Statistics are processed in the Statistica for Windows program.

Results. 65.7% of participants ($n=67$) used the basic-bolus mode of insulin administration, 17.6% used basal insulin therapy ($n=18$), and 16.7% used ready-made insulin mixtures ($n=17$). Only 25.5% of the study participants reached the individual HbA_{1c} target. Participants in the basic-bolus insulin therapy group received a daily dose of insulin, which was significantly higher compared to participants in the basal insulin therapy group and the insulin therapy group with ready-made insulin mixtures. There were no significant differences between the groups in the average level of glycated hemoglobin, fasting glycemia against the background of insulin therapy. Basic bolus insulin therapy did not provide significant advantages in achieving the HbA_{1c} target values.

Key words: insulin therapy, glycated hemoglobin, basic-bolus insulin therapy, type 2 diabetes.

For citation: Volkova A.R., Mozgunova V.S., Semikova G.V., Lisker A.V. Effectiveness of various modes of insulin replacement therapy in patients with type 2 diabetes. FOCUS Endocrinology. 2020; 2: 60–64. DOI: 10.47407/ef2020.1.2.0016

Введение

В настоящее время инсулинотерапия является одним из наиболее изученных видов сахароснижающей терапии и часто используется в качестве 2–3-й линии лечения пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) [1, 2]. На сегодняшний день инсулинотерапия у пациентов с СД 2 может осуществляться в следующих режимах: базис-болюсном, базальном и готовыми смесями инсулина, однако использование инсулинотерапии для лечения больных СД 2 не всегда эффективно.

По данным Федерального регистра сахарного диабета от 2019 г., составленного ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Минздрава России, в 2018 г. инсулинотерапию получали 18,5% пациентов с СД 2 (по сравнению с 2017 и 2016 г. – 18,2% и 17,6% соответственно)¹, из них 10,6% получали комбинированную сахароснижающую терапию (инсулинотерапия + пероральные сахароснижающие препараты – ПССП), 7,9% получали только инсулинотерапию. Согласно исследованию «ФОРСАЙТ-СД2», у пациентов с СД 2, находящихся на инсулинотерапии, по сравнению с пациентами, получающими ПССП, уровень HbA_{1c} был значимо выше ($8,8 \pm 2,0\%$ и $7,4 \pm 1,6\%$ соответственно, $p < 0,05$), также отмечалось значимое увеличение уровня глюкозы плазмы натощак ($8,7 \pm 3,1$ ммоль/л и $7,05 \pm 1,7$ ммоль/л соответственно, $p < 0,001$), а также уровня постпрандиальной гликемии ($14,5 \pm 2,9$ ммоль/л и $8,5 \pm 2,4$ ммоль/л соответственно, $p = 0,04$) [3]. По данным исследования «ДИА-Контроль», в Российской Федерации 23% пациентов с СД 2 находятся на инсулинотерапии, однако только 38,5% из них имеют удовлетворительный контроль гликемии [4]. По данным 9-го выпуска клинических рекомендаций «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», инсулинотерапию необходимо начинать, если исходный показатель HbA_{1c} превышает индивидуальный целевой уровень более чем на 2,5% [2]. В то же время перевод на инсулинотерапию не всегда приводит к достижению гликемических целей даже при использовании высоких нефизиологичных доз инсулина. Таким образом, многим пациентам не удается достичь индивидуальных целевых значений гликемии [5]. В определенной мере это можно объяснить постоянно прогрессирующей дисфункцией β -клеток, а также наличием инсулинорезистентности [6, 7]. Большой вклад в достижение индивидуального целевого уровня гликированного гемоглобина вносит приверженность пациента к лечению, самоконтроль гликемии, контроль массы тела, физическая активность, прохождение обучения в школе диабета, уровень образования, возраст [8]. Известно, что большая часть больных СД 2 на инсулинотерапии имеет избыточную массу тела или ожирение, что предполагает наличие выраженной инсулинорезистентности и снижение общего числа рецепторов к инсулину. Могут быть определенные трудности в достижении целевых значений HbA_{1c} у больных с избыточной массой тела и ожирением, что требует назначения высоких, часто нефизиологичных доз инсулина. Верхний пре-

дел суточной дозировки инсулина не установлен (четко не прописан в современных клинических рекомендациях). В связи с этим представляется крайне актуальным изучить эффективность различных режимов инсулинотерапии у пациентов с СД 2, а также оптимизировать подход к инсулинотерапии у пациентов с СД 2 с учетом индекса массы тела (ИМТ) и остаточной секреции инсулина.

Цель – изучить эффективность различных режимов заместительной инсулинотерапии у пациентов с СД 2.

Материалы и методы

Проведено одномоментное поперечное исследование 102 пациентов с СД 2, использующих различные варианты инсулинотерапии. Исследование проводилось на базе отделения эндокринологии многопрофильного стационара ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова и КДЦ. Были обследованы 102 пациента с СД 2 (женщин – 68; мужчин – 34), получающих различные варианты инсулинотерапии. У всех пациентов было исключено наличие антител к глутаматдекарбоксилазе (анти-GAD). Средний возраст больных составил $64,98 \pm 11,06$ года. Средняя длительность установленного диагноза СД 2 – $19,8 \pm 9,72$ года. Средний ИМТ пациентов – $32,35 \pm 5,82$ кг/м². У большинства больных (66,67%; $n=68$) выявлено ожирение: из них у 41 (40,2%) пациента – ожирение 1-й степени, у 19 (18,62%) пациентов – ожирение 2-й степени, у 8 (7,8%) пациентов – ожирение 3-й степени. У 5 (4,9%) пациентов был нормальный ИМТ, у 29 (28,43%) – избыточная масса тела. Пероральная сахароснижающая терапия у пациентов была представлена следующим образом: 78 (76,5%) пациентов получали бигуаниды; 32 (31,4%) – ингибиторы дипептидилпептидазы 4; 9 (8,8%) – производные сульфонилмочевины; 1 (0,98%) – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (а-ГПП-1); 14 (13,7%) пациентов – ингибиторы SGLT-2. Длительность инсулинотерапии была от 5 до 36 лет и в среднем составила $11,76 \pm 7,03$ года. Суммарная доза инсулина в среднем составила $63,8 \pm 35,69$ Ед/сут.

Все пациенты были поделены на три группы в зависимости от схемы инсулинотерапии: 1-я группа – пациенты, получающие инсулинотерапию в базис-болюсном режиме (65,7%, $n=67$); 2-я группа – пациенты, получающие инсулинотерапию в базальном режиме (17,6%, $n=18$); 3-я группа – пациенты, получающие готовые смеси инсулинов (16,7%, $n=17$). Группы больных были сопоставимы по полу и возрасту и по длительности установленного диагноза СД 2. Всем пациентам измеряли рост, массу тела, ИМТ рассчитывали по формуле: $ИМТ (кг/м^2) = МТ (кг) / \text{рост} (м^2)$. Всем участникам исследования оценивали гликемию и уровень С-пептида натощак, постпрандиальную гликемию (через 2 ч после приема пищи), уровень гликированного гемоглобина. Анализ гликемии натощак и постпрандиально проводился по данным дневников самоконтроля гликемии. Контроль гликемии считали удовлетворительным при достижении индивидуальных целевых значений.

¹Регистр СД и диаמודуль в качестве ключевых инструментов оценки качества диабетологической помощи. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, 2019 г.

Клинико-лабораторные показатели пациентов с СД 2, находящихся на различных вариантах инсулинотерапии <i>Clinical laboratory parameters among patients with T2D who receive different insulin therapy</i>				
Анализируемый параметр	1-я группа (базис-болюсный режим инсулинотерапии)	2-я группа (базальный режим инсулинотерапии)	3-я группа (готовые смеси инсулинов)	Значимость различий, <i>p</i>
Число пациентов, <i>n</i> (%)	67 (65,7%)	18 (17,6%)	17 (16,7%)	
ИМТ, кг/м ²	32,86±5,87	31,89±4,37	30,8±6,87	<i>p</i> _{1/2} =0,86; <i>p</i> _{1/3} =0,12; <i>p</i> _{2/3} =0,32
Ожирение (ИМТ более 30 кг/м ²), <i>n</i> (%)	49 (73,13%)	12 (66,67%)	7 (41,18%)	<i>p</i> _{1/2} >0,05; <i>p</i> _{1/3} <0,05; <i>p</i> _{2/3} >0,05
Суточная доза инсулина, Ед/сут	71,61±39,23	46,38±18,26	51,47±24,08	<i>p</i> _{1/2} =0,0007; <i>p</i> _{1/3} =0,01; <i>p</i> _{2/3} =0,58
Гликированный гемоглобин, %	8,67±1,44	9,22±1,58	9,18±1,9	<i>p</i> _{1/2} =0,34; <i>p</i> _{1/3} =0,42; <i>p</i> _{2/3} =0,83

Уровень С-пептида определялся методом иммуноферментного анализа, референсные значения 1,1–4,4 нг/мл. Гликированный гемоглобин определяли иммунохимическим методом.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакета программ Statistica 13.3 for Windows. При проведении статистической обработки данных использовали методы описательной, а также непараметрической статистики: достоверность различий средних значений определялась с помощью критерия Манна–Уитни. Различия считались статистически значимыми при *p*<0,05.

Результаты

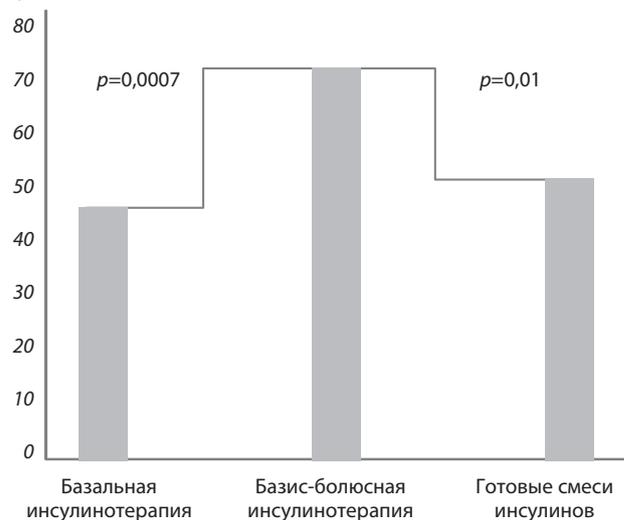
У большинства больных (*n*=76, 74,5%) контроль гликемии был неудовлетворительным: средняя гликемия натощак составляла 11,14±2,52 ммоль/л (7,4–18,0). Уровень гликированного гемоглобина находился в интервале от 6,4 до 16,4% и составлял в среднем 9,69±1,85% (см. таблицу).

Как видно из представленных данных, средний ИМТ в группе базис-болюсной инсулинотерапии составил 32,86±5,87 кг/м²; ожирение различной степени имели 49 (73,13%) пациентов, из них более 10% (*n*=7) страдали 3-й степенью ожирения. Средний ИМТ пациентов на фоне применения базальной инсулинотерапии составил 31,89±4,37 кг/м², в группе готовых смесей инсулина – 30,8±6,87кг/м². В группе пациентов, находящихся на базис-болюсной инсулинотерапии, было значимо больше пациентов с ожирением, чем в группе пациентов, использующих терапию готовыми смесями инсулина (*p*<0,05).

Уровень С-пептида у пациентов существенно различался и варьировал в интервале от 0,1 до 13,2 нг/мл; средний уровень составил 4,22±2,67 нг/мл. Уровень С-пептида в пределах референсных значений (1,1–4,4 нг/мл) был выявлен у 1/2 (*n*=50, 49%) обследованных пациентов. Низкий уровень С-пептида (менее 1,1 нг/мл) выявлен у 10 (9,8%) пациентов, что может быть связано с истощением инсулярного аппарата β-клетки. Повышенный уровень С-пептида (более 4,4 нг/мл)

Рис. 1. Средняя суточная доза инсулина у пациентов с разными схемами инсулинотерапии.

Fig. 1. Average daily insulin dosage in patients who use different insulin regimens.



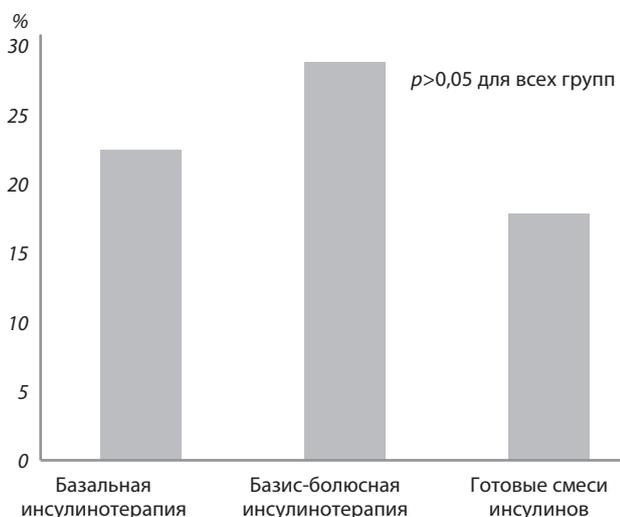
выявлялся у 42 (41,2%) пациентов. У пациентов с ожирением 2–3-й степени уровень С-пептида был значимо выше, чем у пациентов с нормальной массой тела (*p*=0,02 и *p*=0,01 соответственно). Вероятно, высокий уровень С-пептида отражает процессы инсулинорезистентности у данной категории пациентов.

Средняя суточная доза инсулина в группе пациентов на базис-болюсной терапии составляла 71,61±39,23 ЕД/сут, что значимо выше, чем у пациентов, использующих базальную инсулинотерапию и получающих готовые смеси инсулинов (46,38±18,26 ЕД/сут и 51,47±24,08 ЕД/сут соответственно; *p*=0,0007; *p*=0,01); рис. 1.

При анализе возраста пациентов и средней суточной дозы инсулина выявлено, что у пациентов старше 67,5 года средняя суммарная доза инсулина была значимо ниже, чем у пациентов моложе 67,5 года (*p*=0,04). Вероятно, это обусловлено назначением более низких доз инсулина во избежание развития гипоглике-

Рис. 2. Пациенты, достигшие индивидуальных целевых значений гликированного гемоглобина на фоне различных вариантов инсулинотерапии.

Fig. 2. Patients who have achieved the target glycosylated hemoglobin levels due to different insulin therapy.



мий, а также более частым использованием готовых смесей инсулинов в старшей возрастной группе. В то же время средняя суточная доза инсулина была значимо ниже у пациентов с нормальной массой тела, чем у пациентов с ожирением ($p=0,02$).

При сравнении числа пациентов, достигших индивидуальных целевых значений гликированного гемоглобина на фоне различных вариантов инсулинотерапии, значимых различий между группами не выявлено ($p>0,05$); рис. 2.

Индивидуальных целевых значений гликированного гемоглобина на фоне инсулинотерапии удалось достичь 26 (25,5%) пациентам: в том числе в группе пациентов, находившихся на базис-болюсной инсулинотерапии, – 19 (28,35%), в группе с базальным режимом инсулинотерапии – 4 (22,23%), в группе пациентов, получающих готовые смеси инсулинов, – 3 (17,65%) пациентам. Таким образом, инсулинотерапия в базис-болюсном режиме у больных СД 2 не давала значимых преимуществ в достижении целевых значений гликемии и была ассоциирована с высокой суточной дозой инсулина и большим ИМТ.

Обсуждение

В настоящее время пересматриваются многие традиционные представления о фармакотерапии СД 2, включая инсулинотерапию, которая относится к одному из наиболее востребованных фармакологических подходов.

Как видно из представленных данных, инсулинотерапия далеко не всегда является эффективной, особенно принимая во внимание наличие процессов инсулинорезистентности у пациентов с СД 2. Для преодоления имеющейся инсулинорезистентности, как правило, назначаются высокие дозы инсулина, которые являются

нефизиологичными для пациентов. Так, низкий уровень С-пептида был только у 10 (9,8%) пациентов. Эти пациенты имеют прямые показания к инсулинотерапии, в остальных 92 (90,2%) случаях назначение инсулинотерапии может обсуждаться.

В исследовании показано, что базис-болюсный режим инсулинотерапии (1-я группа) не давал значимых преимуществ в достижении целевых уровней HbA_{1c} по сравнению с базальным режимом инсулинотерапии (2-я группа) и применением готовых смесей инсулинов (3-я группа); $p_{1/2}=0,34$, $p_{1/3}=0,42$, $p_{2/3}=0,83$. Средняя суточная доза инсулина в группе пациентов, получающих инсулинотерапию в базис-болюсном режиме, была значимо выше, чем в остальных группах больных ($p_{1/2}=0,0007$, $p_{1/3}=0,01$). Число пациентов с ожирением различной степени выраженности было значимо выше в группе больных, получающих инсулинотерапию в базис-болюсном режиме, чем в группе, получающей готовые смеси инсулинов ($p<0,05$). Средний ИМТ был выше в группе пациентов, получающих инсулинотерапию в базис-болюсном режиме ($32,86\pm 5,87$), чем в группе базальной инсулинотерапии и группе готовых смесей инсулинов ($31,89\pm 4,37$ и $30,8\pm 6,87$ соответственно), однако данные отличия были статистически не значимы.

Инсулинотерапия требует специального обучения пациента, формирования определенных навыков для выполнения инъекций, что возможно далеко не у всех пациентов [9]. Обучение пациентов и структурированный подход к выбору варианта инсулинотерапии у больных СД 2, вероятно, позволит увеличить долю больных с достижением гликемических целей, приверженностью к лечению, повысить качество самоконтроля гликемии и избежать высоких доз инсулина, эпизодов гипогликемии, прибавки массы тела. Инсулинотерапия у пациентов с СД 2 должна быть обоснована, а также она требует специальных навыков и обучения [10–12]. Представляется важным оптимизировать инсулинотерапию у пациентов с СД 2 во избежание эпизодов гипогликемии, прибавки массы тела, необоснованно высоких доз инсулина.

Выводы

1. Значимых различий в достижении целевых значений HbA_{1c} в группах базис-болюсной инсулинотерапии (28,3%) и базальной инсулинотерапии (22,3%, $p>0,05$), инсулинотерапии готовыми смесями инсулина (17,6%, $p>0,05$) выявлено не было. Базис-болюсная инсулинотерапия не давала значимых преимуществ в достижении индивидуальных целей HbA_{1c} .

2. Базис-болюсный режим инсулинотерапии у пациентов с СД 2 был ассоциирован с высокими суточными дозами инсулина, большей величиной ИМТ и ожирением.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Аметов А.С. Инсулиноterapia. Роль и место в управлении СД 2-го типа. *Русский медицинский журнал*. 2014; 13: 970. [Ametov A.S. Insulinoterapiia. Rol' i mesto v upravlenii SD 2-go tipa. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2014; 13: 970 (in Russian).]
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й выпуск. М., 2019. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Maiorov A.Iu. *Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom*. 9-i vypusk. Moscow, 2019 (in Russian).]
3. Дедов И.И., Калашникова М.Ф., Белоусов Д.Ю. и др. Фармакоэпидемиологические аспекты мониторинга здоровья пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: результаты Российского наблюдательного многоцентрового эпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД 2. *Сахарный диабет*. 2016; 19 (6): 443–56. [Dedov I.I., Kalashnikova M.F., Belousov D.Iu. et al. *Farmakoepidemiologicheskie aspekty monitoringa zdorovia patsientov s sakharnym diabetom 2-go tipa: rezul'taty Rossiiskogo nabludatel'nogo mnogotsentrovogo epidemiologicheskogo issledovaniia FORSAIT-SD 2*. *Sakharnyi diabet*. 2016; 19 (6): 443–56 (in Russian).]
4. Шестакова М.В. Реальная клиническая практика лечения сахарного диабета 2-го типа в Российской Федерации по данным открытой проспективной наблюдательной программы «ДИА-КОНТРОЛЬ». М., 2011. [Shestakova M.V. *Real'naia klinicheskaia praktika lecheniia sakharnogo diabeta 2-go tipa v Rossiiskoi Federatsii po dannym otкрытой prospektivnoi nabludatel'noi programmy "DIA-KONTROL"*. Moscow, 2011. (in Russian).]
5. Harris SB, Mequanin S, Miller K et al. When Insulin Therapy Fails: The Impact of SGLT2 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2017; 40 (10): e141-e142.
6. Аметов А.С., Черникова Н.А. Пошаговая индивидуальная интенсификация инсулинотерапии инсулиновыми аналогами при сахарном диабете 2-го типа. *Сахарный диабет*. 2012; 4: 89–94. [Ametov A.S., Chernikova N.A. *Poshagovaia individual'naia intensifikatsiia insulinoterapii insulinovymi analogami pri sakharnom diabete 2-go tipa*. *Sakharnyi diabet*. 2012; 4: 89–94 (in Russian).]
7. Аметов А.С. Сахарный диабет 2-го типа. Проблемы и решения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. С. 52–87. [Ametov A.S. *Sakharnyi diabet 2-go tipa. Problemy i resheniia*. Moscow: GEOTAR-Media, 2011. P. 52–87 (in Russian).]
8. Джавахишвили Т.Ш., Романцова Т.И., Роик О.В. Динамика массы тела у больных сахарным диабетом 2-го типа в течение первого года инсулинотерапии. *Ожирение и метаболизм*. 2010; 4: 13–19. [Dzhavakhishvili T.Sh., Romantsova T.I., Roik O.V. *Dinamika massy tela u bol'nykh sakharnym diabetom 2-go tipa v techenie pervogo goda insulinoterapii*. *Ozhirenie i metabolizm*. 2010; 4: 13–19 (in Russian).]
9. Janssen J, Van den Berg E, Zinman B et al. HbA_{1c}, Insulin Resistance, and b-Cell Function in Relation to Cognitive Function in Type 2 Diabetes: The CAROLINA Cognition Substudy. *Diabetes Care* 2019; 42: e1–e3.
10. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J et al. Buse 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.
11. Farsaei S, Radfar M, Heydari Z et al. Insulin adherence in patients with diabetes: risk factors for injection omission. *Primary Care Diabetes* 2014; 8 (4): 338–45.
12. Аметов А.С., Черникова Н.А. Проблемы гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на инсулинотерапии. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2013; 3: 58–63. [Ametov A.S., Chernikova N.A. *Problemy glikemicheskogo kontrolya u patsientov s sakharnym diabetom 2 tipa na insulinoterapii*. *Endokrinologiya: novosti, mneniia, obuchenie*. 2013; 3: 58–63 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / Information about the authors

Волкова Анна Ральфовна – д-р мед. наук, проф. каф. терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: volkova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5189-9365
Anna R. Volkova – D. Sci. (Med.), Prof., First Pavlov St.-Petersburg State Medical University. E-mail: volkova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5189-9365

Мозгунова Валентина Сергеевна – ассистент каф. терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: vs_mozgunova@bk.ru; ORCID: 0000-0002-0841-3438
Valentina S. Mozgunova – assistant, First Pavlov St.-Petersburg State Medical University. E-mail: sidelnikovavalya@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0841-3438

Семикова Галина Владимировна – ассистент каф. терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: semikovagv@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0791-4705
Galina V. Semikova – Assistant, First Pavlov St.-Petersburg State Medical University. E-mail: semikovagv@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0791-4705

Лискер Анна Владимировна – зав. отд-нием эндокринологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: a.lisker@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4295-1202
Anna V. Lisker – Head of the Department of endocrinology, First Pavlov St.-Petersburg State Medical University. E-mail: a.lisker@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4295-1202

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.10.2020
 Статья принята к печати / The article approved for publication: 01.12.2020

Коррекция факторов риска развития сахарного диабета 2-го типа на фоне снижения массы тела: обзор и клинический случай

Т.Ю. Демидова, К.Г. Лобанова, В.В. Титова, К.С. Долгова

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
t.y.demidova@gmail.com

Аннотация

Ожирение – социально значимая проблема современного общества, которая является фактором риска развития сахарного диабета 2-го типа (СД 2). Более того, ожирение потенцирует развитие и прогрессирование других триггеров СД 2: инсульта, артериальной гипертензии, дислипидемии, обструктивного апноэ во сне, варикозного расширения вен. Для лечения ожирения необходим комплексный подход: рациональное питание, физическая активность, здоровый сон и, вероятно, медикаментозная терапия. В представленном обзоре и клиническом случае наглядно продемонстрированы данные о возможных методах коррекции избыточной массы тела, которые могут привести к профилактике развития СД 2.

Ключевые слова: факторы риска, ожирение, предиабет, сахарный диабет 2-го типа, метаболический синдром, лираглутид.

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Лобанова К.Г., Титова В.В., Долгова К.С. Коррекция факторов риска развития сахарного диабета 2-го типа на фоне снижения массы тела: обзор и клинический случай. FOCUS Эндокринология. 2020; 2: 65–73. DOI: 10.47407/ef2020.1.2.0017

Type 2 diabetes mellitus risk management amidst weight loss: review and clinical case

Tatiana Yu. Demidova, Kristina G. Lobanova, Viktoria V. Titova, Kristina S. Dolgova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
t.y.demidova@gmail.com

Abstract

Obesity is a one of the most critical problems in society, and the main reason for the development of Type 2 diabetes. Obesity provokes the derivation of different triggers of diabetes: insult, arterial hypertension, dyslipidemia, obstructive sleep apnea, varicose veins. For treatment of obesity is needed complex approach: balanced nutrition, physical activity, healthy period rest, and medical therapy. This review and clinical case demonstrate information about possible methods of correction of overweight, which can lead to prophylaxis of developing diabetes.

Key words: risk factors, obesity, prediabetes, type 2 diabetes, metabolic syndrome, liraglutide.

For citation: Demidova T.Yu., Lobanova K.G., Titova V.V., Dolgova K.S. Type 2 diabetes mellitus risk management amidst weight loss: review and clinical case. FOCUS Endocrinology. 2020; 2: 65–73. DOI: 10.47407/ef2020.1.2.0017

Введение

Сахарный диабет 2-го типа (СД 2) – это метаболическое заболевание, проявляющееся хронической гипергликемией, возникающей в результате инсулинорезистентности (ИР) или относительной инсулиновой недостаточности. По данным отечественного Регистра сахарного диабета, общая численность пациентов с СД на 01.01.2019 составила 4 584 575 человек. Таким образом, с 2000 г. численность пациентов с СД в России возросла в 2,2 раза [1].

Немодифицируемые факторы риска развития СД 2

Существуют модифицируемые и немодифицируемые факторы риска (ФР) развития СД 2. К немодифицируемым ФР относят возраст пациента, наследственную предрасположенность, этническую принадлежность, нарушения, возникшие в период внутриутробного развития (масса тела при рождении более 4000 г) или во время беременности (гестационный СД) [2]. Так, по данным

J.H. Moon и соавт., наличие гестационного СД в анамнезе увеличивает риск развития СД 2 в 7 раз [3].

Роль расовой принадлежности убедительно доказана в исследовании J.E. Rodríguez и соавт., в котором СД 2 выявлялся у афроамериканцев в 13,2%, у латиноамериканцев – в 12,8%, у азиатов – в 9,0%, у европеоидов – в 7,6% случаев. Более того, афроамериканцы по сравнению с другими этносами заболевали в гораздо более молодом возрасте: пик заболеваемости СД 2 приходился на 35–40 лет [4]. Таким образом, представители афроамериканских и латиноамериканских групп имели более высокий риск заболеваемости СД 2, что должно непременно учитываться при скрининге данного заболевания.

Влияние возраста на риск развития СД 2 убедительно доказано в исследовании DECODE, в котором у лиц моложе 60 лет СД 2 развивался в 10% случаев, а у пациентов старше 80 лет – более чем в 20% случаев [5].

Также к немодифицируемым ФР развития СД 2 относят генетическую предрасположенность. По данным

А.К. Parazafioroulou и соавт., у пациентов с семейным анамнезом по СД 2, риск развития данного заболевания в 2 раза выше, чем у пациентов без отягощенной наследственности [6]. На данный момент выявлены более 100 генов, ответственных за развитие СД 2. Эти гены можно подразделить на три основные группы: гены, связанные с дисфункцией бета-клеток; гены, которые оказывают влияние на действие инсулина; гены, имеющие ассоциацию с СД 2 [7].

Наибольшее количество исследований связано с генами, у которых есть ассоциация с СД 2. Так, ген TCF7L2 влияет на пролиферацию, активность и дифференцировку бета-клеток; адипогенез и дифференцировку клеток жировой ткани [7]. Ген PPAR γ кодирует ядерный рецептор γ , активируемый пролифератором пероксисом. При дефекте данного гена развивается ИР преимущественно жировой ткани [8]. Также геном-кандидатом маркера предрасположенности к СД 2 является KCNJ11, который кодирует одну из субъединиц АТФ-зависимого калиевого канала в бета-клетках поджелудочной железы (ПЖЖ). Активирующая этот ген мутация, приводит к снижению выброса инсулина бета-клеткой ПЖЖ [9].

Модифицируемые факторы риска развития СД 2

Несмотря на то что немодифицируемые ФР резко увеличивают вероятность заболеваемости СД 2, развитие СД 2 у генетически предрасположенных лиц зависит от негенетических факторов. К негенетическим ФР развития СД 2 относят избыточное потребление жиров животного происхождения и легко усваиваемых углеводов, низкую физическую активность, которые, в свою очередь, приводят к развитию ожирения и метаболического синдрома (МС) [10].

Ожирение является одной из основных причин, приводящих к развитию нарушений углеводного обмена. Это доказывается рядом исследований, в том числе исследованием NATION, в котором доля пациентов с предиабетом и СД 2 возрастала по мере увеличения индекса массы тела (ИМТ). Так, в группе пациентов с ИМТ < 25 кг/м² распространенность СД 2 составляла 1,1%, предиабета – 7,4%. В группе пациентов с ИМТ \geq 25, но < 30 кг/м² распространенность СД 2 достигала 3,9%, в то время как распространенность предиабета не превышала 18,6%. Среди пациентов с ИМТ \geq 30 кг/м², распространенность СД 2 составляла 12,0%, предиабета – 33,1% [11].

Первым проявлением нарушений углеводного обмена является развитие предиабета. Предиабет – состояние, приводящие к высокому риску развития СД 2 при значениях глюкозы плазмы, недостаточных для постановки диагноза СД [12]. По данным исследования NATION, распространенность предиабета у пациентов в возрасте от 20 до 79 лет составляет 19,3% [11].

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения к ранним нарушениям углеводного обмена (предиабет) относят [10]:

- Нарушенную гликемию натощак (НГН) – нарушение углеводного обмена, характеризующееся повышением глюкозы плазмы натощак от 6,1 до 6,9 ммоль/л.

- Нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) – состояние, при котором отмечается повышение гликемии в диапазоне от 7,8 до 11,0 ммоль/л через 2 ч после перорального глюкозотолерантного теста.

- Сочетание НГН+НТГ.

Помимо того, что ожирение потенцирует развитие нарушений углеводного обмена, ожирение также предрасполагает к развитию МС. К основным проявлениям МС относят абдоминальное ожирение (окружность талии >94 см для мужчин и >80 см для женщин) в сочетании с двумя любыми факторами: артериальной гипертензией (АГ), дислипидемией, гиперурикемией, предиабетом или СД 2 [13]. С 2008 г. МС является эквивалентом предиабетического состояния, наряду с НТГ и НГТ [14].

В связи с тем, что все проявления МС являются ФР развития СД 2, необходим комплексный подход к такому пациенту. Однако, принимая во внимание тот факт, что ключевым звеном МС является ожирение, цели лечения данных пациентов в первую очередь должны быть направлены на коррекцию массы тела. По мере снижения массы тела такие проявления МС, как дислипидемия, АГ, нарушения углеводного обмена будут нивелироваться, возможно, без дополнительной медикаментозной поддержки. Так, по данным F. Magkos и соавт., снижение массы тела уже на 5% ассоциировано со снижением цифр артериального давления (АД) на 3,3%, частоты сердечных сокращений (ЧСС) – на 5,1%; гликемии – на 3,7%, инсулина, триглицеридов и лептина в крови – на 21,6%, 30% и 19,2% соответственно [15].

Принципы лечения ожирения и коррекции факторов риска развития СД 2

Первым шагом при ведении пациентов с ожирением является назначение рационального сбалансированного питания.

Рациональное питание – залог успешного снижения массы тела. Диеты варьируют в зависимости от типа и количества потребляемых калорий в виде углеводов, жиров и белков. Нет доказательств того, какая диета лучше всего подходит для снижения массы тела. Однако в обзоре Z. Sandouk и соавт., посвященном сравнению наиболее распространенных типов диет с изменениями метаболического профиля, авторы пришли к выводу, что наибольшая потеря массы тела была при низкоуглеводной (-11,4 кг за 6 мес), высокобелковой (на 5,2 кг за 3 мес), и средиземноморской (на 7,4 кг за 12 мес) диетах, а наибольшее снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) наблюдалось при низкоуглеводной (на 1,4% за 6 мес), средиземноморской (на 0,46% за 6 мес) и высокобелковой (на 2,8% за 3 мес) диетах. Уровень липопротеинов высокой плотности увеличился при соблюдении всех диет, кроме диеты с высоким содержанием белка [16].

Низкоуглеводная диета направлена на снижение потребления углеводов до 120 г в день. При этом потребление жиров и общего количества калорий неограниченно. Такая диета включает в себя продукты с высоким содержанием белка (мясо, птица, рыба, моллюски, яйца, сыр, орехи, семена), жира (масла, сливочное масло, оливки,

авокадо), овощей (зеленый салат, огурец, брокколи, кабачки). Исключается потребление круп, макаронных и хлебобулочных изделий. На фоне данной диеты отмечается быстрая потеря массы тела. Однако при прекращении соблюдения низкоуглеводной диеты возникает быстрый «рикошетный» набор массы тела. Более того, строгое соблюдение данной диеты сопровождается резким ограничением поступления в организм питательных веществ, витаминов, микронутриентов [16].

Низкожировая диета – диета, при которой ограничивается потребление жиров до 35–50 г/сут. При данной диете разрешается потребление продуктов с повышенным содержанием клетчатки (хлебобулочные изделия из цельнозерновой или ржаной муки, овес, коричневый рис, кус-кус, мюсли, булгур, большинство фруктов и овощей). Диета с низким содержанием жиров не приводит к улучшению гликемического контроля у пациентов с СД 2 и ожирением. Тем не менее на фоне соблюдения данной диеты отмечается выраженное улучшение показателей липидного профиля и существенная потеря массы тела (в среднем на 5,3 кг за 6 мес) [16].

Средиземноморская диета фокусируется на умеренном потреблении мононенасыщенных жиров (оливковое масло, морская рыба, свежие фрукты и овощи, крупы, бобовые, орехи, семена), ограничении потребления молочных продуктов, яиц и красного мяса. Эта диета оказывает положительное влияние на контроль гликемии, липидов, массы тела. Также имеются данные о положительном влиянии данной диеты на показатели АД [16].

Вегетарианская диета в основном состоит из фруктов, овощей, круп, бобовых, злаков, орехов, сои, клетчатки. Данная диета является одной из самых строгих, несмотря на то, что при вегетарианской диете, в отличие от веганской диеты, разрешено потребление продуктов животного происхождения (яиц, молочных продуктов, меда). На фоне соблюдения вегетарианской или веганской диет отмечается снижение массы тела в среднем на 2,9 кг в год. При этом значимых изменений в показателях HbA_{1c} и липидного спектра не отмечается. Это объясняется повышенным потреблением углеводов на фоне ограничения в питании продуктов, содержащих жиры и белки. Существенным недостатком данной диеты является отсутствие потребления железа, кальция, цинка, йода, омега-3, витаминов группы В, витамина D [16].

Высокобелковая диета характеризуется преимущественным потреблением калорий из белковых продуктов. Данная диета предполагает под собой потребление нежирного творога, сыра, тофу, красного мяса, курицы, арахисового масла, рыбы, чечевицы. На фоне данной диеты отмечается умеренное снижение массы тела и гликемии. Выраженных изменений липидного профиля на фоне соблюдения высокобелковой диеты не отмечается. В связи с тем, что повышенное потребление белка является ФР развития хронической болезни почек, на фоне соблюдения данной диеты необходимо постоянное мониторингирование функции почек путем оценки уровня креатинина в крови и расчета скорости клубочковой фильтрации [16].

Другим незаменимым звеном снижения массы тела является физическая нагрузка (ФН). ФН подразделяется на аэробную и анаэробную.

Аэробная нагрузка – вид ФН низкой или средней интенсивности. Во время такой тренировки мышцы начинают потреблять большее количество кислорода для обеспечения процессов окислительного фосфорилирования, приводящих к синтезу аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ). Так как субстратами аэробного синтеза АТФ являются преимущественно жирные кислоты, кетонные тела и глюкоза, выполнение аэробных тренировок ассоциировано с прогрессивным снижением массы тела, улучшением показателей углеводного и липидного спектра, снижением кардиометаболических рисков и риска преждевременной смертности [17, 18]. К аэробным ФН относят бег, спортивную ходьбу, плавание, езду на велосипеде, катание на лыжах [19]. Согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», с целью снижения массы тела и коррекции показателей углеводного обмена рекомендованы аэробные ФН, продолжительностью от 30 до 60 мин, предпочтительно ежедневно, но не менее 3 раз в неделю. Суммарная продолжительность физической активности должна составлять не менее 150 мин/нед [20–23].

В отличие от аэробных ФН, основной целью которых является улучшение метаболических характеристик, анаэробная ФН необходима для поддержания мышечной массы. На фоне выполнения анаэробных упражнений окисление глюкозы происходит в отсутствие кислорода. Анаэробный метаболизм глюкозы сопровождается синтезом лактата и АТФ. К анаэробным упражнениям относят силовые тренировки, тренировки на специализированных тренажерах, спринтерский бег. В связи с тем, что данные тренировки ассоциированы с набором мышечной массы, на фоне их длительного выполнения и потребления высококалорийных продуктов возможна прибавка массы тела. Так, в исследовании Н. Hamasaki и соавт. после 12 нед анаэробной тренировки отмечено увеличение массы тела на 2,2 кг, однако доля жировой массы по данным биоэмпидансометрии была снижена в среднем на 2,1 кг у пациентов с избыточной массой тела и СД 2 [24]. Кроме того, анаэробные ФН в большей степени ассоциированы со снижением риска развития гипогликемий [25–27].

Однако на фоне анаэробных ФН увеличивается риск развития гипертонических кризов, эпизодов ортостатической гипотензии, что может приводить к прогрессированию патологии сердечно-сосудистой системы [28].

Сочетание аэробных и анаэробных тренировок показывает лучшую эффективность в отношении снижения массы тела и коррекции показателей углеводного обмена [29–32]. Согласно американскому руководству по физической активности, пациентам с ожирением и/или СД 2 следует проводить аэробные тренировки не менее 150–300 мин/нед для снижения массы тела и добавлять к этим ФН 1–2 силовые тренировки для укрепления мышц [33].

Еще одним ФР, ассоциированным со снижением массы тела и риска развития СД 2, является здоровый сон.

Согласно метаанализу Z. Shan и соавт., наименьший риск развития ожирения и СД 2 наблюдается при продолжительности сна от 7 до 8 ч в день. При этом риск СД 2 увеличивается на 9%, если время сна составляет менее 7 ч [34]. Более того, в исследовании M. Rao и соавт. показано, что ограничение продолжительности сна до 4–5 ч в сутки в течение 5 дней приводит к снижению чувствительности периферических тканей к инсулину на 29% [35]. С другой стороны, более длительная продолжительность сна или дневной сон также ассоциированы с риском развития ожирения и СД 2 [36, 37].

То, что коррекция образа жизни является первостепенной задачей на пути снижения массы тела и гликемии доказывает ряд исследований [38–42]. Согласно исследованию A. Glechner и соавт., у людей с предиабетом, которые получали метформин и вели здоровый образ жизни, отмечалось выраженное снижение массы тела (в среднем на 6,3 кг за год). Кроме того, процент прогрессирования предиабета до СД 2 у этой группы участников был в 2 раза ниже по сравнению с участниками, получавшими только терапию метформином [43]. Более того, в метаанализе M. Uusitupa и соавт. на фоне коррекции образа жизни риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) был снижен на 33%, риск общей смертности – на 26%, риск развития СД 2 – на 36% по сравнению с участниками, которые не соблюдали диетические рекомендации и не расширяли спектр физической активности [44, 45]. Таким образом, назначение рекомендаций по коррекции образа жизни является неотъемлемым, эффективным, безопасным и экономически выгодным методом лечения пациентов с избыточной массой тела и сопутствующими ФР развития СД 2.

Вторым шагом, направленным на снижение массы тела, является применение фармакологических препаратов. Добавление к терапии медикаментозных средств оправданно в ситуациях, когда на фоне рекомендаций по изменению образа жизни не удается снизить массу тела. В Российской Федерации зарегистрированы три группы препаратов для снижения массы тела: ингибиторы обратного захвата серотонина, норадреналина и в меньшей степени допамина в синапсах центральной нервной системы (сIBUTРАМИН), ингибиторы кишечной липазы (орлиСТАТ), и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1), например лираглутид [46].

СИБУТРАМИН – препарат для лечения ожирения с двойным механизмом действия. С одной стороны, он ускоряет чувство насыщения, снижая количество потребляемой пищи, с другой – препарат увеличивает энергозатраты организма. В совокупности эти эффекты приводят к отрицательному балансу энергии и снижению массы тела [10, 46]. Однако имеются данные о негативных влияниях сИБУТРАМИНА на сердечно-сосудистые события. В исследовании J. Naeye и соавт. доказано, что применение сИБУТРАМИНА связано с повышением АД и ЧСС, увеличением риска развития инфаркта миокарда и инсульта у пациентов с ранее установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями [47]. Однако, по последним данным, на фоне терапии сИБУТРАМИНОМ отмечается сниже-

ние систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) в среднем на 4,5 мм рт. ст. и на 3,1 мм рт. ст. соответственно; снижение ЧСС – на 1,2 мм рт. ст. [48]. Учитывая противоречивые данные, в настоящее время препарат противопоказан пациентам с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями: ишемической болезнью сердца, цереброваскулярными заболеваниями, сердечной недостаточностью, нарушениями сердечного ритма и проводимости, при неконтролируемой АГ [47].

ОрлиСТАТ – препарат периферического действия, оказывающий терапевтическое действие в пределах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Являясь специфическим, длительно действующим ингибитором желудочно-кишечных липаз, орлиСТАТ препятствует расщеплению и последующему всасыванию порядка 30% жиров, поступающих с пищей. Это приводит к снижению массы тела [46]. При применении орлиСТАТА доказана безопасность со стороны сердечно-сосудистой системы. Более того, имеются данные о благоприятном влиянии данного препарата на показатели липидного спектра. Однако орлиСТАТ скромно снижает массу тела: менее 5% от массы тела за 12 мес приема препарата по сравнению с плацебо. Кроме того, использование данного препарата связано с возникновением нежелательных желудочно-кишечных проявлений: диареи, стеатореи, вздутия, повышенного газообразования [49].

АрГПП-1 – аналоги человеческого глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), устойчивые к действию фермента дипептидилпептидазы-4. Препараты данной группы являются физиологическими регуляторами аппетита и потребления пищи. АрГПП-1 регулируют аппетит с помощью центральных и периферических механизмов. Центральное действие основано на ингибировании центра голода и активации центра насыщения в гипоталамусе. Периферическое действие ассоциировано с замедлением эвакуации пищи из желудка, увеличением чувства наполнения желудка, замедлением перистальтики кишечника. Комплексное действие этих эффектов обеспечивает снижение потребления пищи. Еще одним преимуществом препаратов из данной группы является благоприятное действие на углеводный обмен за счет улучшения функции бета-клеток ПЖЖ, активации глюкозозависимой секреции инсулина бета-клетками и ингибирования синтеза глюкагона альфа-клетками ПЖЖ [46].

Основными представителями арГПП-1, обладающими наиболее выраженными гипогликемическими и анорексигенными свойствами, являются дулаглутид, лираглутид, семаглутид [50]. По данным X. Pi-Sunyer и соавт., на фоне приема лираглутида отмечается снижение массы тела в среднем на 8,4 кг за год [51]. Таким образом, лираглутид является более эффективным препаратом по сравнению с дулаглутидом, так как использование дулаглутида ассоциировано с потерей не более 3–5 кг за год [52]. Однако в исследовании PIONEER, в котором сравнивались эффекты семаглутида по сравнению с лираглутидом, через 26 нед наблюдения отмечалось более выраженное снижение массы тела в группе пациентов, принимающих семаглутид (-4,4 кг), по сравнению с пациента-

ми, которые получали терапию лираглутидом (-3,1 кг). Несмотря на более эффективное снижение массы тела у пациентов, принимающих семаглутид, разницы в контроле углеводного обмена между группами не наблюдалось. Тем не менее побочные эффекты со стороны ЖКТ, приводящие к раннему прекращению приема исследуемого препарата, были незначительно выше на фоне терапии семаглутидом (11% случаев), чем на фоне терапии лираглутидом (9% случаев) [53]. В более позднем исследовании SUSTAIN 7 анорексигенный эффект семаглутида также превосходил эффект лираглутида (6,5 кг против 1,9 кг соответственно) [54].

Развитие таких побочных реакций, как тошнота, рвота, диарея, запор, потеря аппетита, на фоне терапии аргПП-1 связано с повышением дозы препаратов и носит переходящий характер [55]. Противопоказаниями к применению аргПП-1 являются медулярный рак щитовидной железы, множественная эндокринная неоплазия 2-го типа, вторичное ожирение на фоне эндокринных заболеваний или расстройств пищевого поведения, прием медикаментов, увеличивающих массу тела, воспалительные заболевания кишечника и парез ЖКТ, острый панкреатит или наличие панкреатита в анамнезе [56].

Несмотря на то что вышеперечисленные группы препаратов доказано эффективно снижают массу тела, более выраженные результаты в отношении коррекции веса отмечаются на фоне приема медикаментозных средств и коррекции образа жизни [57]. Так, по данным T. Wadden и соавт., у участников, получающих лираглутид и гипокалорийную диету, через 52 нед наблюдения отмечалось более выраженное снижение массы тела (на $11,8 \pm 1,3\%$) по сравнению с участниками, которые получали терапию только лираглутидом ($11,5 \pm 1,3\%$) [58].

Таким образом, комплексный подход, включающий рациональное питание, физическую активность, здоровый сон и медикаментозную терапию, приводит к более эффективному снижению массы тела, а значит к более эффективной профилактике развития СД 2. Пример такого комплексного подхода к лечению пациента с ожирением и множественными ФР развития СД 2 представлен в следующем клиническом случае.

Клинический случай

Пациент, 23 года, поступил в ГКБ им. В.П. Демихова с жалобами на избыточную массу тела, повышение АД до 150/100 мм рт. ст., одышку при физической нагрузке.

Из анамнеза известно, что избыточная масса тела с детства. Нарастание веса постепенное. Питание ориентировано на прием высококалорийных продуктов с преимущественным потреблением калорий в вечерние и ночные часы. Неоднократно предпринимались попытки соблюдения низкокалорийной диеты, без эффекта. Однако в возрасте 12–16 лет занимался борьбой, в связи с чем в данный период времени отмечалась стабилизация массы тела на уровне 100 кг. После прекращения физической активности – постепенный набор массы тела. В возрасте 18 лет появились стрии на передней поверхности брюшной стенки, гинекомастия. Максимальная масса те-

ла – 143,2 кг в 2019 г. Несмотря на то что избыточную массу тела имеет с детства, на предмет эндокринных причин ожирения ранее не обследовался.

С 18 лет отмечает периодическое повышение АД с максимальными подъемами до 150/100 мм рт. ст., сухость во рту после приема легко усваиваемых углеводов. Гипотензивную, гипогликемическую терапию не получает.

Объективно, состояние удовлетворительное. Рост – 171,5 см, масса тела – 137 кг, ИМТ – $46,6 \text{ кг/м}^2$. Обхват талии – 126 см, обхват бедер – 132 см. Подкожная жировая клетчатка развита избыточно, распределена равномерно, преимущественно в области шеи, живота, плеч, бедер. Кожные покровы обычной окраски. Стрии бледно-багрового цвета, расположены на передней поверхности брюшной стенки, внутренней поверхности бедер и плеч. Двусторонняя гинекомастия. Частота дыхательных движений 17/мин. Дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧСС 90 уд/мин. Тоны сердца приглушены, ритмичные. АД 140/100 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень не пальпируется из-за выраженного слоя подкожно-жировой клетчатки. Физиологические отправления в норме. Отеки отсутствуют. Щитовидная железа не пальпируется.

В ходе госпитализации исключены эндокринные причины ожирения (первичный гипотиреоз, эндогенный гиперкортицизм, гиперпролактинемия: тиреотропный гормон – 3,96 ММЕ/л, тироксин свободный (Т4св.) – 1,18 нг/дл, пролактин – 420,2 мЕД/л (90–540) – в пределах референсных значений; кортизол на фоне ночного подавляющего теста с 1 мг дексаметазона 21,5 нмоль/л (менее 50). По данным МРТ-исследования головного мозга и компьютерной томографии надпочечников, объемных образований не выявлено.

Пациент был обследован на предмет наличия метаболических осложнений ожирения. В ходе орального глюкозотолерантного теста выявлено НТГ: гликемия натощак – 5,9 ммоль/л; через 2 ч после пероральной нагрузки 75 г глюкозы – 9,8 ммоль/л; HbA_{1c} – 6,0%. Подтверждено наличие дислипидемии (холестерин общий – 6,4 ммоль/л, триглицериды – 3,4 ммоль/л). По УЗИ-данным органов брюшной полости: эхографические признаки жирового гепатоза, диффузных изменений ПЖЖ.

Ввиду анамнестических данных на повышение АД до 150/100 мм рт. ст. было проведено суточное мониторирование АД. Выявлено нарушение суточного ритма АД по типу non-dipper (суточный индекс менее 7%). По ЭКГ-данным холтеровского мониторирования: АВ-блокада I–II ст. В связи с имеющимися изменениями проведена эхокардиография сердца: гипертрофия миокарда левого желудочка, фракция выброса 63%.

Диагноз. Основное заболевание: экзогенно-конституциональное ожирение 3-й степени. ИМТ – $46,6 \text{ кг/м}^2$. Осложнения основного заболевания: нарушенная толерантность к глюкозе. Артериальная гипертензия 1-й степени. Дислипидемия. Атриовентрикулярная блокада 1–2-й степени.

Рекомендации. Учитывая прогрессирующую прибавку массы тела, связанную с избыточным потреблением

энергетических ресурсов, пациенту была назначена средиземноморская диета. По формуле $[(0,06 \times \text{масса тела в кг} + 2,90) \times 240] \times 1,1$ (ввиду малоподвижного образа жизни) рассчитано суточное потребление калорий, равное 2936 ккал. С целью снижения массы тела вычтено 500 ккал. С пациентом обсуждена необходимость потребления 2400–2436 ккал в течение суток. Проведено обучение основным принципам подсчета количества съеденных калорий. Пациент был ознакомлен с электронными калькуляторами калорий, таблицами калорийности. Рекомендовано ведение дневника питания.

С целью более эффективного снижения массы тела рекомендовано расширение режима аэробных ФН до 40–60 мин 3 раза в неделю с постепенным увеличением продолжительности и интенсивности занятий. Также рекомендованы сбалансированные силовые тренировки 1–3 раза в неделю; соблюдение режима сна: ночной сон до 7–8 ч, исключение дневного сна.

Принимая во внимание наличие морбидного ожирения, АГ, НТГ, анамнестические данные за неэффективность немедикаментозных методов лечения ожирения, к терапии был добавлен лираглутид в дозе 0,6 мг/сут подкожно с последующим повышением дозы препарата на 0,6 мг в неделю до достижения максимальной дозы 3,0 мг/сут. Назначение других анорексигенных препаратов не представлялось возможным ввиду слабой эффективности препаратов по отношению к массе тела. Кроме того, назначение сибутрамина данному пациенту противопоказано из-за сопутствующей АГ.

Учитывая повышение АД до 150/100 мм рт. ст., назначена антигипертензивная терапия: эналаприл 5 мг утром и вечером под контролем АД. Целевой уровень АД – менее 130/80 мм рт. ст.

Оценка результатов проводимого лечения. Уже через 1 мес соблюдения полученных рекомендаций отмечалось снижение показателей гликемии на 0,3 ммоль/л, общего холестерина – на 1,1 ммоль/л, триглицеридов – на 0,7 ммоль/л, массы тела – на 12 кг, САД – на 50 мм рт. ст. и ДАД – на 25 мм рт. ст. Изменились вкусовые предпочтения.

Через 2 мес была отменена антигипертензивная терапия ввиду постоянного наличия низконормальных цифр АД (86–109/60–75 мм рт. ст.).

Через 3 мес лечения был отменен лираглутид в связи с обострением хронического панкреатита: отмечались опоясывающие боли в верхних отделах живота, изжога, потеря аппетита, тошнота, слабость. На фоне отмены препарата наблюдалось исчезновение симптомов диспепсии. Учитывая выраженное снижение массы тела на фоне проводимого лечения, был пересчитан индивидуальный суточный калораж для снижения массы тела – 1960 ккал/сут.

В течение последующих трех месяцев пациент соблюдал средиземноморскую диету, потреблял 1800–1900 ккал/сут. Ежедневно проводились аэробные тренировки: ходьба в течение 40–60 мин; 3 раза в неделю – силовые тренировки на мышцы рук, спины, плеч, пресса, бедер и ягодиц с собственным весом по 3 подхода на 20–25 повторений.

Рис. 1. Динамика показателей общего холестерина в течение 6 мес наблюдения.

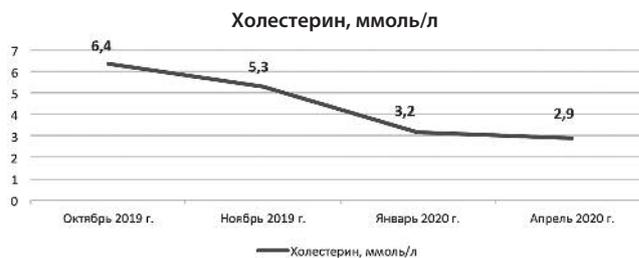


Рис. 2. Динамика показателей триглицеридов в течение 6 мес наблюдения.

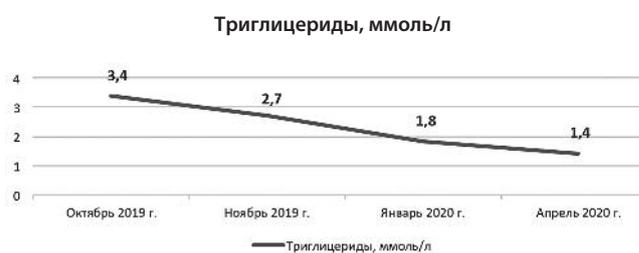


Рис. 3. Динамика массы тела в течение 6 мес наблюдения.

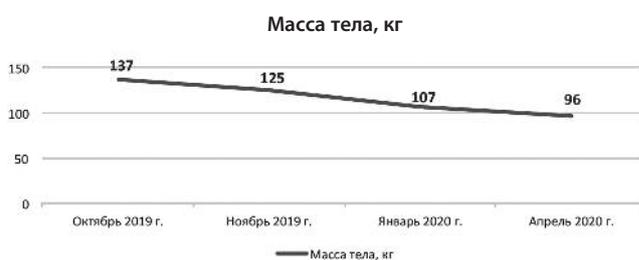
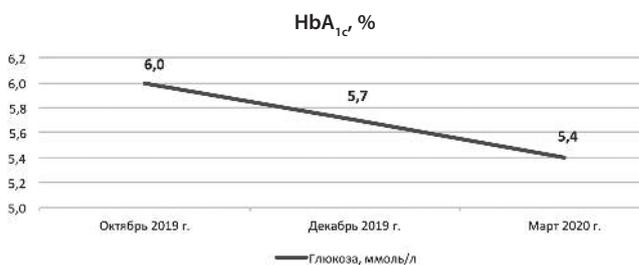


Рис. 4. Динамика значений HbA_{1c} в течение 6 мес наблюдения.

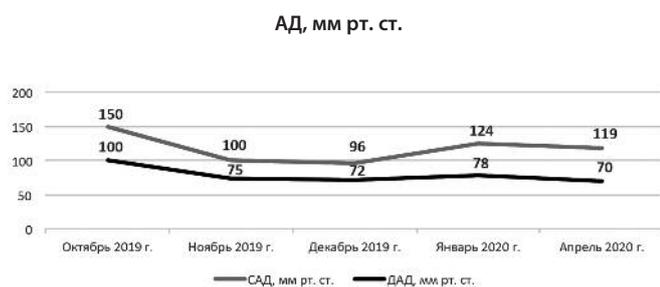


На фоне прекращения выполнения инъекций лираглутида 3,0 мг/сут подкожно продолжалось постепенное снижение массы тела, показателей гликемии, липидного спектра, цифр АД.

Через 6 мес наблюдения отмечалось снижение массы тела на 59 кг, окружности талии – на 29 см, окружности бедер – на 25 см, нормализация показателей АД, гликемии и липидного спектра.

Сравнительная динамика изменений модифицируемых ФР развития СД 2 на фоне снижения массы тела представлена на рис. 1–5.

Рис. 5. Динамика показателей АД в течение 6 мес наблюдения.



Заключение

Данный клинический случай демонстрирует необходимость комплексного лечения пациентов с ожирением и ранними нарушениями углеводного обмена в связи с тем, что лечение таких пациентов направлено на модификацию ФР, ответственных за развитие СД 2 и сердечно-сосудистых заболеваний. Предотвращение развития данных патологий ведет к снижению риска развития диабетических осложнений и сосудистых катастроф, являющихся ведущими маркерами повышенной смертности пациентов с МС.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В. и др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? *Терапевтический архив.* 2019; 10: 4–13. [Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zhelezniakova A.V. et al. Epidemiologia sakharnogo diabeta v Rossiiskoi Federatsii: chto izmenilos' za poslednee desiatilietie? *Terapevticheskii arkhiv.* 2019; 10: 4–13 (in Russian).]
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Берштейн Л.М. и др. Сахарный диабет 2 типа. М.: Медицинское информационное агентство, 2016. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Bershtein L.M. et al. *Sakharnyi diabet 2 tipa.* Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2016 (in Russian).]
- Moon JH, Kwak SH, Jang HC. Prevention of type 2 diabetes mellitus in women with previous gestational diabetes mellitus. *Korean J Intern Med* 2017; 32 (1): 26–41. DOI: 10.3904/kjim.2016.203
- Rodríguez JE, Campbell KM. Racial and Ethnic Disparities in Prevalence and Care of Patients With Type 2 Diabetes. *Clin Diabetes* 2017; 35 (1): 6–70. DOI: 10.2337/cd15-0048
- Balkau B. The DECODE study. Diabetes epidemiology: collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe. *Diabetes Metab* 2000; 26 (4): 282–6.
- Papazafiropoulou AK, Papanas N, Melidonis A, Maltezos E. Family History of Type 2 Diabetes: Does Having a Diabetic Parent Increase the Risk? *Curr Diabetes Rev* 2017; 13 (1): 19–25. DOI: 10.2174/1573399812666151022143502
- Демидова Т.Ю., Зенина С.Г. Молекулярно-генетические особенности развития сахарного диабета и возможности для персонализации терапии. [Demidova T.Iu., Zenina S.G. Molekuliarno-geneticheskie osobennosti razvitiia sakharnogo diabeta i vozmozhnosti dlia personalizatsii terapii (in Russian).]
- Majithia AR, Tsuda B, Agostini M et al. Prospective functional classification of all possible missense variants in PPAR γ . *Nat Genet* 2016; 48 (12): 1570–5. DOI: 10.1038/ng.3700
- Gole E, Oikonomou S, Ellard S et al. A Novel KCNJ11 Mutation Associated with Transient Neonatal Diabetes. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2018; 10 (2): 175–8. DOI: 10.4274/jcrpe.5166
- Демидова Т.Ю., Ушанова Ф.О. *Предиабет. Современные возможности диагностики и лечения: учебное пособие: РНИМУ. М., 2019.* [Demidova T.Iu., Ushanova F.O. *Prediabet. Sovremennye vozmozhnosti diagnostiki i lecheniia: uchebnoe posobie: RNIMU. Moscow, 2019 (in Russian).*]
- Dedov I, Shestakova M, Galstyan G et al. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the 20. adult population of Russia (Nation study). *Diabetes Res Clin Pract* 2016; 115: 90–5. DOI: 10.1016/j.diabres.2016.02.010.
- Проект клинических рекомендаций. Профилактика развития сахарного диабета типа 2: роль и место метформина. *Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение.* 2017; 1 (18). [Proekt klinicheskikh rekomendatsii. Profilaktika razvitiia sakharnogo diabeta tipa 2: rol' i mesto metformina. *Endokrinologiya: Novosti. Mneniia. Obuchenie.* 2017; 1 (18) (in Russian).]
- Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Каплунова В.Ю. и др. Метаболический синдром: история развития, основные критерии диагностики. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2018; 14 (5): 757–64. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-757-764
- [Belencov Iu.N., Privalova E.V., Kaplunova V.Iu. et al. *Metabolicheskii sindrom: istoriia razvitiia, osnovnye kriterii diagnostiki. Ratsional'naia Farmakoterapiia v Kardiologii.* 2018; 14 (5): 757–64. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-757-764 (in Russian).]
- Garber AJ, Handelsman Y, Einhorn D et al. Diagnosis and management of prediabetes in the continuum of hyper-glycemia: when do the risks of diabetes begin? A consensus statement from the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract* 2008; 14: 933–46.
- Magkos F, Fraterrigo G, Yoshino J et al. Effects of Moderate and Subsequent Progressive Weight Loss on Metabolic Function and Adipose Tissue Biology in Humans with Obesity. *Cell Metab* 2016; 23 (4): 591–601. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.02.005
- Sandouk Z, Lansang MC. Diabetes with obesity – Is there an ideal diet? *Cleve Clin J Med* 2017; 84 (7 Suppl. 1): S4–S14. DOI: 10.3949/ccjm.84.s1.02
- Adams V, Linke A. Impact of exercise training on cardiovascular disease and risk. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2019; 1865 (4): 728–34. DOI: 10.1016/j.bbadis.2018.08.019
- Wang Y, Xu D. Effects of aerobic exercise on lipids and lipoproteins. *Lipids Health Dis* 2017; 16 (1): 132. DOI: 10.1186/s12944-017-0515-5
- Шевлягина А.М., Силантьева П.С. Польза аэробных и анаэробных нагрузок для организма человека. *Научное сообщество студентов XXI столетия. Гуманитарные науки: сб. ст. по мат. LXI междунар. студ. науч.-практ. конф.* 2018; 1 (61). [Shevliagina A.M., Silant'eva P.S. Pol'za aerobnykh i anaerobnykh nagruzok dlia organizma cheloveka. *Nauchnoe soobshchestvo studentov XXI stoletia. Gumanitarnye nauki: sb. st. po mat. LXI mezhdunar. stud. nauch.-prakt. konf.* 2018; 1 (61) (in Russian).]
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск (дополненный). М., 2019. [Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. Ed. I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Maiorov. 9-i vypusk (dopolnennyi). Moscow, 2019 (in Russian).]
- Ur Rehman SS, Karimi H, Gillani SA, Ahmad S. Effects of supervised structured aerobic exercise training programme on level of Exertion, dyspnoea, VO 2 max and Body Mass Index in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Pak Med Assoc* 2017; 67 (11): 1670–3.
- Sampath Kumar A, Maiya AG, Shastry BA et al. Exercise and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Ann Phys Rehabil Med* 2019; 62 (2): 98–103. DOI: 10.1016/j.rehab.2018.11.001
- Chiang SL, Heitkemper MM, Hung YJ et al. Effects of a 12-week moderate-intensity exercise training on blood glucose response in patients with type 2 diabetes: A prospective longitudinal study. *Med (Baltimore)* 2019; 98 (36): e16860.
- Hamasaki H, Kawashima Y, Tamada Y et al. Associations of Low-Intensity Resistance Training with Body Composition and Lipid Profile in Obese Patients with Type 2 Diabetes. *PLoS One* 2015; 10: e0132959. DOI: 10.1371/journal.pone.0132959

25. Amanat S, Ghahri S, Dianatinasab A et al. Exercise and Type 2 Diabetes. *Advanc Experiment Med Biol* 2020; 91–105. DOI: 10.1007/978-981-15-1792-1_6
26. Winding KM, Munch GW, Iepsen UW et al. The effect on glycaemic control of low-volume high-intensity interval training versus endurance training in individuals with type 2 diabetes. *Diabet Obesity Metabol* 2018; 20 (5): 1131–9. DOI: 10.1111/dom.13198
27. Wormgoor SG, Dalleck LC, Zinn C, Harris NK. Effects of High-Intensity Interval Training on People Living with Type 2 Diabetes: A Narrative Review. *Canadian J Diabet* 2017; 41 (5): 536–47. DOI: 10.1016/j.jcjd.2016.12.004
28. Codella R, Ialacqua M, Terruzzi I, Luzi L. May the force be with you: why resistance training is essential for subjects with type 2 diabetes mellitus without complications. *Endocrine* 2018; 62 (1): 14–25. DOI:10.1007/s12020-018-1603-7
29. Pan B, Ge L, Xun YQ et al. Exercise training modalities in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2018; 15 (1): 72. DOI: 10.1186/s12966-018-0703-3
30. Fealy CE, Nieuwoudt S, Foucher JA et al. Functional high-intensity exercise training ameliorates insulin resistance and cardiometabolic risk factors in type 2 diabetes. *Exp Physiol* 2018; 103 (7): 985–94. DOI: 10.1113/EP086844
31. Izquierdo M. Prescripción de ejercicio físico. El programa Vivifrail como modelo [Multicomponent physical exercise program: Vivifrail. *Nutr Hosp* 2019; 36 (Spec. 2): 50–6. DOI: 10.20960/nh.02680
32. Villareal DT, Aguirre L, Gurney AB, et al. Aerobic or Resistance Exercise, or Both, in Dieting Obese Older Adults. *N Engl J Med* 2017; 376 (20): 1943–55. DOI: 10.1056/NEJMoa1616338
33. Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM et al. The Physical Activity Guidelines for Americans. *JAMA* 2018; 320 (19): 2020–8. DOI: 10.1001/jama.2018.14854
34. Shan Z, Ma H, Xie M et al. Sleep duration and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care* 2015; 38: 529–37. DOI: 10.2337/dc14-2073.
35. Rao MN, Neylan TC, Grunfeld C et al. Subchronic Sleep Restriction Causes Tissue-Specific Insulin Resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 1664–71. DOI: 10.1210/jc.2014-3911
36. Kolb H, Martin S. Environmental/lifestyle factors in the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *BMC Med* 2017; 15 (1): 131. DOI: 10.1186/s12916-017-0901-x
37. Коваль Б., Лехних А.Т., Штруксберг К.Х. и др. Связи между нарушениями сна, продолжительностью ночного сна, дневным сном, а также происшедшим предиабетом и диабетом 2-го типа: исследование Heinz Nixdorf Recall. *Сон Мед.* 2016; 21: 35–41. DOI: 10.1016/j.sleep.2015.12.017 [Koval' B., Lekhnikh A.T., Shtruksberg K.Kh. et al. Sviazi mezhdu narusheniami sna, prodolzhitel'nost'iu nochnogo sna, dnevnym snom, a takzhe proisshe-shim prediabetom i diabetom 2-go tipa: issledovanie Heinz Nixdorf Recall. *Son Med.* 2016; 21: 35–41. DOI: 10.1016/j.sleep.2015.12.017 (in Russian).]
38. Lenga Y, Cappucciob PG, Surtees R et al. Daytime napping, sleep duration and increased 8-year risk of type 2 diabetes in a British population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2016; 26: 996–1003. DOI: 10.1016/j.numecd.2016.06.006
39. Liu G, Li Y, Hu Y et al. Influence of Lifestyle on Incident Cardiovascular Disease and Mortality in Patients With Diabetes Mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71 (25): 2867–76. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.04.027
40. Johansen MY, MacDonald CS, Hansen KB et al. Effect of an Intensive Lifestyle Intervention on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 318 (7): 637–46. DOI: 10.1001/jama.2017.10169
41. Koenigsberg MR, Corliss J. Diabetes Self-Management: Facilitating Lifestyle Change. *Am Fam Physician* 2017; 96 (6): 362–70.
42. Galaviz KI, Weber MB, Straus A et al. Global Diabetes Prevention Interventions: A Systematic Review and Network Meta-analysis of the Real-World Impact on Incidence, Weight, and Glucose. *Diabetes Care* 2018; 41 (7): 1526–34. DOI: 10.2337/dc17-2222
43. Glechner A, Keuchel L, Affengruber L et al. Effects of lifestyle changes on adults with prediabetes: A systematic review and meta-analysis. *Prim Care Diabetes* 2018; 12 (5): 393–408. DOI: 10.1016/j.pcd.2018.07.003
44. Uusitupa M, Khan TA, Vigiouliou E et al. Prevention of Type 2 Diabetes by Lifestyle Changes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2019; 11 (11): 2611. DOI: 10.3390/nu11112611
45. Barry E, Roberts S, Oke J et al. Efficacy and effectiveness of screen and treat policies in prevention of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of screening tests and interventions. *BMJ* 2017; 356: i6538. DOI: 10.1136/bmj.i6538
46. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В. и др. Лечение морбидного ожирения у взрослых. *Ожирение и метаболизм.* 2018; 15 (1): 53–70. DOI: 10.14341/OMET2018153-70 [Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Shestakova M.V. et al. Lechenie morbidnogo ozhireniia u vzroslykh. *Ozhirenie i metabolizm.* 2018; 15 (1): 53–70. DOI: 10.14341/OMET2018153-70 (in Russian).]
47. Hayes JF, Bhaskaran K, Batterham R et al. The effect of sibutramine prescribing in routine clinical practice on cardiovascular outcomes: a cohort study in the United Kingdom. *Int J Obes (Lond)* 2015; 39 (9): 1359–64. DOI:10.1038/ijo.2015.86
48. Дедов И.И., Романцова Т.И., Шестакова М.В. Рациональный подход к терапии пациентов с СД 2 и ожирением: итоги Всероссийской наблюдательной программы «Аврора». *Ожирение и метаболизм.* 2018; 4. [Dedov I.I., Romantsova T.I., Shestakova M.V. Ratsional'nyi podkhod k terapii patsientov s SD 2 i ozhireniem: itogi Vserossiiskoi nabludatel'noi programmy "Aurora". *Ozhirenie i metabolizm.* 2018; 4 (in Russian).]
49. Логвинова О.В., Галиева М.О., Мазурина Н.В., Трошина Е.А. Место препаратов центрального действия в алгоритмах лечения экзогенно-конституционального ожирения. *Ожирение и метаболизм.* 2017; 2. DOI: 10.14341/OMET2017218-23 [Logvinova O.V., Galieva M.O., Mazurina N.V., Troshina E.A. Mesto preparatov tsentral'nogo deistviia v algoritmakh lecheniia ekzogenno-konstitutsional'nogo ozhireniia. *Ozhirenie i metabolizm.* 2017; 2. DOI: 10.14341/OMET2017218-23 (in Russian).]
50. Chudleigh RA, Platts J, Bain SC. Comparative Effectiveness of Long-Acting GLP-1 Receptor Agonists in Type 2 Diabetes: A Short Review on the Emerging Data. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2020; 13: 433–8. DOI: 10.2147/DMSO.S193693
51. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med* 2015; 373 (1): 11–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1411892
52. Шестакова М.В., Юдович Е.А. Дулаглутид – агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 для введения один раз в неделю в моно- и комбинированной терапии СД 2-го типа: обзор программы клинических исследований Award. *Сахарный диабет.* 2017; 3. [Shestakova M.V., Iudovich E.A. Dulaglutid – agonist retseptorov gliukagonopodobnogo peptida-1 dlia vvedeniia odin raz v nedelii v mono- i kombinirovannoi terapii SD 2-go tipa: obzor programmy klinicheskikh issledovaniia Award. *Sakharnyi diabet.* 2017; 3 (in Russian).]
53. Aroda VR, Rosenstock J, Terauchi Y et al. PIONEER 1: Randomized Clinical Trial Comparing the Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Monotherapy with Placebo in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2019. DOI: 10.2337/dc19-0749
54. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I et al. SUSTAIN 7 investigators. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabet Endocrinol* 2018; 6 (4): 275–86.
55. Lean M, C Le Roux C, Fujioka K et al. The impact of gastrointestinal adverse events on weight loss with liraglutide 3.0 mg as adjunct to a diet and exercise program. *AACE* 2015; Abstract 2180335.
56. Петунина Н.А., Тельнова М.Э. Сахарный диабет и ожирение. Роль агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 в лечении сахарного диабета 2-го типа. *Сахарный диабет.* 2018; 4. [Petunina N.A., Tel'nova M.E. Sakharnyi diabet i ozhirenie. Rol' agonistov retseptorov gliukagonopodobnogo peptida-1 v lechenii sakharnogo diabeta 2-go tipa. *Sakharnyi diabet.* 2018; 4 (in Russian).]
57. Bersoux S, Byun TH, Chaliki SS, Poole KG. Pharmacotherapy for obesity: What you need to know. *Cleve Clin J Med* 2017; 84 (12): 951–8. DOI: 10.3949/ccjm.84a.16094
58. Wadden TA, Walsh OA, Berkowitz RI et al. Intensive Behavioral Therapy for Obesity Combined with Liraglutide 3.0 mg: A Randomized Controlled Trial. *Obesity (Silver Spring)* 2019; 27 (1): 75–86. DOI: 10.1002/oby.22359

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / Information about the authors

Демидова Татьяна Юльевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: t.y.demidova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6385-540X; eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623

Tatiana Yu. Demidova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: t.y.demidova@gmail.com; ORCID: 00000001-6385-540X; eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623

Лобанова Кристина Геннадьевна – ассистент каф. эндокринологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-3656-0312

Kristina G. Lobanova – Assistant, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-3656-0312

Титова Виктория Викторовна – ассистент каф. эндокринологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-8684-6095

Viktoria V. Titova – Assistant, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-8684-6095

Долгова Кристина Сергеевна – клин. ординатор каф. эндокринологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-8859-6790

Kristina S. Dolgova – Clinical Resident, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0001-8859-6790

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.12.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication:

Правила подготовки рукописей для авторов составлены с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов

В журнале «FOCUS Эндокринология» публикуются передовые и оригинальные статьи, обзоры литературы, клинические разборы, краткие сообщения, заметки из практики, лекции, письма в редакцию. Общими критериями работ, принимаемых для публикации, являются актуальность, новизна материала и его ценность в теоретическом и/или практическом аспектах.

Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией. На основании рецензии и заключения редколлегии рукопись принимается к печати, отклоняется или высылается автору (авторам) на доработку. Редакция оставляет за собой право публиковать принятые к печати статьи в том виде и в той последовательности, которые представляются оптимальными для журнала.

Общие требования к оформлению рукописи

Все материалы следует предоставлять по электронной почте (id@con-med.ru).

Объем статьи

- Объем клинических случаев должен составлять от 15 000 до 20 000 знаков (включая пробелы).
- Объем оригинальной статьи должен составлять от 20 000 до 25 000 знаков (включая пробелы).
- Для обзоров, обзоров с клиническими случаями и лекций допустим объем от 20 000 до 35 000 знаков (включая пробелы).

Требования к оригинальным статьям

1. Титульный лист должен содержать:

- название статьи;
- фамилии, полные имена и отчества, место работы и должности всех авторов;
- полное название учреждения и отдела, в котором выполнена работа;
- фамилию, имя, отчество, полный почтовый адрес и e-mail, номер телефона автора, ответственного за контакты с редакцией и читателями.

2. Статья должна быть завизирована научным руководителем на 1-й странице и иметь сопроводительное письмо на имя главного редактора журнала.

3. На последней странице статьи должны находиться подписи всех авторов. Подпись автора означает его согласие на научное и литературное редактирование статьи и уступку редакции журнала прав на статью в отредактированном виде.

Требования к структурированию и оформлению статей

1. Название статьи должно быть информативным (Web of Science это требование рассматривает в экспертной системе как одно из основных). Допускается использование только общепринятых сокращений, при переводе на английский язык не должно быть транслитераций с русского языка, кроме непереводаемых названий собственных имен, приборов и других объектов; также недопустимо использование непереводаемого сленга, известного только русскоговорящим специалистам; недопустимо использование в названии торговых наименований лекарственных препаратов. Это также касается авторских резюме (аннотаций) и ключевых слов.

2.1. ФИО авторов должны быть приведены на русском и английском языках.

2.2. Полное название учреждения, а также полный адрес, должны быть приведены на русском и английском языках.

3. Полные сведения об авторах размещаются в конце статьи и должны содержать фамилии, полные имена и отчества, место работы и должности всех авторов, ученые степени, ORCID (при наличии), Scopus Author ID (при наличии), Researcher ID (при наличии).

4. Резюме и ключевые слова должны быть приведены на русском и английском языках.

Структура резюме:

- цель исследования;
- материалы и методы;
- результаты;
- заключение.

Объем резюме – 100–250 слов. Под резюме помещаются «Ключевые слова» (от 5 до 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

5. Текст оригинальных исследований должен содержать следующие разделы:

5.1. Введение, в котором формулируют цель и необходимость проведения исследования, кратко освещают состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

5.2. Материалы и методы. Приводятся количественные и качественные характеристики больных (обследованных), а также упоминаются все методы исследований, применявшихся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках указывают их производителя и страну, где он находится.

5.3. Результаты. Их следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, следует упоминать только наиболее важные из них. На рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах.

Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ), за исключением размерности величин, традиционно измеряемых в других системах. Цитаты, химические формулы, таблицы, дозы препаратов должны быть тщательно выверены автором.

Необходимо указывать источник цитат в сносках либо в списке литературы.

5.4. Обсуждение. Необходимо выделять новые и важные аспекты результатов своего исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приведенные во «Введении», и подробные данные из раздела «Результаты».

5.5. Заключение. Можно включить обоснованные рекомендации и краткие выводы.

6. Библиография. Каждый источник литературы – с новой строки под порядковым номером. В списке все работы должны перечисляться в порядке цитирования (соответственно ссылкам на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводят в оригинальной транскрипции).

В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В список литературы не рекомендуется включать диссертационные работы, поскольку ознакомление с ними затруднительно.

Библиографическое описание книги или журнальной статьи включает:

- автора(ов);
- название;
- выходные данные.

При авторском коллективе до 4 человек упоминают всех авторов (инициалы после фамилий). Если авторский коллектив более 4 человек, упоминают трех первых авторов и добавляют «и др.» (в иностранном источнике – «et al.»).

Пример: Garber JR, Cobin RH, Gharib H et al.

В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или соавтатели. После фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»).

Выходные данные (место издания, название издательства, год издания, страницы) оформляют следующим образом.

Журнал: Eur Thyroid J 2013; 2: 215–28.

Книга: М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; с. 97–116.

При ссылке на главу из книги сначала упоминают авторов и название главы, после точки с заглавной буквы ставят «В»: («П»), а затем указывают название книги и ее выходные данные.

7. Оформление таблиц. Каждая таблица должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, следует размещать в подтабличных сносках. Указывайте статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

8. Оформление иллюстраций. Подписи к иллюстрациям состоят из названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям необходимо указывать степень увеличения.

9. Использование аббревиатур допускается только после указания полного названия.

10. Названия препаратов. В заголовке работы необходимо указать международное название препарата, в тексте можно использовать торговое.

11. Специальные термины следует приводить в русском переводе и использовать только общепринятые в научной литературе слова. Ни в коем случае не применять иностранные слова в русском варианте в «собственной» транскрипции.

ЭВОЛЮЦИЯ ВОЗМОЖНОСТЕЙ В ТЕРАПИИ ОЖИРЕНИЯ

Редуксин® Форте

метформин + сибутрамин



**Потенцирование
эффекта***



Повышение
эффективности
терапии

**Синергизм
действия***



Улучшение
переносимости
терапии

**Фиксированная
комбинация***



Повышение
приверженности
к терапии

УСИЛЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ В 1 ТАБЛЕТКЕ

Редуксин® Форте**

МНН: Метформин + Сибутрамин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, которые содержат метформина гидрохлорид 850,0 мг + сибутрамина гидрохлорида моногидрат 10,0 мг или метформина гидрохлорид 850,0 мг + сибутрамина гидрохлорида моногидрат 15,0 мг. **Показания к применению:** Снижение массы тела при алиментарном ожирении у пациентов с индексом массы тела 27 кг/м² и более в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и дислипидемией или снижение массы тела при алиментарном ожирении с индексом массы тела более 30 кг/м² у пациентов с предиабетом и дополнительными факторами риска развития сахарного диабета 2 типа, у которых изменения образа жизни не позволили достичь адекватного гликемического контроля. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата; нарушение функции почек и/или печени; беременность и период кормления грудью; возраст до 18 лет и старше 65 лет; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, диабетическая кома; сердечно-сосудистые заболевания (в анамнезе и в настоящее время); ишемическая болезнь сердца (инфаркт миокарда, стенокардия), хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, окклюзирующие заболевания периферических артерий, тахикардия, аритмия, цереброваскулярные заболевания (инсульт, транзиторные нарушения мозгового кровообращения); неконтролируемая артериальная гипертензия (артериальное давление (АД) выше 145/90 мм рт. ст.). **С осторожностью** следует назначать препарат при следующих состояниях: аритмии в анамнезе; хронической недостаточности кровообращения; заболеваниях коронарных артерий (в т.ч. в анамнезе), кроме ишемической болезни сердца (ИМ, стенокардии); глаукоме, кроме закрытоугольной глаукомы; холелитиазе; артериальной гипертензии (контролируемой и в анамнезе); неврологических нарушениях, включая задержку умственного развития и судороги (в т.ч. в анамнезе); эпилепсии; нарушении функции почек легкой и средней степени тяжести; моторных и вербальных тиках в анамнезе; склонности к кровотечению, нарушению свертываемости крови; приеме препаратов, влияющих на гемостаз или функцию тромбоцитов; лицам старше 60 лет, выполняющим тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактоацидоза. **Способ применения и дозы:** Препарат Редуксин® Форте принимается внутрь 1 раз в сутки утром, не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости. Если в течение 4-х недель от начала лечения не достигнуто снижение массы тела на 5 % и более, то доза увеличивается до 850 мг + 15 мг в сутки. Лечение препаратом Редуксин® Форте не должно продолжаться более 3 месяцев у пациентов, которым в течение 3-х месяцев лечения не удается достигнуть 5 % уровня снижения массы тела. Лечение не следует продолжать, если пациент вновь прибавляет в массу тела 3 кг и более. Длительность лечения не должна превышать 1 года. Лечение препаратом Редуксин® Форте должно осуществляться в комплексе с диетой и физическими упражнениями. **Побочное действие:** сухость во рту, бессонница, головная боль, головокружение, тахикардия, повышение артериального давления, запор, повышенное потоотделение; лактоацидоз; желудочно-кишечные расстройства; ночные высыпания; нарушение показателей функции печени. Чаще всего побочные эффекты возникают в первые 4 недели лечения, их выраженность и частота с течением времени ослабевают и носят, в целом, нетяжелый и обратимый характер. Для получения более подробной информации следует ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

* Pradum Pundlikrao Indian Journal of Novel Drug Delivery, 9 (1), 2017; А.С. Аметов с соавт. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2019, т8, №2

** Инструкция по медицинскому применению препарата Редуксин® Форте ЛП-005315 от 25.01.19

ООО «ПРОМОМЕД ДМ»

129090, Россия, г. Москва, Проспект Мира д.13, стр. 1, оф. 107/2.
Тел.: + 7 (495) 640-25-28; факс: + 7 (495) 640-25-27

PROMOMED®

Contour[®]
diabetes solutions

Contour[™]
plus ONE[»]

КОНТУР[™] ПЛЮС УАН
Система для измерения
уровня глюкозы в крови



Взгляните на диабет в новом свете!

Присоединяйтесь к новой эре умного контроля диабета

- Беспроводная передача данных (Bluetooth[®]) на смартфон, на котором установлено мобильное Приложение CONTOUR[™] DIABETES (Контур Диабитис)*
- Возможность добавлять информацию к показаниям уровня глюкозы в крови
- Высокая точность результатов
- Технология взятия образца крови Second-Chance[™] («Второй Шанс») предлагает в течение 60 секунд дополнительно нанести кровь на тест-полоску в случае ее недозаполнения.
- Незамедлительная обратная связь при помощи smartLIGHT[™] («Умная ПОДСВЕТКА»)
- Использует только тест-полоски CONTOUR[™] PLUS (Контур Плюс)

Для получения дополнительной информации посетите сайт www.contourplusone.ru

Телефон Горячей линии:
8-800-200-44-43 | info.ru@ascensia.com
www.contourplusone.ru | diabetes.ascensia.com.ru

РУ №ФСЗ 2008/02237 от 18 декабря 2018 г.
№ РЗН 2015/2584 от 17 декабря 2018 г.

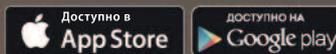
Один результат позволяет принимать немедленные решения по контролю диабета



Но с течением времени каждый результат становится частью Вашей истории

Установите
мобильное
Приложение
CONTOUR DIABETES
(Контур Диабитис)

*Операционная система
не ниже Android 5.0 или iOS 8.0



Apple и логотип Apple являются товарными знаками компании Apple Inc., зарегистрированными в США и других странах. App Store является маркой сервисного обслуживания компании Apple Inc. Google Play является зарегистрированным товарным знаком компании Google Inc.



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ
НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ.