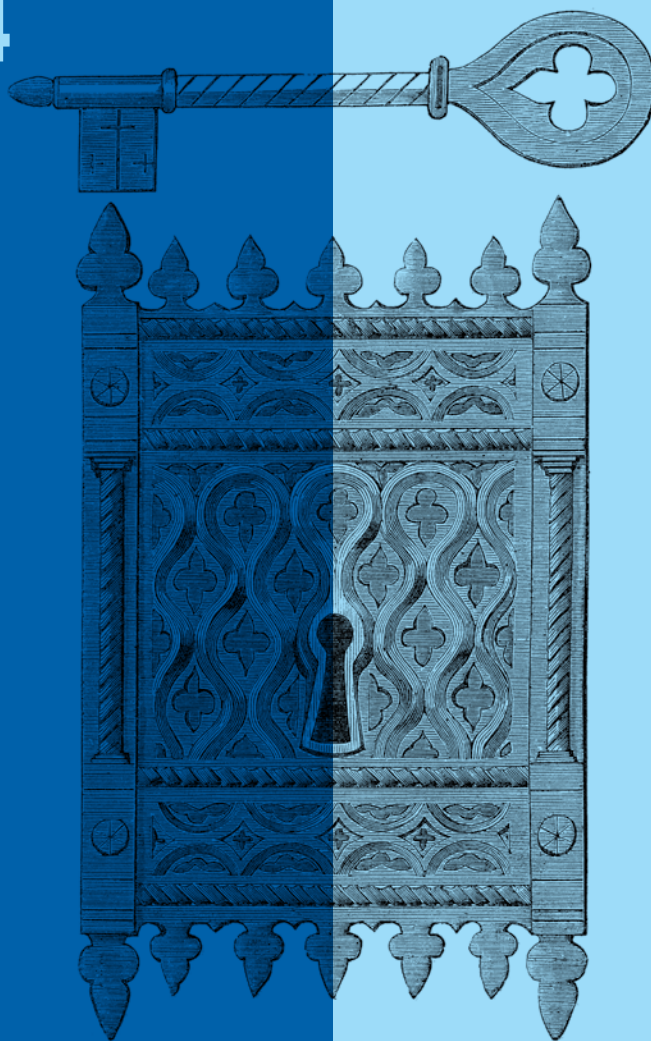


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

## ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№ 29  
ТОМ 20  
2024

## ЭНДОКРИНОЛОГИЯ № 3

Подходы к диагностике  
сиаладенопатии  
после радиойодтерапии  
у пациентов  
с заболеваниями  
щитовидной железы

8

Влияние терапии  
левотироксином  
на выживаемость  
пациентов с гипотиреозом  
и терминальной стадией  
хронической болезни почек

18

Интенсификация  
инсулинотерапии  
у больных  
сахарным диабетом 2 типа  
в условиях реальной  
клинической практики

30



umedp.ru

Свежие выпуски  
и архив журнала



## Сохраняя гармонию инкретинового эффекта<sup>1</sup>

**ВЕЛМЕТИЯ® (метформин + ситаглиптин) Противопоказания.** Гиперчувствительность к ситаглиптину, метформину или какому-либо из вспомогательных веществ препарата Велметия®, сахарный диабет 1 типа, почечная недостаточность или нарушение функции почек (рСКФ менее 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек: дегидратация (повторная рвота, диарея), лихорадка, тяжелые инфекционные заболевания, состояния гипоксии (шок, сепсис, инфекции почек, бронхолегочные заболевания); диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома, клинически выраженные проявления острых и хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии (в том числе, острая и хроническая сердечная недостаточность с нестабильными показателями гемодинамики, дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда), обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии, печеночная недостаточность, нарушение функции печени, хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем, беременность, период грудного вскармливания, лактоацидоз, применение в течение не менее 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества, соблюдение гипокалорийной диеты, возраст до 18 лет. **С осторожностью.** У пациентов с нарушением функции почек с рСКФ 45-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; у пожилых пациентов; у пациентов с наличием панкреатита в анамнезе; при одновременном применении с дигоксином. **Особые указания.** В случае подозрения на панкреатит необходимо прекратить прием препарата Велметия® и других потенциально опасных лекарственных препаратов. Лактоацидоз – редкое, но серьезное метаболическое осложнение, развивающееся чаще всего при острой почечной недостаточности, сепсисе или патологии легких и сердца; при острой почечной недостаточности происходит накопление метформина, что повышает риск развития лактоацидоза; пациенты и/или ухаживающие за ними лица должны быть осведомлены о риске лактоацидоза. Мониторинг функции почек: рСКФ, клиренс креатинина следует оценивать до начала терапии и регулярно, не реже 1 раза в год, на фоне приема препарата; при возникновении состояний, повышающих вероятность ухудшения функции почек прием препарата следует временно прекратить. Если подозревается развитие реакции гиперчувствительности, необходимо прекратить прием препарата Велметия®, оценить другие возможные причины развития НР и назначить другую гипогликемическую терапию. В случае подозрения на буллезный пемфигид необходимо прекратить прием препарата Велметия®. Применение препарата Велметия® следует прекратить во время проведения хирургического вмешательства под общей, спинальной или эпидуральной анестезией, а также до или во время исследования, сопровождающегося введением йодсодержащих контрастных препаратов; терапия может быть возобновлена не ранее, чем через 48 ч после операции или исследования при условии, что почечная функция была повторно оценена и признана стабильной. При развитии ацидоза любой этиологии следует немедленно отменить прием препарата Велметия® и принять другие соответствующие корректирующие меры. **Побочные эффекты.** Сообщалось о серьезных нежелательных реакциях (НР), включавших панкреатит и реакции гиперчувствительности. НР, зарегистрированные в клинических исследованиях монопрепаратов ситаглиптина и метформина, а также в пострегистрационном периоде применения препарата Велметия®: часто – гипогликемия, тошнота, рвота, метеоризм; нечасто – сонливость, диарея, запор, боль в верхней части живота, зуд; редко – тромбоцитопения; частота не установлена – реакции гиперчувствительности, в том числе анафилаксия, интерстициальное заболевание легких, острый панкреатит, фатальный и нефатальный геморрагический и некротический панкреатит, ангионевротический отек, сыпь, крапивница, кожный васкулит, экфолиативные заболевания кожи, включая синдром Стивенса-Джонсона, буллезный пемфигид, артралгия, миалгия, боль в конечностях, боль в спине, артропатия, нарушение функции почек, острая почечная недостаточность. Некоторые НР наблюдались более часто в исследованиях с комбинированным приемом метформина и ситаглиптина с другими сахароснижающими препаратами, нежели в исследованиях монотерапии ситаглиптин и метформин. Они включали гипогликемию (частота: очень часто в комбинации с производными сульфонилмочевины и инсулином), запор (часто при применении в дозе 100 мг 1р/сут в сравнении с плацебо сообщалось о таких НР, как головная боль, гипогликемия, запор и головокружение. В клинических и пострегистрационных исследованиях метформина очень часто сообщалось о симптомах со стороны ЖКТ, таких как тошнота, рвота, диарея, боль в животе и потеря аппетита, чаще всего возникающих в начале терапии и в большинстве случаев спонтанно разрешающихся. Дополнительные НР, связанные с метформин, включают металлический привкус во рту (часто); лактоацидоз, нарушения функции печени, гепатит, крапивница, зретиума и зуд (очень редко). Уменьшение абсорбции витамина В12, связанное с длительным применением метформина, в свою очередь в очень редких случаях может приводить к клинически значимому дефициту витамина В12. Показания к применению. Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет и старше. В монотерапии в качестве стартовой терапии у пациентов с СД2 для улучшения гликемического контроля при неэффективности диетотерапии и соблюдения режима физических нагрузок; в качестве дополнения к диете и режиму физических нагрузок для улучшения гликемического контроля у пациентов с СД2, не достигших адекватного контроля на фоне монотерапии метформин или ситаглиптин, либо у пациентов, ранее получавших комбинированную терапию этими двумя препаратами. В комбинированной терапии для улучшения гликемического контроля в дополнение к диетотерапии и физическим нагрузкам: с производным сульфонилмочевины у пациентов, ранее получавших терапию производными сульфонилмочевины и метформин без достижения адекватного гликемического контроля; с тиазолидиндионом у пациентов, ранее получавших терапию тиазолидиндионом и метформин без достижения адекватного гликемического контроля; с инсулином у пациентов, ранее получавших терапию стабильными дозами инсулина и метформина без достижения адекватного гликемического контроля. **Способ применения и дозы.** Принимают внутрь. Режим дозирования препарата Велметия® должен подбираться индивидуально, исходя из текущей терапии, эффективности и переносимости, но не превышая максимальную рекомендуемую суточную дозу ситаглиптина 100 мг и метформина 2000 мг. Препарат Велметия® следует принимать 2 р/сут во время еды, целиком, не разжевывая с постепенным увеличением дозы метформина при необходимости с целью минимизации возможных НР со стороны желудочно-кишечного тракта характерных для метформина. Рекомендуемая начальная доза препарата Велметия® для пациентов, не достигших адекватного контроля на фоне монотерапии максимальной переносимой дозой метформина, должна обеспечить рекомендуемую терапевтическую суточную дозу ситаглиптина 100 мг, т.е. по 50 мг ситаглиптина 2 р/сут плюс текущая доза метформина. При переходе от комбинированной терапии метформин и ситаглиптин в виде монопрепаратов доза препарата Велметия® должна соответствовать принимаемым дозам монопрепаратов метформина и ситаглиптина. **Условия хранения:** хранить при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 2 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке. Условия отпуска: отпускают по рецепту.

РЕКЛАМА

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

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Велметия® ЛП-004547.

Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Велметия® ЛП-004547.

Дата последнего утверждения/пересмотра: 13.12.2023. Информация для специалистов здравоохранения.

# Инвокана® канаглифлозин



## Инвокана® – иНГЛТ-2 с дополнительным ингибированием НГЛТ-1

НГЛТ-1

НГЛТ-2

**Единственный иНГЛТ-2,  
снижающий риск  
нефатального инсульта  
и нефатального  
инфаркта миокарда\***



Более эффективное  
снижение гликемии  
и веса<sup>1</sup>

Дополнительная защита:

- Почек
- Печени

Две дозировки – два шага  
титрации – для максимального  
эффекта в классе иНГЛТ-2

Реклама

<sup>1</sup> В составе комбинированной точки MACE

<sup>\*\*</sup> Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. Данная версия инструкции действительна с 12.01.2023 (CCDS 17.0)

иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа,  
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации,

САД – систолическое артериальное давление, ХБП – хроническая болезнь почек.

<sup>1</sup> В классе иНГЛТ-2 по данным метаанализа Pinto LC et al. Arch Endocrinol Metab. 2022;66(1):68-76.

**Владелец регистрационного удостоверения/  
организация, принимающая претензии потребителей:**

ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614,  
г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2.

**Контактные телефоны:** тел.: +7 (495) 755-83-57, факс: +7 (495) 755-83-58

**Инструкция по медицинскому применению  
лекарственного препарата Инвокана®\*\*  
Ссылка на Государственный реестр  
лекарственных средств:**



RU-INV-00424

**MERCK**



# Роль времени в целевом диапазоне в комплексной оценке гликемического контроля

В Международном консенсусе по времени в целевом диапазоне и в клинических рекомендациях по СД снижение варибельности и оптимизация времени в целевом диапазоне являются ключевыми аспектами эффективности управления диабетом у пациентов с СД1 и СД2<sup>1,2</sup>.



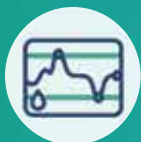
Большой процент времени в целевом диапазоне был ассоциирован со снижением рисков развития серьезных сердечно-сосудистых событий на 31 % по сравнению с меньшим процентом времени в целевом диапазоне у пациентов с СД2<sup>3</sup>.

Каждое снижение показателя времени в целевом диапазоне на 10 % ассоциировалось со следующим риском<sup>#</sup>:

У пациентов с СД1

У пациентов с СД2 и ХБП

У пациентов с СД2



Достижение  $HbA1c < 7\%$ <sup>7,8,9</sup>, времени в целевом диапазоне  $> 70\%$ <sup>7-11</sup> и коэффициента вариации  $\leq 36\%$ <sup>7-11</sup> помогает улучшить исходы пациентов<sup>4-7,12</sup>.

ДИ — доверительный интервал, ОР — относительный риск, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, СД1 — сахарный диабет 1-го типа, СД2 — сахарный диабет 2-го типа, сОР — снижение относительного риска, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХБП — хроническая болезнь почек, HbA1c — гликированный гемоглобин (A1c), ИМТ — индекс массы тела, DCCT — the Diabetes Control and Complications Trial (исследование по контролю диабета и его осложнений), ETDRS — Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (исследование раннего лечения диабетической ретинопатии), MACE — major adverse cardiovascular events (серьезные нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы), TIR — time in range (время в целевом диапазоне).

1. Monnier L, Colette C. Diabetes & Metabolism. 2018; 44: 313–319. 2. Дедов И. И., Шестаков М. В., Майоров А. Ю. (ред). Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 10-й выпуск (дополненный). М., 2021. 3. Bergenstal R, et al. Presentation was presented at the 80th scientific sessions of the American Diabetes Association, 12–16 June 2020. 21-LB. 4. Beck R, W, et al. Diabetes Care. 2019; 42: 400–405. 5. Mayeda L, et al. BMJ Open Diab Res Care. 2020; 8:e000991. 6. Lu J, et al. Diabetes Care. 2021; 44(2): 549–555. 7. ADA. Diabetes Care. 2020; 43 (Suppl 1). 8. Danne T, et al. Diabetes Care. 2017; 40: 1631–40. 9. Monnier L, et al. Diabetes Metab. 2018; 44: 97–100. 10. Battelino T, et al. Diabetes Care. 2019; 42: 1593–1603. 11. Rayman G. Br J Diabetes. 2016; 16(Suppl 1): S3–S6. 12. Runge A. S, et al. Clin Diabetes. 2018; 36: 112–119.

\*  $> 70\%$  vs  $\leq 50\%$ . Ретроспективное исследование с использованием результатов исследования DEVOTE при участии 5644 пациентов с СД2 с восьмичасовым гликемическим профилем. Отдельные значения TIR рассчитывали как долю восьмичасового гликемического профиля, находящуюся в пределах целевого диапазона (расчетный TIR). Для определения связи между расчетным TIR и временем до возникновения первого MACE, тяжелого гипогликемического эпизода и микрососудистого явления (ретинопатия и ХБП) использовали модель Кокса. Отношение рисков рассчитывали для пациентов с показателем TIR на уровне  $> 70\%$  vs TIR  $\leq 70\%$ , а также с показателем TIR на уровне  $> 70\%$  и TIR  $> 50\%$ , но  $\leq 70\%$  vs TIR  $\leq 50\%$ . При корректировании результатов анализом относительно характеристик на исходном уровне отношения рисков оказались сопоставимыми.

\*\* Отдельный ретроспективный анализ с использованием набора данных исследования DCCT для оценки связи показателя TIR в диапазоне 70–180 мг/дл (3,9–10 ммоль/л) с развитием или прогрессированием ретинопатии и микроальбуминурии с целью валидации TIR в качестве показателя. Критериям исхода в виде ретинопатии соответствовал 271 пациент из общей выборки в количестве 1 440 участников (19 %), а критериям исхода в виде микроальбуминурии соответствовали 116 пациентов из общей выборки в количестве 1 283 (9 %). Среднее значение TIR в семиточечных профилях в выборке из 1 440 пациентов составило  $41 \pm 16\%$ .

\*\*\* На основе дискретных моделей пропорциональной регрессии рисков Кокса с применением время-зависимой версии показателя гликемического профиля, стратифицированного по уровню ретинопатии в исследовании ETDRS на исходном уровне и скорректированного с учетом экспозиции глюкозы до проведения исследования DCCT, характеризуемой предшествующей продолжительностью диабета, отдельно для основной и дополнительной когорты;  $p < 0,001$ .

\*\*\*\* Скорректировано с учетом возраста, пола и расы.

\*\*\*\*\* На основе ограниченного кубического сплайна, встроенного в зависимость от времени модель Кокса. Скорректировано с учетом возраста, пола, наличия привычки курения, продолжительности диабета, ИМТ, систолического артериального давления, уровня триглицеридов, холестерина ЛПВП и холестерина ЛПНП, наличия в анамнезе онкологических заболеваний и ССЗ, а также применения гипотензивных препаратов, аспирина и статинов.



Эффективная фармакотерапия. 2024.  
Том 20. № 29.  
Эндокринология

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»  
127422, Москва, ул. Тимирязевская,  
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34  
www.medforum-agency.ru

**Научный редактор направления  
«Эндокринология»**  
А.М. МКРТУМЯН, профессор, д.м.н.

**Руководитель проекта  
«Эндокринология»**  
Г. МАНУКЯН  
(g.manukyan@medforum-agency.ru)

## Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),  
*член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), *д.м.н. (Москва)*  
Ф.Т. АГЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
И.Б. БЕЛЯЕВА, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*  
Д.С. БОРДИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Н.М. ВОРОБЬЕВА, *д.м.н. (Москва)*  
О.В. ВОРОБЬЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
М.А. ГОМБЕРГ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
В.А. ГОРБУНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
А.В. ГОРЕЛОВ, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
Н.А. ДАЙХЕС, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
Л.В. ДЕМИДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
А.А. ЗАЙЦЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
В.В. ЗАХАРОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
И.Н. ЗАХАРОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Д.Е. КАРАТЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
А.В. КАРАУЛОВ, *академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
Ю.А. КАРПОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Е.П. КАРПОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
О.В. КНЯЗЕВ, *д.м.н. (Москва)*  
В.В. КОВАЛЬЧУК, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
И.М. КОРСУНСКАЯ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
И.В. КУЗНЕЦОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
О.М. ЛЕСНЯК, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*  
И.А. ЛОСКУТОВ, *д.м.н. (Москва)*  
Л.В. ЛУСС, *академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
Д.Ю. МАЙЧУК, *д.м.н. (Москва)*  
А.Б. МАЛАХОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, *член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
О.Н. МИНУШКИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
А.М. МКРТУМЯН, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Н.М. НЕНАШЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
К.В. ОРЛОВА, *к.м.н. (Москва)*  
Н.А. ПЕТУНИНА, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*

Effective Pharmacotherapy. 2024.  
Volume 20. Issue 29.  
Endocrinology

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency  
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation  
Phone: 7-495-2340734  
www.medforum-agency.ru

**Scientific Editor  
for 'Endocrinology'**  
А.М. МКРТУМЯН, Prof., MD, PhD

**Advertising Manager  
'Endocrinology'**  
G. MANUKYAN  
(g.manukyan@medforum-agency.ru)

## Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),  
*Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), *MD, PhD (Moscow)*  
Fail T. AGEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Irina B. BELYAYEVA, *Prof., MD, PhD (St. Petersburg)*  
Dmitry S. BORDIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Natalya M. VOROBYOVA, *MD, PhD (Moscow)*  
Olga V. VOROBYOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Mikhail A. GOMBERG, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Vera A. GORBUNOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Aleksandr V. GORELOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Nikolay A. DAIKHES, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Lev V. DEMIDOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Andrey A. ZAYTSEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Vladimir V. ZAKHAROV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Irina N. ZAKHAROVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Dmitry Ye. KARATEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Aleksandr V. KARAULOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Yury A. KARPOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Yelena P. KARPOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Oleg V. KNYAZEV, *MD, PhD (Moscow)*  
Vitaly V. KOVALCHUK, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Irina M. KORSUNSKAYA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Grigory G. KRIVOBORODOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Irina V. KUZNETSOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Olga M. LESNYAK, *Prof. MD, PhD (St. Petersburg)*  
Igor A. LOSKUTOV, *MD, PhD (Moscow)*  
Lyudmila V. LUSS, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Dmitry Yu. MAYCHUK, *MD, PhD (Moscow)*  
Aleksandr B. MALAKHOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Sergey Yu. MARTSEVICH, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Oleg N. MINUSHKIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Ashot M. MKRTUMYAN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
David V. NEBIERIDZE, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Natalya M. NENASHEVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Olga Sh. OYNOTKINOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Kristina V. ORLOVA, *PhD (Moscow)*  
Nina A. PETUNINA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*

## Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)  
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.М. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)  
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
Н.С. ТАТАУРЩИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

## Редакционный совет

### Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН, К.Р. БАХТИЯРОВ,  
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,  
С.А. ЛЕВАКОВ, Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА,  
Т.В. ОВСЯННИКОВА, С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА,  
В.Н. СЕРОВ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

### Аллергология и иммунология

Т.У. АРИПОВА, О.И. ЛЕТЯЕВА, Н.Б. МИГАЧЕВА, И.В. НЕСТЕРОВА,  
Н.С. ТАТАУРЩИКОВА, И.А. ТУЗАНКИНА, М.С. ШОГЕНОВА

### Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,  
И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ,  
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,  
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ,  
В.А. МАКСИМОВ, Ф. Ди МАРИО

### Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,  
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,  
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,  
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,  
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

### Кардиология и ангиология

Г.Е. РОЙТБЕРГ, С.Т. МАЦКЕПЛИШВИЛИ, М.Н. МАМЕДОВ,  
А.В. ПОГОЖЕВА (заместители главного научного редактора),  
С.А. ДЕРБЕНЕВА (ответственный секретарь),  
Э.З. ОГЛЫ АЛЕКПЕРОВ, Б.Г. АЛЕКЯН, С.А. БОЙЦОВ,  
Г.А. БАРЫШНИКОВА, Ю.И. БУЗИАШВИЛИ,  
М.Г. БУБНОВА, Ю.А. ВАСЮК, Я.Л. ГАБИНСКИЙ, М.Г. ГЛЕЗЕР,  
Ю.И. ГРИНШТЕЙН, М.В. ЖУРАВЛЕВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,  
Л.С. КОКОВ, И.А. КОМИССАРЕНКО, В.В. КУХАРЧУК,  
В.Н. ЛАРИНА, А.Н. ЛИЩУК, Ю.М. ЛОПАТИН, О.М. МАСЛОВА,  
Д.Б. НИКИТЮК, Н.Х. ОЛИМОВ, О.Д. ОСТРОУМОВА,  
А.Ш. РЕВИШВИЛИ, Т.З. СЕЙСЕМБЕКОВ,  
В.В. СКИБИЦКИЙ, Е.В. ШЛЯХТО, М.Ю. ЩЕРБАКОВА  
(сердечно-сосудистая хирургия, диетология, нутрициология)

### Неврология и психиатрия

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,  
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,  
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,  
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,  
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,  
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,  
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,  
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

### Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,  
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,  
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

## Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
Natalya S. TATAURSHCHIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

## Editorial Council

### Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN, K.R. BAKHTIYAROV,  
V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA,  
S.A. LEVAKOV, L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,  
T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA,  
V.N. SEROV, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

### Allergology and Immunology

T.U. ARIPOVA, O.I. LETYAEVA, N.B. MIGACHEVA, I.V. NESTEROVA,  
N.S. TATAURSHCHIKOVA, I.A. TUZANKINA, M.S. SHOGENOVA

### Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,  
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,  
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,  
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA,  
V.A. MAKSIMOV, F. Di MARIO

### Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,  
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,  
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,  
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHEBNIKOVA,  
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

### Cardiology and Angiology

G.Ye. ROITBERG, S.T. MATSKEPLISHVILI, M.N. MAMMADOV,  
A.V. POGOZHEVA (Deputy Chief Scientific Editor),  
S.A. DERBENEVA (Responsible Secretary),  
E.Z. ALEKPEROV, B.G. ALEKYAN, S.A. BOYTISOV,  
G.A. BARYSHNIKOVA, Yu.I. BUZIASHVILI,  
M.G. BUBNOVA, Yu.A. VASYUK, Ya.L. GABINSKY, M.G. GLEZER,  
Yu.I. GRINSHTEIN, M.V. ZHURAVLEVA, Zh.D. KOBALAVA,  
L.S. KOKOV, I.A. KOMISSARENKO, V.V. KUKHARCHUK,  
V.N. LARINA, A.N. LISHCHUK, Yu.M. LOPATIN, O.M. MASLOVA,  
D.B. NIKITYUK, N.Kh. OLIMOV, O.D. OSTROUMOVA,  
A.S. REVISHVILI, T.Z. SEISEMBEKOV,  
V.V. SKIBITSKY, Ye.V. SHLYAKHTO, M. Yu. SHCHERBAKOVA  
(cardiovascular surgery, dietetics, nutritionology)

### Neurology and Psychiatry

Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,  
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,  
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,  
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,  
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,  
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,  
I.A. STROKOV, G.R. TABEYEV, N.A. SHAMALOV,  
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

### Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,  
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZANNOV,  
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

### **Онкология, гематология и радиология**

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, М.Б. БЫЧКОВ,  
С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН, А.А. МЕЩЕРЯКОВ,  
И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ, А.Г. ТУРКИНА

### **Офтальмология**

Д.Г. АРСЮТОВ, Т.Г. КАМЕНСКИХ, М.А. КОВАЛЕВСКАЯ,  
Н.И. КУРЫШЕВА, А.В. МАЛЫШЕВ, А.В. МЯГКОВ,  
М.А. ФРОЛОВ, А.Ж. ФУРСОВА

### **Педиатрия**

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,  
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

### **Пульмонология и оториноларингология**

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,  
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ, О.И. СИМОНОВА

### **Ревматология, травматология и ортопедия**

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,  
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,  
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,  
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,  
Н.В. ЯРЫГИН

### **Урология и нефрология**

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКОВ,  
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,  
Е.М. ШИЛОВ

### **Эндокринология**

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,  
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,  
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,  
М.В. ШЕСТАКОВА

### **Эпидемиология и инфекции**

Н.Н. БРИКО, Г.Х. ВИКУЛОВ, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,  
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,  
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО

## Редакция

**Шеф-редактор** Т. ЧЕМЕРИС

**Выпускающие редакторы** Н. РАМОС, Н. ФРОЛОВА, С. ЧЕЧИЛОВА

**Журналисты** А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

**Корректор** Е. ПЕРВУШИНА

**Дизайнеры** Т. АФОНЬКИН, А. ВИТАЛЬЕВА, Н. НИКАШИН

### **Oncology, Hematology and Radiology**

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, M.B. BYCHKOV,  
S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN, A.A. MESHCHERYAKOV,  
I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV, A.G. TURKINA

### **Ophthalmology**

D.G. ARSYUTOV, T.G. KAMENSKYKH, M.A. KOVALEVSKAYA,  
N.I. KURYSHEVA, A.V. MALYSHEV, A.V. MYAGKOV,  
M.A. FROLOV, A.Zh. FURSOVA

### **Pediatrics**

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,  
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

### **Pulmonology and Otorhinolaryngology**

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,  
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH, O.I. SIMONOVA

### **Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics**

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,  
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,  
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,  
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,  
N.V. YARYGIN

### **Urology and Nephrology**

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,  
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,  
Ye.M. SHILOV

### **Endocrinology**

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,  
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,  
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,  
M.V. SHESTAKOVA

### **Epidemiology and Infections**

N.N. BRIKO, G.Kh. VIKULOV, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,  
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,  
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO

## Editorial Staff

**Editor-in-Chief** T. CHEMERIS

**Commissioning Editors** N. RAMOS, N. FROLOVA, S. CHEHILOVA

**Journalists** A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

**Corrector** Ye. PERVUSHINA

**Art Designers** T. AFONKIN, A. VITALYEVA, N. NIKASHIN

Тираж 23 500 экз. Выходит 7 раз в год.  
Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.  
Бесплатная подписка на электронную версию журнала  
на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация размещена на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Print run of 23 500 copies. Published 7 times a year.  
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.  
Free subscription to the journal electronic version  
on the website [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials. Any reproduction of materials and their fragments is possible only with the written permission of the journal. The Editorials' opinion may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted with the instructions for authors and the public copyright agreement. The information is available on the website [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.



# Содержание

## Клинические исследования

Е.И. ДУБРОВИНА, И.В. ГАЙДУК, А.М. МКРТУМЯН,  
А.М. ПАНИН, М.С. ШЕРЕМЕТА, А.А. ТРУХИН  
Современные подходы к диагностике патологии слюнных желез  
после терапии радиоактивным йодом при комбинированном  
лечении заболеваний щитовидной железы 8

А.Р. ВОЛКОВА, Ю.Ш. ХАЛИМОВ, О.Д. ДЫГУН,  
Г.Г. АЛЛАМОВА  
Гипотиреоз у пациентов с терминальной стадией хронической  
болезни почек на программном гемодиализе: возможности  
своевременной заместительной терапии левотироксином 18

## Клиническая практика

В.Н. СЕРЕБРЕННИКОВ, А.И. ПАВЛОВ, А.А. ПРОХОРЧИК,  
В.И. БАКСШЕЕВ, А.Г. КАРАКОЗОВ, А.И. МОЛОДОВА  
Сахарный диабет как симптом феохромоцитомы:  
клиническое наблюдение 24

Х.С. АСТАМИРОВА, Э.А. БАБАЕВА, Т.С. ИВАНЕНКО,  
Л.В. КАНЧЕРОВА, Е.А. МАТУШКИНА, Н.П. НИКОЛАЕВА,  
В.А. ПАРШИНА, О.Ю. ПРЕСНЯКОВА, А.К. РОГАЛЕВА,  
Е.Ю. СМИРНОВА, М.А. СТАРЦЕВА, М.К. ТОРОСЯН,  
П.А. УЙБО, Л.М. ФИЛИПОВА, Н.И. ХОЛМСКАЯ,  
А.А. ЧВЕРТКИНА, Е.П. ЧИСТЯКОВА, И.Г. ЮРИКОВА  
Интенсификация инсулинотерапии: персонализация  
против клинической инерции в реальной практике 30

## Лекции для врачей

О.Д. РЫМАР, Т.М. НИКИТЕНКО, А.К. ОВСЯННИКОВА  
От исследований TECOS и ODYSSEE, систематического  
обзора и метаанализа к персонализированной терапии:  
эффективность и безопасность ситаглиптина 36

## Медицинский форум

Иновации в управлении сахарным диабетом 2 типа:  
сочетание технического прогресса  
и персонализированного подхода 44

# Contents

## Clinical Studies

E.I. DUBROVINA, I.V. GAIDUK, A.M. MKRTUMYAN,  
A.M. PANIN, M.S. SHEREMETA, A.A. TRUKHIN  
Current Approaches to the Diagnosis of Salivary Gland Pathology  
After Radioactive Iodine Therapy in the Combined Treatment  
of Thyroid Diseases

A.R. VOLKOVA, Yu.Sh. KHALIMOV, O.D. DYGUN,  
G.G. ALLAMOVA  
Hypothyroidism in Patients with End-Stage Chronic Kidney  
Disease on Program Hemodialysis: the Possibilities of Timely  
Replacement Therapy with Levothyroxine

## Clinical Practice

V.N. SEREBRENNIKOV, A.I. PAVLOV, A.A. PROKHORCHIK,  
V.I. BAKSHEYEV, A.G. KARAKOZOV, A.I. MOLODOVA  
Diabetes Mellitus As a Symptom of Pheochromocytoma:  
Clinical Observation

Kh.S. ASTAMIROVA, E.A. BABAYEVA, T.S. IVANENKO,  
L.V. KANCHEROVA, Ye.A. MATUSHKINA, N.P. NIKOLAYEVA,  
V.A. PARSHINA, O.Yu. PRESNYAKOVA, A.K. ROGALEVA,  
Ye.Yu. SMIRNOVA, M.A. STARTSEVA, M.K. TOROSYAN,  
P.A. UYBO, L.M. FILIPPOVA, N.I. KHOLMSKAYA,  
A.A. CHVERTKINA, Ye.P. CHISTYAKOVA, I.G. YURIKOVA  
Intensification of Insulin Therapy: Personalization Versus Clinical  
Inertia in Real Practice

## Clinical Lectures

O.D. RYMAR, T.M. NIKITENKO, A.K. OVSYANNIKOVA  
From TECOS and ODYSSEE Studies, Systematic Review  
and Meta-Analysis to Personalized Therapy: Efficacy and Safety  
of Sitagliptin

## Medical Forum

Innovations in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus:  
a Combination of Technological Progress and a Personalized  
Approach



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



# XIV

## Межрегиональная конференция

# АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

18-19 декабря

2024

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



<sup>1</sup> Российский университет медицины

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии

## Современные подходы к диагностике патологии слюнных желез после терапии радиоактивным йодом при комбинированном лечении заболеваний щитовидной железы

Е.И. Дубровина<sup>1</sup>, И.В. Гайдук, к.м.н.<sup>1</sup>, А.М. Мкртумян, д.м.н., проф.<sup>1</sup>, А.М. Панин, д.м.н., проф.<sup>1</sup>, М.С. Шеремета, к.м.н.<sup>2</sup>, А.А. Трухин, к.т.н.<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Елена Игоревна Дубровина, alena.igorevna.vasilyeva@gmail.com

Для цитирования: Дубровина Е.И., Гайдук И.В., Мкртумян А.М. и др. Современные подходы к диагностике патологии слюнных желез после терапии радиоактивным йодом при комбинированном лечении заболеваний щитовидной железы. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (29): 8–16.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-29-8-16

*Рассмотрены структурно-функциональные повреждения слюнных желез и современные подходы к диагностике сиаладенопатии после радиойодтерапии у пациентов с заболеваниями щитовидной железы. Осложнения возникают из-за способности паренхиматозных и протоковых клеток слюнных желез накапливать натрия йодид. Патологические изменения слюнных желез отмечаются у пациентов разных возрастных групп, преимущественно женского пола. При этом они могут быть довольно выраженными. Применение в позднем постлучевом периоде нескольких методов обследования позволяет обнаружить различные сочетания повреждений – от снижения функциональных резервов до полного отключения слюнной железы, не всегда обратимого. Гипотиреоз увеличивает вероятность возникновения сиаладенита. На сегодняшний день данная проблема не теряет актуальности в связи с ростом числа онкологических заболеваний щитовидной железы, а также в связи с разнообразием клинических признаков радиойод-ассоциированного сиаладенита, что требует разработки алгоритма ведения таких пациентов.*

**Ключевые слова:** слюнные железы, щитовидная железа, натрия йодид, папиллярная карцинома, сиаладенит, гипотиреоз

### Введение

На дифференцированный рак щитовидной железы (ДРЩЖ) приходится более 95% всех видов рака щитовидной железы. Данная патология берет начало из фолликулярных клеток ЩЖ.

Первым этапом лечения ДРЩЖ является хирургическое вмешательство, после которого может следовать радиойодтерапия (РЙТ).

При ДРЩЖ послеоперационная терапия радиоактивным йодом осуществляется в соответствии со стратификацией риска рецидива, который может быть низким, промежуточным и высоким [1]. Решение о послеоперационной РЙТ принимается на основании исходных прогностических показателей смертности и рецидива заболевания, в частности на основании хирургического и патологоанатомического заключений, а также на основании уровня тиреоглобулина (ТГ) в сыворотке крови и результатов ультразвукового исследования (УЗИ) шеи, полученных через несколько месяцев после операции [2].

Воздействие натрия йодида (I-131) на слюнные железы (СЖ) рассматривается как пусковой механизм развития дисфункции и хронического воспалительного процесса. Ткани слюнных желез способны захватывать примерно 2% введенного I-131. Максимальная концентрация натрия йодида в СЖ фиксируется через два – четыре часа после введения радиофармацевтического лекарственного препарата (РФЛП) [3]. На концентрацию в тканях СЖ и период полувыведения I-131 не влияют стадия ДРЩЖ, масса слюнных желез и уровень тиреотропного гормона (ТТГ) [4]. При этом отмечаются гендерные различия. Так, максимальная концентрация вещества у женщин выше, чем у мужчин, –  $15,1 \pm 7,3$  против  $11,3 \pm 5,9\%$ /кг [5]. Околоушные слюнные железы (ОУСЖ) поражаются чаще поднижнечелюстных слюнных желез (ПНЧСЖ) [6, 7]. Большую восприимчивость ОУСЖ к I-131 связывают с серьезным характером секрета и отсутствием протективных свойств муцина [8], а также с более низкой скоростью слюноотделения. Известно, что ПНЧСЖ выделяют 69% слюны от общего суточного объема, а накопление I-131 обратно пропорционально скорости слюноотделения [9].





Суммарная активность I-131 всех проведенных РЙТ остается основным предиктором развития как острого, так и хронического сиаладенита [10, 11].

После частичной или полной тиреоидэктомии с первого дня послеоперационного периода назначается заместительная гормональная терапия. При раннем ее старте удается избежать развития классической симптоматики гипотиреоза и его осложнений [12, 13]. Доза препарата для заместительной гормональной терапии зависит от исходных показателей ТТГ и тиреоидных гормонов.

Согласно анализу литературы, у пациентов, получавших рекомбинантный человеческий тиреотропный гормон (рчТТГ) при подготовке к РЙТ, побочные эффекты со стороны СЖ развивались реже, чем у тех, у кого прием тиреоидных гормонов был отменен. Введение рчТТГ позволяло снизить отек, в том числе слюнных желез, улучшить секрецию слюны и снизить лучевую нагрузку [14]. Установлено также, что в отсутствие предшествующей РЙТ возникновение воспалительных и реактивно-дистрофических процессов в СЖ ассоциировано с различными заболеваниями ЩЖ, в частности с гипо- и гипертиреозом [15–18]. Клинически выраженный гипотиреоз, субклинический гипотиреоз, узловые образования, узловой зоб, субтотальная резекция ЩЖ, аутоиммунный тиреоидит на фоне гормональной заместительной терапии рассматриваются в качестве фоновых заболеваний, приводящих к патологии СЖ.

У пациентов как с гипотиреозом, так и с гипертиреозом наблюдаются дистрофические изменения слюнных желез по типу интерстициального сиаладеноза [15]. Гипо- и гипертиреоз признаны патогенетическими факторами выраженных нарушений секреторной активности слюнных желез [18].

Таким образом, постлучевая сиалопатия является одним из частых осложнений РЙТ. Для обозначения данного состояния используются термины «хронический сиаладенит», «осложнение РЙТ» и «постлучевой сиаладенит». Патогенез и разнообразие постлучевых повреждений РЙТ остаются малоизученными. В отечественной классификации заболеваний СЖ не определено место данного вида сиаладенита/сиаладеноза. Кроме того, не разработаны четкий алгоритм ранней диагностики и протокол ведения пациентов с радиоiod-ассоциированным поражением слюнных желез.

### Цель исследования

Целью настоящего исследования стали оценка структурно-функционального состояния слюнных желез и прогнозирование риска развития радиоiod-ассоциированного сиаладенита у пациентов, получавших комбинированное лечение заболеваний щитовидной железы с использованием натрия йодида.

### Материал и методы

На базе городской клинической больницы им. С.П. Боткина проведены анкетирование и осмотр 25 пациентов, из них 21 женщина и четыре мужчины, в возрасте от 25 до 76 лет по поводу папиллярной карциномы ЩЖ через 72 часа после РЙТ в дозе 2,0–4,0 ГБк натрия йодида с признаками раннего (острого) сиаладенита.

На базе Клинического центра стоматологии Российского университета медицины на кафедре хирургической стоматологии обследованы 45 пациентов по поводу папиллярной карциномы ЩЖ (43 пациента) и диффузного токсического зоба (два пациента) после РЙТ от одного до пяти курсов (табл. 1) с разовой дозой от 0,6 до 7,5 ГБк (табл. 2). Возраст пациентов варьировался от 18 до 80 лет (табл. 3). Из 45 больных было 40 женщин и пять мужчин. Пациенты обследовались при обращении по поводу жалоб со стороны СЖ. Обследование включало сбор анамнеза, оценку жалоб, анализ медицинской документации, и на его основании делали вывод о характере проводимого эндокринологического лечения, течении постлучевого периода, возникших осложнениях и побочных эффектах, общесоматическом состоянии и особенностях гормональной заместительной терапии. Проводился также физикальный осмотр СЖ с определением степени их увеличения, болезненности, наличия/отсутствия уплотнений, характера выделяемой слюны.

Структурное и функциональное состояние больших СЖ оценивали с помощью частных и специальных методов:

- смешанной и протоковой сиалометрии с использованием капсулы Лешле – Ющенко – Красногорского;
- сиалографии с использованием контрастного вещества Омнипак 350 мг йода/мл после консультации эндокринолога;
- УЗИ слюнных желез;
- сиалосцинтиграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетатом.

Таблица 1. Распределение пациентов в зависимости от количества проведенных курсов радиойодтерапии

Количество курсов	Количество пациентов, абс.
Один	38
Два	5
Три	1
Пять	1

Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от разовой введенной дозы при проведении курса радиойодтерапии

Разовая доза, ГБк	Количество пациентов, абс. (%)
От 0,6 до 2,9	3 (6,7)
От 3,0 до 5,4	34 (75,6)
От 5,5 до 7,7	8 (17,7)

Таблица 3. Распределение пациентов в зависимости от возраста

Возрастные группы, лет	Количество пациентов, абс. (%)
От 18 до 20	1 (2,2)
От 21 до 30	8 (17,8)
От 31 до 40	9 (20,0)
От 41 до 50	11 (24,4)
От 51 до 60	7 (15,5)
От 61 до 70	8 (17,8)
От 71 до 80	1 (2,2)



Все пациенты после тотальной тиреоидэктомии ( $n = 43$ ) и РИТ получали назначенный эндокринологом левотироксин в дозе 75–150 мкг. Кроме того, им были даны следующие рекомендации:

- ✓ каждые шесть месяцев определение уровня ТТГ, свободного тироксина (св.  $T_4$ ), ТТ и антител к ТТ (АТ-ТТ);
- ✓ один раз в год проведение компьютерной томографии органов грудной клетки с контрастированием для исключения возможных метастатических поражений легких или костей грудной клетки;
- ✓ через месяц после выписки, далее по протоколу РЩЖ ультразвуковое исследование лимфоузлов в области шеи;
- ✓ через три – шесть месяцев после РИТ по показаниям проведение диагностической сцинтиграфии натрия йодидом всего тела.

Согласно клиническому протоколу, через пять-шесть дней после РИТ проводилась диагностическая сцинтиграфия всего тела с введением 100–150 МБк натрия йодида для исключения метастазов в регионарных лимфатических узлах шеи, а также в отдаленных областях. У 100% пациентов на сцинтиграммах определялась физиологическая фиксация индикатора в области кишечника, мочевого пузыря, пищевода, желудка и больших СЖ.

На базе Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии проводили посттерапевтическую сцинтиграфию всего тела, оценивали индекс текущего накопления I-131 через 72 часа после введения. Подготовку пациентов с ДРЩЖ к РИТ осуществляли путем назначения рЧТТГ либо отмены тиреоидных гормонов.

## Результаты

Анкетирование и обследование 25 пациентов с ранним (острым) (в первые 24–72 часа) сиаладенитом после РИТ показало, что повышение и снижение функции СЖ было кратковременным и носило обратимый характер. Нарушение не требовало применения нестероидных противовоспалительных препаратов или глюкокортикостероидов и купировалось самостоятельно, спонтанно в течение нескольких часов или дней. При обследовании через 6–12 месяцев после РИТ у большинства больных отсутствовали субъективные признаки нарушения секреции СЖ.

Посттерапевтическая сцинтиграфия всего тела позволяет оценить степень накопления I-131 в слюнных железах, что потенциально можно использовать для прогнозирования функциональных изменений. Степень накопления I-131 коррелирует с развитием клинической картины транзиторного сиаладенита.

Оценка поглощенных доз как характеристика воздействия излучения на СЖ при проведении РИТ, основанная на динамическом исследовании концентрации натрия йодида в СЖ и экстраполяции данных на удаленные временные точки, ассоциирована с довольно большими погрешностями. Именно поэтому специалисты Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии для оценки дифференциальной характеристики воздействия излучения на СЖ предложили

использовать мощность поглощенной дозы на 72-й час после введения натрия йодида. Индекс накопления I-131 определяется как соотношение количества зарегистрированных  $\gamma$ -частиц в СЖ (окружность диаметром 30 мм) к количеству зарегистрированных  $\gamma$ -частиц во всем теле.

При проведении сцинтиграфии всего тела установлено влияние рЧТТГ на снижение индекса накопления I-131 в ПНЧСЖ.

Предложена количественная шкала оценки степени накопления I-131 в СЖ: до 0,18% – низкое накопление, от 0,18 до 0,3% – среднее, от 0,3% и более – высокое накопление.

В позднем постлучевом периоде первые клинические проявления со стороны слюнных желез чаще фиксировались через 6–12 месяцев после РИТ (55,5%), реже – в период до шести месяцев (20,0%) и от года до двух лет (15,6%), еще реже – более чем через два года (8,9%).

Клинические проявления поздних осложнений РИТ сопровождалась периодическим увеличением (91,1%) одной ( $n = 27$ , 60,0%), двух ( $n = 14$ , 28,9%) или всех больших слюнных желез ( $n = 1$ , 2,2%), болью (40,0%), сухостью в полости рта (24,4%), чувством распирания в области слюнных желез (6,7%), изменением вкуса слюны, при присоединении бактериальной инфекции – выделением гнойного вязкого секрета из протока железы (4,4%).

Определялись различные варианты клинических проявлений дисфункции СЖ: периодическая припухлость ( $n = 12$ , 34,3%), припухлость в сочетании с болью ( $n = 10$ , 28,6%), припухлость в сочетании с сухостью в полости рта и болью ( $n = 6$ , 17,1%), только с сухостью в полости рта ( $n = 4$ , 11,4%). На сухость во рту жаловались 10 (28,6%) пациентов.

Жалобы и клинические проявления чаще (85,0%) возникали в ОУСЖ. На таковые со стороны ПНЧСЖ приходилось 15%. У 53,3% пациентов отмечалось поражение с одной стороны, у 37,8% – с двух сторон, у 8,9% больных одновременно вовлекались околоушные и поднижнечелюстные слюнные железы.

При внешнем осмотре у 35 из 45 обратившихся в Клинический центр стоматологии Российского университета медицины конфигурация лица в основном была сохранной. У четырех больных наблюдалось увеличение одной ОУСЖ, у троих – обеих ОУСЖ. Одна ПНЧСЖ была увеличена у одного пациента, две – у двух.

У 32 больных при визуальном осмотре, массаже и стимуляции выявлено нарушение секреции. В частности, отсутствовало выделение секрета из одной или двух ОУСЖ. У 13 пациентов определялось нормальное слюноотделение.

Результаты, полученные при проведении сиалометрии, в основном соответствовали норме. Так, при смешанной сиалометрии без стимуляции средние значения составили  $3,85 \pm 0,64$  мл, со стимуляцией –  $10,6 \pm 1,08$  мл (по методу М.М. Пожаричко норма без стимуляции – 2,5 мл, со стимуляцией – 7,8 мл за 10 минут), в том числе у пациентов с двумя или одной нефункционирующей ОУСЖ. Изолированная капсульная сиалометрия проводилась из околоушных слюнных желез пациентам



с жалобами на сухость в полости рта ( $n = 11$ ). В десяти случаях выявлена гипосаливация второй степени –  $1,7 \pm 0,21$  мл.

Выполнялось сиалографическое исследование ( $n = 35$ ) только тех желез, на которые жаловались пациенты (припухлость, боль). В основном это были ОУСЖ.

У пяти (14,7%) пациентов сиалографическая картина была близкой к норме, протоки хорошо заполнялись рентгеноконтрастным веществом, имели четкие контуры, не были прерывисты и расширены (рис. 1).

В 16 (45,7%) случаях обнаружены неравномерные расширения различной степени внутрижелезистой части главного выводного протока, а также протоков первого и второго порядка (рис. 2). В двух (5,7%) случаях имело место незначительное сужение протоков на разных уровнях разветвления.

В 12 (34,2%) случаях контрастное вещество во внутрижелезистые протоки не поступило (рис. 3 и 4), главный проток контрастировал частично или полностью не контрастировал (рис. 5). В трех случаях из 12 визуализировалась дополнительная долька околоушной слюнной железы. При этом при контрастировании противоположной железы в 72,7% случаев определялась сохранная структура с незначительным расширением внутрижелезистой части главного протока, в 27,3% – контраст не поступал и в контралатеральную железу, что указывало на отключение обеих желез.

При УЗИ слюнных желез ( $n = 40$ ) отмечена неоднотипная эхокартина с различной степенью вовлечения стромы, паренхимы и протоков. Выраженные диффузные и атрофические изменения в строме железы при однородной паренхиме обычной эхогенности определены у 15 пациентов. Выраженный фиброз стромы с неравномерным расширением протоков, стенозом и стриктурой устья протока выявлен у 12 пациентов. Неоднородность паренхимы железы с зонами сниженной эхогенности обнаружена в шести случаях, с гиперэхогенными включениями – в двух случаях. Выраженное расширение внутрижелезистой части протоков наблюдалось у шести пациентов. Эхопризнаки атрофии (отключения) установлены у двух обследованных, картина, соответствующая норме, без особенностей – у трех.

При сравнении сиалографической и сонографической картин выявлено несоответствие в количестве нефункционирующих (отключенных) желез. Согласно результатам сиалограммы (отсутствие заполнения протоков контрастным веществом), таковых насчитывалось 12 (десять околоушных, две поднижнечелюстные), согласно данным УЗИ – две.

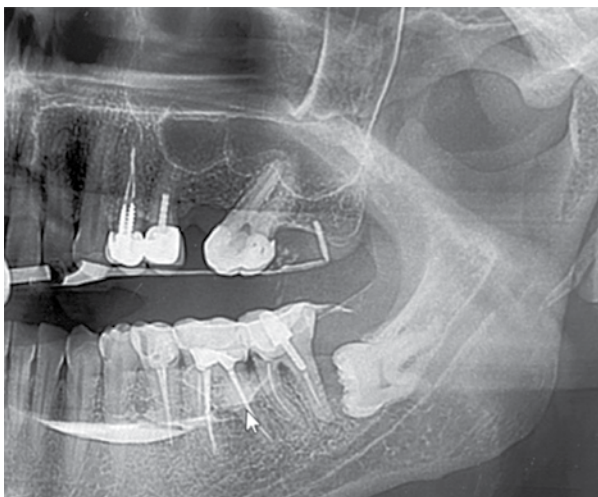
Для уточнения функциональных нарушений всех больших слюнных желез, а также из-за неоднозначных результатов сиалометрии, УЗИ и сиалографии у десяти пациентов проведено скинтиграфическое исследование слюнных желез после внутривенного введения  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетата. Данное исследование позволяет одновременно получить изображение всех слюнных желез и объективно оценить их секреторную активность. Функциональное состояние слюнных желез определяется по степени накопления и падения в них радиоактивности после дачи стимулятора слюноотделения. Метод



*Рис. 1. Сиалограмма правой и левой околоушных слюнных желез пациентки О. 38 лет, суммарная введенная активность I-131 – 9,1 ГБк (равномерное заполнение главного протока и протоков мелкого калибра, протоки не расширены, с четкими контурами (обозначены стрелками), сиалографическая картина близкая к норме, клинические проявления – периодическая припухлость в околоушной и щечной областях слева, выраженный болевой синдром)*



*Рис. 2. Сиалограмма правой околоушной слюнной железы пациентки Б. 46 лет, суммарная введенная активность I-131 – 3,1 ГБк (умеренное расширение главного выводного протока, протоки первого и второго порядка не расширены, с четкими контурами, клинические проявления – периодическая припухлость в околоушной и щечной областях слева)*



*Рис. 3. Сиалограмма левой околоушной слюнной железы пациентки Б. 46 лет, суммарная введенная активность I-131 – 3,1 ГБк (отсутствие контрастного вещества в протоковой системе)*





*Рис. 4. Сиалограмма левой околоушной слюнной железы пациентки П. 21 года, суммарная введенная активность I-131 – 12,8 ГБк (отсутствие контрастного вещества в протоковой системе, клинические проявления – выраженная сухость в полости рта)*



*Рис. 5. Сиалограмма левой поднижнечелюстной слюнной железы пациентки П. 21 года, суммарная введенная активность I-131 – 12,8 ГБк (частично контрастируется только расширение главного выводного протока, во внутрижелезистые протоки контраст не поступил)*

апробирован в диагностике различных заболеваний слюнных желез.

На динамических сцинтиграммах околоушных слюнных желез пониженное накопление РФЛП в двух слюнных железах выявлено у четырех пациентов, в одной – у двух, нормальное накопление – у двух, повышенное накопление – у одного, отсутствие накопления – у одного обследованного. При оценке выделительной функции в шести случаях отсутствовало выделение РФЛП из двух околоушных слюнных желез, в трех случаях выделение РФЛП из двух желез было значительно замед-

ленным. В одном случае выделительная функция была сохранена.

На динамических сцинтиграммах подчелюстных слюнных желез нормальное накопление РФЛП в двух железах обнаружено у шести пациентов, отсутствие накопления в обеих железах – у одного, нормальное накопление в одной железе и сниженное в другой железе – у двух, замедленное накопление в двух железах – у одного обследованного. При оценке выделительной функции нормальное выведение РФЛП из обеих подчелюстных слюнных желез определялось в четырех случаях, замедленное с двух сторон – в четырех, отсутствие выделения – в одном, значительно замедленное выделение из одной и отсутствующее из другой – в одном случае. При анализе гормонального статуса пациентов установлено следующее.

У шести пациентов из 32 уровень ТТГ соответствовал норме – референсный интервал от 0,4–4,0 мЕд/л, у 19 – был повышен, что соответствует гипотиреозу, у семи – понижен, что соответствует гипертиреозу.

Уровень св. Т<sub>4</sub> (референсный интервал от 9,00 до 19,05 пмоль/л) у восьми из десяти обследованных находился в пределах нормы, у двух из них концентрация ТТГ была в пределах нормы, что соответствует эутиреозу, у трех – снижена, что соответствует субклиническому гипертиреозу, у двух – повышена, что расценивается как субклинический гипотиреоз.

Снижение уровня св. Т<sub>4</sub> на фоне нормальных значений ТТГ соответствует гипотиреозу. Повышение уровня св. Т<sub>4</sub> на фоне сниженного уровня ТТГ соответствует гипертиреозу.

Уровень ТГ (референсный интервал менее 55 нг/мл) у 25 пациентов из 29 был в пределах нормы, у четырех – повышен.

Концентрация АТ-ТГ (референсный интервал от 0 до 4,11 Ед/мл) в восьми случаях из 29 была в пределах нормы, в 21 – повышена.

Ниже рассмотрен клинический случай.

Пациентка Б. 46 лет 28 декабря 2023 г. обратилась на кафедру хирургической стоматологии Российского университета медицины с жалобами на периодическую припухлость в щечной и околоушной областях слева во время приема пищи. Впервые наличие припухлости отмечено в сентябре 2023 г. Из анамнеза: папиллярный рак щитовидной железы (Т1bN0M0). Полтора года назад (24 июня 2022 г.) выполнена тиреоидэктомия по поводу папиллярного рака щитовидной железы (Т1bN0M0). При гистологическом исследовании обнаружен узел в нижнем полюсе левой доли щитовидной железы, представлен неинкапсулированной папиллярной карциномой фолликулярного строения с очаговым фиброзом и гиалинозом стромы опухоли. Опухольная эмболия кровеносных сосудов. Опухоль врастает в капсулу доли ЩЖ. Примерно за год и два месяца до обращения к хирургу-стоматологу и через четыре месяца после операции (31 октября 2022 г.) пациентке Б. была введена терапевтическая доза I-131 активностью 3,1 ГБк, после чего в течение двух – четырех дней отмечались выраженные болезненность и отечность в околоушных и поднижнечелюстных областях. Симптомы купировались нестеро-



идными противовоспалительными препаратами. Полное их исчезновение зафиксировано через две недели. Однако через год появилась припухлость в околоушной области слева.

Через 12 месяцев после РИТ эндокринологом-радиологом проведена контрольная сцинтиграфия всего тела с I-131 с целью выявления признаков патологического накопления РФЛП. Отмечена физиологическая фиксация индикатора в правых ОУСЖ и ПНЧСЖ, желудке, кишечнике и мочевом пузыре. В левой ОУСЖ накопление РФЛП не определялось.

Согласно данным посттерапевтической сцинтиграфии, на 72-й час после введения I-131 индекс накопления составил 0,32% (высокое накопление) и 0% (низкое накопление) для правой и левой ОУСЖ соответственно.

Больная получала L-тироксин в дозе 100 мкг/сут. С сентября 2023 г. – в дозе 112 мкг/сут. В динамике уровень ТТГ – 0,70–2,25 (норма – 0,4–4,0) мЕд/л, ТГ – 0,04–0,30 (норма – менее 55) нг/мл, АТ-ТГ – 18,35–49,00 (норма – 0–115) МЕ/мл, св. Т<sub>4</sub> – 13,3 (норма – 10–22) пмоль/л.

При внешнем осмотре: конфигурация лица не изменена, открывание рта свободное. Поднижнечелюстные лимфатические узлы (единичные) увеличены до 0,8 см, подвижные, безболезненные. Слизистая оболочка полости рта бледно-розового цвета, равномерно увлажнена. При массаже и стимуляции из протоков правой ОУСЖ и ПНЧСЖ выделяется прозрачный секрет в умеренном количестве. Из протока левой ОУСЖ секрет не выделяется. При проведении сиалометрии смешанной слюны за 10 минут без стимуляции получен 1,0 мл слюны, со стимуляцией жевательной резинкой – 11,0 мл. При проведении сиалометрии с помощью капсулы Лешле – Ющенко – Красногорского из протока правой ОУСЖ получено 5,5 мл прозрачного чистого секрета. Стимулированную слюну из протока левой ОУСЖ получить не удалось.

На сиалограммах правой ОУСЖ картина близка к норме (см. рис. 2): незначительное расширение главного выводного протока, протоки первого и второго порядка не расширены, с четкими контурами. На сиалограмме левой ОУСЖ отсутствует контрастирование главного и внутрижелезистых протоков. Контрастное вещество в железу не поступило (см. рис. 3).

Согласно данным УЗИ левой ОУСЖ, экзогенность паренхимы неоднородно снижена, строма диффузно уплотнена. Внутрижелезистая часть околоушного протока неравномерно расширена до 1,5 мм, проток на всем протяжении не визуализируется, функция железы сохранена (рис. 6). Правые ОУСЖ и ПНЧСЖ обычных размеров и экзогенности, строма не уплотнена, протоки не расширены.

Таким образом, согласно результатам клинического осмотра (секрет из левой ОУСЖ не выделяется при массаже и стимуляции), сиалографического (контрастное вещество не поступает в протоки левой ОУСЖ при нормальной заполнении правой) и ультразвукового (при неоднородно пониженной экзогенности паренхимы, неравномерном расширении внутрижелезистой порции околоушного протока и отсутствии визуализации протока на протяжении) исследований, функция железы

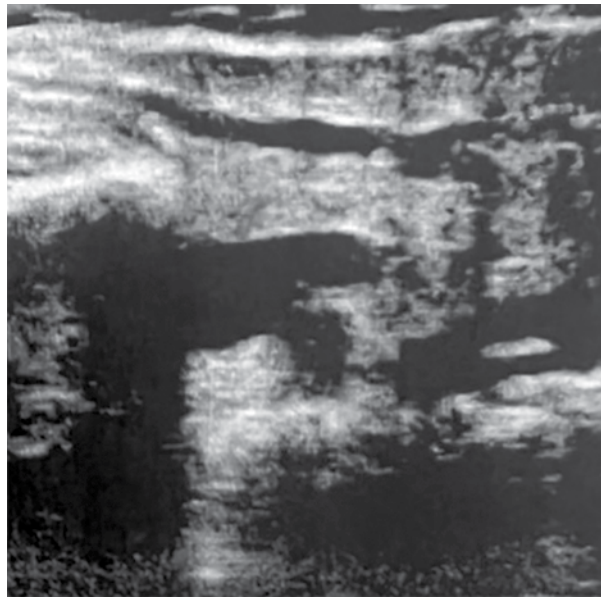


Рис. 6. Ультразвуковое исследование левой околоушной слюнной железы пациентки Б. 46 лет

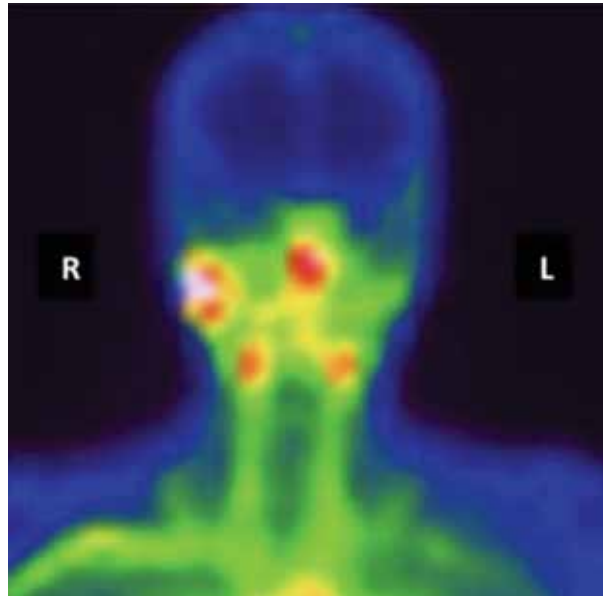


Рис. 7. Статическая сцинтиграмма пациентки Б. 46 лет

сохранна. На сохранную функцию железы также могла указывать периодическая припухлость.

Для определения функционального состояния больших слюнных желез проведена сцинтиграфия после внутривенного введения <sup>99m</sup>Tc-пертехнетата активностью 200 МБк. Динамическая и статическая сцинтиграфия слюнных желез проводилась в течение 35 минут.

На полученных сцинтиграммах визуализировались правые ОУСЖ и ПНЧСЖ, левая ОУСЖ не визуализировалась. Форма желез была сохранена, с четкими ровными контурами, функциональные размеры правых ОУСЖ и ПНЧСЖ не изменены (рис. 7). На протяжении всего исследования отмечалось фоновое накопление РФЛП

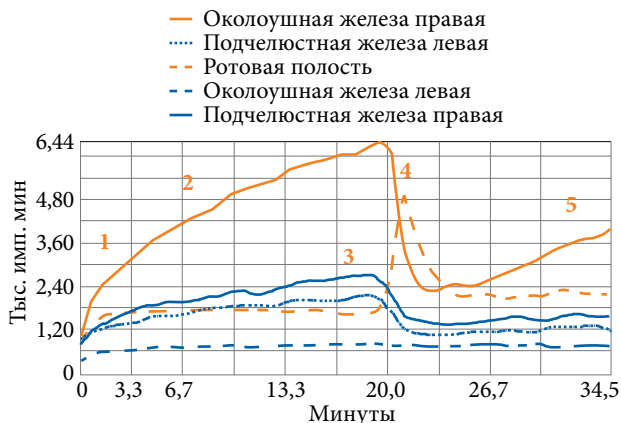


Рис. 8. Динамическая сцинтиграмма пациентки Б. 46 лет (1 – сосудистая фаза – внутривенное введение РФЛП, что выражается в крутом подъеме кривой, когда последний попадает в кровеносные сосуды железы, 2 – секреторная фаза – постепенное повышение кривой вследствие поступления РФЛП в паренхиму железы, 3 – фаза равновесия – равномерная секреция и экскреция РФЛП слюнными железами, 4 – фаза экскреции – резкое снижение радиоактивности слюнных желез за счет выделения РФЛП в полость рта после введения стимулятора слюноотделения, 5 – фаза повторного накопления – постепенный подъем кривой за счет повторного поступления нуклида из крови в ткань железы)

в левой ОУСЖ – нефункционирующая железа. Накопление РФЛП в правых ОУСЖ и ПНЧСЖ было достаточным. После стимулирующего завтрака (сахар на 20-й минуте) выделение РФЛП нарушено не было (рис. 8).

Заключение: сцинтиграфические признаки нарушения накопительно-выделительной функции ОУСЖ (отключенная железа), накопительно-выделительная функция правых ОУСЖ и ПНЧСЖ не нарушена.

Таким образом, подтверждено выключение левой околоушной слюнной железы из функции. Пациентка Б. оставлена под динамическим наблюдением с рекомендациями проведения повторных осмотров один раз в полгода и использования слабых стимуляторов слюноотделения (кислые леденцы, кислое питье).

К особенностям случая можно отнести отсутствие жалоб на сухость в полости рта при полном выключении левой ОУСЖ, низком уровне нестимулированного слюноотделения (1 мл за 10 минут) и нормальном уровне стимулированного слюноотделения (11 мл за 10 минут).

В отсутствие функционирования левой ОУСЖ после перенесенной РИТ и на фоне компенсированного гипотиреоза пациентка не предъявляла жалоб на сухость в полости рта.

### Обсуждение результатов

У 33 (73,3%) пациентов при обследовании (сиалографические, сиалометрические, сонографические и сцинтиграфические данные) определена структурно-функциональная состоятельность больших слюнных желез.

К наиболее тяжелым осложнениям радиойодтерапии отнесены 12 (26,7%) случаев полного отключения больших слюнных желез из функции. Выявлено нефункци-

онирование двух ОУСЖ и двух ПНЧСЖ у одного пациента (3,7 ГБк), двух ОУСЖ и одной ПНЧСЖ у трех пациентов (3,0, 5,5 и 13,2 ГБк), то есть функционировала одна поднижнечелюстная слюнная железа, двух ОУСЖ у двух пациентов (3,7 и 12,8 ГБк), одной ОУСЖ у пяти пациентов (0,9, 3,1, 3,7, 3,9 и 5,9 ГБк), одной ПНЧСЖ у одного пациента (3,9 ГБк) при нормальном функционировании трех других больших слюнных желез. У этих пациентов отсутствовало выделение секрета из протоков указанных желез (при обязательном массажировании и стимулировании жевательной резинкой), при сиалографическом исследовании – контрастирование внутрижелезистых протоков, что, вероятно, было связано с необратимым поражением (рубцеванием) главного и/или внутрижелезистых протоков. Указанные I-131-индуцированные изменения развивались при различной суммарно введенной активности, не всегда четко прослеживался дозозависимый эффект.

Среди основных симптомов и объективных признаков постлучевой сиалопатии отмечались периодическая припухлость слюнных желез (91,1%), в основном околоушных (85,0%), с двух (53,5%) сторон и одной (37,8%) стороны. Эти данные согласуются с данными, полученными ранее. Сообщалось о периодическом припухании желез у 66,5% пациентов, которое обычно было связано с приемом пищи и, как правило, самопроизвольно купировалось в сроки от нескольких часов до двух-трех дней [7], и у 90% пациентов в постлучевом периоде, однако не указывалось, был ли этот симптом постоянным или периодическим [19]. Боль в области слюнных желез также была частым симптомом – 46% обследованных. Она отмечалась в области как увеличенных, так и не увеличенных слюнных желез. Ранее сообщалось о болезненности в области слюнных желез у 13,3 и 57,1% пациентов [7, 19].

Ранее также указывалось на ощущение дискомфорта в области околоушных и поднижнечелюстных слюнных желез у 86,6% пациентов [7].

В нашем исследовании визуально увеличенные слюнные железы имели место у 10 (22,2%) пациентов: у семи (15,6%) – околоушные (у четырех (8,9%) – одна железа, у трех (6,7%) – две железы), у трех (6,7%) – поднижнечелюстные (у одного (2,2%) – одна железа, у двух (4,4%) – две железы). Ранее сообщалось о 26,6% случаев [19].

Было также высоким процент предъявлявших жалобы на сухость в полости рта – 24,4. Ранее сообщалось о 33,3 и 4,8% больных [7, 19]. Средние значения сиалометрии смешанной слюны без стимуляции и со стимуляцией (n = 34) составили  $3,85 \pm 0,64$  и  $10,6 \pm 1,08$  мл соответственно. Они также находились в пределах нормы, в том числе у пациентов с нефункционирующими двумя или одной ОУСЖ. Таким образом, сиалометрия смешанной слюны не всегда объективно отражает функцию всех больших слюнных желез, как было принято считать ранее.

В 16 случаях на сиалограммах выявлено умеренное расширение внутрижелезистой части главного выводного протока, а также протоков первого и второго порядка (см. рис. 2). У двух больных наблюдалось незначительное сужение протоков на разных уровнях разветвления, что позволяет заподозрить наличие одной из форм





хронического сиаладенита – хронического сиалодохита, основными клиническими симптомами которого являются припухлость слюнных желез во время еды с одновременным возникновением боли по типу «слюнной колики», выделение из протоков в полость рта солонятого секрета [20].

Основным сиалографическим признаком хронического сиалодохита считаются различные варианты расширения протока слюнной железы, при этом расширенные участки могут чередоваться с нормальными или суженными, в результате чего околоушной проток приобретает четкообразную форму. В нашем исследовании степень расширения и сужения протоков в основном находилась в начальной стадии.

Сиалографическое исследование слюнных желез по-прежнему остается доступным, простым и высокоинформативным методом диагностики хронических неопухолевых поражений слюнных желез. Отсутствие заполнения контрастным веществом внутрижелезистых протоков в сочетании с отсутствием выделения секрета из протока позволило выявить отключенную железу (железы) в 12 случаях. При наличии симптома периодического припухания слюнной железы на сиалограмме выявлялись как отсутствие контрастирования протоков, так и картина, близкая к норме.

Субклинический гипотиреоз довольно распространенное состояние. Однако в клинической практике он редко диагностируется, так как скрытые, доклинические формы дисфункции ЩЖ выявляются по динамике лабораторных показателей крови [21–23]. Согласно данным разных авторов, ведущей жалобой у таких пациентов была сухость в полости рта – 58%. Наблюдались симптомы гипосаливации, множественный пришеечный кариес. Согласно результатам капсульной сиалометрии, сниженное слюноотделение в околоушных слюнных железах соответствовало ксеростомии второй степени [18]. Периодическая безболезненная припухлость ОУСЖ в анамнезе отмечалась у 31% пациентов с субклиническим гипотиреозом [18] и у 71,7% с гипотиреозом [15]. При гипо- и гипертиреозе ОУСЖ были увеличены у 22% пациентов [15]. Сиалографическая картина характеризовалась нарастанием явлений сужения главного и протоков первого – третьего порядка, неравномерным расширением околоушного протока (81%), незначительными колбовидными утолщениями в местах деления протоков [15] или мелкими шаровидными скоплениями (полостями) контрастного вещества в концевых отделах мелких протоков [18]. У всех обследованных уровень св. Т<sub>4</sub> оказался в пределах референсных значений –  $14,21 \pm 0,34$  (норма – 9,0–19,1) пмоль/л. Средние значения ТТГ также находились в пределах нормальных значений –  $3,72 \pm 0,24$  (норма – 0,4–4,0) мМЕ/л. Однако у 21% пациентов, находившихся на гормональной заместительной терапии, ТТГ был повышен [18]. Отмечалось также повышение концентрации св. Т<sub>4</sub> в слюне и сыворотке крови при одновременном изменении показателей ТТГ [15].

Уровень аутоантител, характерных для болезни Шегрена: анти-La/SS-B, анти-Ro/SS-A, антинуклеарный фактор, так же как уровень антител к тиреопероксидазе,

С-реактивного белка, во всех случаях находился в пределах нормы [18].

Субклинический гипотиреоз определен у 43% пациентов со слюннокаменной болезнью ПНЧСЖ (уровень св. Т<sub>4</sub> в норме, ТТГ выше нормы). У них также отмечалось уменьшение секреции кальцитонина (на 50%) и маркера костеобразования остеокальцина (на 117%), что указывало на снижение фазы костеобразования. При этом маркер костной резорбции (Cross laps) оставался в пределах нормы. Пациентам со слюннокаменной болезнью рекомендовалось оценивать тиреоидный статус (св. Т<sub>4</sub> (пмоль/л) и ТТГ (мМЕ/мл)), а также уровень кальцийрегулирующих гормонов, маркеров костной резорбции и костеобразования, общего и ионизированного Ca<sup>2+</sup> [17].

Выявленные в нашем исследовании изменения также можно связать с субклиническим гипотиреозом, но они были выражены в меньшей степени, чем у описанных ранее другими авторами пациентов с субклиническим гипотиреозом без предшествующей РИТ. Только у трех пациентов с нефункционирующими тремя большими слюнными железами мы наблюдали тяжелую ксеростомию и гипосаливацию, которые сопровождались чувством липания губ, языка и щек, необходимостью запивать пищу водой и смачивать рот во время разговора, отсутствием свободной слюны и слизистой оболочкой рта ярко-красного цвета. Множественный пришеечный кариес не наблюдался.

## Выводы

Проведенное нами исследование позволяет сделать следующие выводы.

1. Согласно результатам анкетирования, радиоiodтерапия не всегда приводит к функциональным и структурным изменениям слюнных желез в позднем постлучевом периоде.
2. При клинико-рентгенологическом исследовании у 26,7% больных в позднем постлучевом периоде выявляется различное сочетание необратимых повреждений слюнных желез: одной, двух, трех, четырех околоушных и/или поднижнечелюстных, однако чаще (41,7%) поражается одна околоушная слюнная железа, что, вероятно, связано с особенностью кровоснабжения.
3. Нефункциональное (отключение) больших слюнных желез обусловлено повреждающим воздействием радиоiodтерапии.
4. Гипотиреоз является фактором риска развития нарушений функциональной активности слюнных желез.
5. Накопление I-131 в слюнных железах больных гипотиреозом увеличивает вероятность повреждений паренхимы и системы протоков с развитием острого и хронического сиаладенита, реже сухости в полости рта, в некоторых случаях приводя к необратимым изменениям, что влияет на качество жизни пациентов.
6. Выраженность клинических проявлений поражения слюнных желез не всегда зависит от суммарной введенной активности I-131.
7. Пациентов из группы риска необходимо ставить на диспансерный учет с целью динамического наблюдения. ☼



## Литература

1. Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C., 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): 1–133.
2. Pacini F., Fuhrer D., Elisei R., et al. 2022 ETA Consensus Statement: what are the indications for post-surgical radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer? *Eur. Thyroid. J.* 2022; 11 (1): e210046.
3. Myant N.B. Iodine metabolism of salivary glands. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1960; 85: 208–214.
4. Liu B., Huang R., Kuang A., et al. Iodine kinetics and dosimetry in the salivary glands during repeated courses of radioiodine therapy for thyroid cancer. *Med. Phys.* 2011; 38 (10): 5412–5419.
5. Wang X., Fang W., Wei L., et al. Clinical and sialographic imaging features of <sup>131</sup>I radiation-induced submandibular gland sialadenitis. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2021; 79 (2): 376–382.
6. Дубровина Е.И., Гайдук И.В., Мкртумян А.М. и др. Постлучевые поражения слюнных желез после проведенной радиоiodтерапии: особенности клинического течения. *Медицинский алфавит*. 2024; 1: 63–67.
7. Яременко А.И., Кутукова С.И., Разумова А.Я., Байкалова П.М. Хронический сиаденит как осложнение проведенной радиоiodтерапии. М., 2018.
8. Тарасенко Л.М., Непорада К.С. Биохимия органов полости рта. Учебное пособие. Полтава, 2008.
9. An Y.-S., Yoon J.-K., Lee S.J., et al. Symptomatic late-onset sialadenitis after radioiodine therapy in thyroid cancer. *Ann. Nucl. Med.* 2013; 27 (4): 386–391.
10. Horvath E., Skoknic V., Majlis S., et al. Radioiodine-induced salivary gland damage detected by ultrasonography in patients treated for papillary thyroid cancer: radioactive iodine activity and risk. *Thyroid*. 2020; 30 (11): 1646–1655.
11. Albrecht H.N., Creutzig H. Salivary gland scintigraphy after radio-iodine therapy. *Functional scintigraphy of the salivary gland after high dose radio-iodine therapy (author's transl)*. *Rofo*. 1976; 125 (6): 546–551.
12. Гипотиреоз. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов. М., 2019.
13. Олифирова О.С., Трынов Н.Н. Послеоперационный гипотиреоз. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2015; 174 (1): 20–22.
14. Sunavala-Dossabhoj G., Petti S. Effect of recombinant human thyroid stimulating hormone on long-term salivary gland dysfunction in thyroid cancer patients treated with radioactive iodine. A systematic review. *Oral. Oncol.* 2023; 136: 106280.
15. Асиятилов Г.А. Заболевания слюнных желез при поражении щитовидной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009.
16. Ивасенко П.И. Хронические неопухольевые заболевания околоушных слюнных желез: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Омск, 1995.
17. Доклаева М.Н. Особенности ведения пациентов со слюннокаменной болезнью при патологии щитовидной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2013.
18. Сульгинова Т.Б. Усовершенствование лечебно-диагностического алгоритма ведения пациентов с сиаденозами при патологии щитовидной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2022.
19. Маланчук В.А., Копчак А.В., Коваленко В.А. Клинические проявления дисфункции слюнных желез у пациентов, получивших терапию радиоактивным йодом по поводу папиллярной карциномы щитовидной железы. *Вестник стоматологии*. 2013; 1: 61–65.
20. Афанасьев В.В. Слюнные железы. Болезни и травмы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.
21. Wiesenfeld D., Webster G., Cameron F., et al. Salivary gland dysfunction following radioactive iodine therapy. *Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol.* 1983; 55 (2): 138–141.
22. Kolla I.S., Alazraki N.P., Watts N.B. Sialadenitis mimicking metastatic thyroid carcinoma. *Clin. Nucl. Med.* 1989; 14 (8): 564–566.
23. Sialadenitis following iodine-131 therapy for thyroid carcinoma. *J. Nucl. Med.* 1985; 26 (7): 816–817.

### Current Approaches to the Diagnosis of Salivary Gland Pathology After Radioactive Iodine Therapy in the Combined Treatment of Thyroid Diseases

E.I. Dubrovina<sup>1</sup>, I.V. Gaiduk, PhD<sup>1</sup>, A.M. Mkrtyumyan, MD, PhD, Prof.<sup>1</sup>, A.M. Panin, MD, PhD, Prof.<sup>1</sup>, M.S. Sheremeta, PhD<sup>2</sup>, A.A. Trukhin, PhD<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Russian University of Medicine

<sup>2</sup> National Medical Research Center for Endocrinology

Contact person: Elena I. Dubrovina, alena.igorevna.vasilyeva@gmail.com

*The article presents the features of structural and functional lesions of the salivary glands and modern approaches to the diagnosis of post-radiation sialadenopathy after radioiodine therapy in patients with thyroid diseases. Complications arise from the ability of parenchymal and ductal salivary gland cells to store sodium iodide. Patients of different age groups, mainly female, are affected by the pathological change. Changes in the salivary glands can be quite pronounced, the use of several methods of examination in the late post-radiation period allows us to determine a different combination of damage to the salivary glands from a decrease in functional reserves to a complete shutdown of the salivary gland, which is not always reversible. Hypothyroidism increases the likelihood of sialadenitis. Today, this topic does not lose its relevance due to the increase in the number of oncological diseases of the thyroid gland, as well as the variety of clinical signs of radioiodine-associated sialoadenitis, which requires the development of an algorithm for managing this group of patients.*

**Keywords:** salivary glands, thyroid gland, sodium iodide, papillary carcinoma, sialadenitis, hypothyroidism



Министерство здравоохранения РФ  
Федеральное медико-биологическое агентство  
Союз реабилитологов России



# Российский конгресс с международным участием

## ФИЗИЧЕСКАЯ И РЕАБИЛИТАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА

16–17 декабря 2024 г.

Место проведения:

г. Москва, пл. Европы, д. 2, гостиница «Славянская»

Подробная информация на сайте:  
[frmcongress.ru](http://frmcongress.ru)

Информационная поддержка:



Технический организатор:  
ООО «МЦРК»





# Гипотиреоз у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек на программном гемодиализе: возможности своевременной заместительной терапии левотироксином

А.Р. Волкова, д.м.н., проф., Ю.Ш. Халимов, д.м.н., проф., О.Д. Дыгун, к.м.н., Г.Г. Алламова

Адрес для переписки: Анна Ральфовна Волкова, volkova@mail.ru

Для цитирования: Волкова А.Р., Халимов Ю.Ш., Дыгун О.Д., Алламова Г.Г. Гипотиреоз у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек на программном гемодиализе: возможности своевременной заместительной терапии левотироксином. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (29): 18–23.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-29-18-23

*Дисфункция щитовидной железы у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек (тсХБП) на заместительной почечной терапии программным гемодиализом (ПГД) выявляется довольно часто. Клиническая значимость дисфункции щитовидной железы у таких больных остается спорной. Рекомендации по выявлению и лечению дисфункции щитовидной железы, в том числе субклинического гипотиреоза, у лиц с тсХБП на ПГД не разработаны. Однако в некоторых исследованиях продемонстрирован положительный эффект заместительной гормональной терапии левотироксином на прогноз у больных тсХБП на ПГД.*

**Цель исследования** – оценить влияние терапии левотироксином на выживаемость больных гипотиреозом с терминальной стадией хронической болезни почек на программном гемодиализе.

**Материал и методы.** Обследованы 134 пациента с тсХБП на ПГД. Выделены группа с манифестным гипотиреозом ( $n = 7$ ), группа с субклиническим гипотиреозом ( $n = 34$ ) и группа с эутиреозом ( $n = 53$ ). Больные были рандомизированы для лечения левотироксином. Длительность наблюдения составила четыре года (48 месяцев).

**Результаты.** Субклинический гипотиреоз выявлен у 25% больных, манифестный – у 5%. У пациентов с гипотиреозом содержание антител к тиреопероксидазе было значимо выше, чем у эутиреоидных лиц. За период наблюдения умерло 36 (38,3%) больных. Умершие с тсХБП на ПГД по сравнению с выжившими были старше, индекс коморбидности у них был выше, уровень тиреотропного гормона и свободного тироксина также выше, а уровень свободного трийодтиронина ниже. Показатели эффективности гемодиализа, уровень фосфора, натрия, белкового обмена и С-реактивного белка у умерших были значимо хуже, чем у выживших. В группе наблюдения (больные с субклиническим гипотиреозом без терапии левотироксином) умерло 76,5%, в группе лечения – 16,7%, в группе сравнения (пациенты с тсХБП на ПГД без тиреоидной дисфункции) – 34,8%.

**Заключение.** У пациентов с тсХБП на ПГД и гипотиреозом заместительная терапия левотироксином представляется целесообразной и способствует выживаемости.

**Ключевые слова:** левотироксин, гипотиреоз, хроническая болезнь почек, гемодиализ, тиреотропный гормон



## Введение

Дисфункция щитовидной железы у лиц с терминальной стадией хронической болезни почек (тсХБП) на заместительной почечной терапии программным гемодиализом (ПГД) выявляется довольно часто [1–4]. При тсХБП нарушается выведение йода почками. Высокая концентрация неорганического йода способствует формированию эффекта Вольфа – Чайкова. Происходят подавление органификации йода в щитовидной железе, нарушение синтеза и выделения тиреоидных гормонов. Поэтому субклинический гипотиреоз (СГ) встречается у 15–25% пациентов с тсХБП на ПГД, манифестный гипотиреоз (МГ) – у 3–5% [1–7]. Изменяется также периферический метаболизм гормонов щитовидной железы: подавляются активность дейодиназы 1 и периферическая конверсия тироксина ( $T_4$ ) в трийодтиронин ( $T_3$ ), формируется так называемый синдром низкого  $T_3$  [8–11].

Клиническая значимость дисфункции щитовидной железы у пациентов с тсХБП на ПГД остается спорной. Так, у 2715 взрослых, находившихся на диализе, изучалась связь между гипотиреозом и смертью от всех причин с учетом исходного уровня тиреотропного гормона (ТТГ) [12]. Уровень ТТГ оценивали в период с апреля 2005 г. по апрель 2011 г. В течение шести лет наблюдения из 350 (12,9%) пациентов с гипотиреозом и 2365 (87,1%) лиц с эутиреозом умерло 917. У пациентов с гипотиреозом риск смерти был выше на 35% по сравнению с больными с нормальной функцией щитовидной железы.

На сегодняшний день рекомендации по выявлению и лечению дисфункции щитовидной железы, в том числе субклинического гипотиреоза, у больных тсХБП на ПГД не разработаны. Однако в некоторых зарубежных работах продемонстрировано положительное влияние заместительной гормональной терапии левотироксином на прогноз у лиц с тсХБП на ПГД. Так, среди пациентов с гипотиреозом, находившихся на заместительной почечной терапии и получавших адекватную заместительную терапию левотироксином, смертность была значимо ниже, чем у больных гипотиреозом, не получавших заместительной терапии ( $p = 0,007$ ) [12, 13]. Своевременно начатая заместительная гормональная терапия левотироксином и достижение целевых значений ТТГ способствовали сокращению риска смерти в два раза [14]. Отечественных исследований, посвященных оценке дисфункции щитовидной железы у больных с тсХБП на ПГД, немного. Кроме того, представлено мало данных эффективности и безопасности заместительной терапии левотироксином у больных СГ и МГ.

Целью нашего исследования стала оценка влияния терапии левотироксином на выживаемость больных гипотиреозом с терминальной стадией хронической болезни почек на программном гемодиализе.

## Материал и методы

В исследование включены 134 пациента с тсХБП на ПГД. Исследование проводилось на базе отделения гемодиализа Научно-исследовательского института нефрологии Научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом.

Были выделены группа с МГ ( $n = 7$ ), группа с СГ ( $n = 34$ ) и группа с эутиреозом ( $n = 53$ ).

Больные были рандомизированы для лечения левотироксином компании «Берлин-Хеми/А. Менарини». В группу лечения вошли 17 пациентов с СГ и 7 пациентов с МГ, которым был показан левотироксин. Группу наблюдения составили 17 больных СГ, не получавших терапию левотироксином, группу сравнения – 53 пациента с эутиреозом.

Длительность наблюдения составила четыре года (48 месяцев).

В исследование не включали получавших терапию амиодароном, перенесших операции на щитовидной железе или радиойодтерапию в анамнезе, а также пациентов с онкологическими заболеваниями и психическими расстройствами.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Оценивали уровень ТТГ, свободного  $T_3$  (св.  $T_3$ ), свободного  $T_4$  (св.  $T_4$ ) и антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО).

Уровень ТТГ определяли методом иммуноферментного анализа реагентами третьего поколения с использованием анализатора Beckman Coulter (Швейцария). Референтный диапазон – от 0,4 до 3,5 мМЕ/л. Уровень св.  $T_4$  – с помощью Access® Immunoassay Systems. Референтный интервал для св.  $T_4$  составлял от 7,8 до 14,3 пмоль/л. Исследование уровня св.  $T_3$  также проводилось с использованием Access® Immunoassay Systems. Референтный интервал для св.  $T_3$  – от 3,5 до 6,4 пмоль/л. Содержание АТ-ТПО устанавливалось с помощью ORGENTEC TPO ELISA методом иммуноферментного анализа. Референтный диапазон составлял 0,0–10,0 МЕ/мл. Поэтому диагностически значимым повышением АТ-ТПО считали уровень более 10,0 МЕ/мл. Содержание креатинина и мочевины определяли на автоматическом иммунохимическом анализаторе UniCel DxС 800 (Beckman Coulter, Швейцария). Референтный интервал для креатинина составлял от 0,053 до 0,115 ммоль/л, для мочевины – от 2,5 до 7,3 ммоль/л. Эффективность гемодиализа рассчитывали по формуле Даугирдаса, а именно  $Kt : V$ , значение должно быть более 1,4, и доли снижения мочевины, или коэффициента снижения мочевины (urea reduction ratio, URR), определяемому по формуле  $(U_{pre} - U_{post}) : U_{pre}$  × 100%, при этом он должен быть не менее 65%. Для оценки тяжести и прогноза заболевания был исполь-



зован индекс коморбидности, который рассчитывали по шкале Чарлсона.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программы StatTech v. 2.8.8 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при количестве исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова – Смирнова (при количестве исследуемых более 50). Показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95%-ного доверительного интервала (ДИ). В отсутствие нормального распределения для описания количественных данных использовали медиану (Me), а также нижний и верхний квартили (Q1; Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, проводили с помощью U-критерия Манна – Уитни. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, осуществлялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий). Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормально-

го, выполнялось с помощью критерия Краскела – Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Для сравнения процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности использовали хи-квадрат Пирсона.

## Результаты

В исследование было включено 134 больных, среди них 53 (39,6%) женщины и 81 (60,4%) мужчина. Возраст больных составил от 20 до 94 лет, медиана – 54,50 [39,25; 66,75] года. При этом медиана возраста мужчин была 49,00 [38,00; 65,00] года, женщин – 61,00 [50,00; 68,00] года. Женщины были значимо старше, чем мужчины ( $p = 0,014$ ).

Длительность гемодиализа обследованных варьировалась от одного до 430 месяцев. Медиана стажа гемодиализа составила 51,50 [24,00; 116,00] месяца, при этом у мужчин – 42,00 [20,00; 107,00] месяца, у женщин – 81,00 [34,00; 129,00] месяца. Стаж гемодиализа у женщин был значимо больше, чем у мужчин ( $p = 0,023$ ).

Индекс массы тела (ИМТ) больных варьировался от 14,60 до 35,40 кг/м<sup>2</sup>. Средний ИМТ у мужчин составил 24,08 (3,76) кг/м<sup>2</sup>, у женщин – 24,28 (4,60) кг/м<sup>2</sup>. При сопоставлении ИМТ в зависимости от пола значимых различий выявить не удалось ( $p = 0,676$ ).

Среди 134 больных у 16 (11,9%) имел место сахарный диабет, у 14 (10,4%) из них – сахарный диабет 2 типа длительностью от трех до 12 лет, у двух (1,5%) – сахарный диабет 1 типа длительностью от 30 до 34 лет.

Из 134 пациентов с тсХБП на ПГД у 60 (44,8%) имели место разные формы первичных пролиферативных гломерулопатий. Среди пациентов с непролиферативными первичными гломерулопатиями у четверых (3,0%) отмечен фокально-сегментарный гломерулосклероз, у одного (0,7%) – наследственный вариант нефротического синдрома. У двух (1,5%) – синдром Альпорта, у одного (0,7%) – болезнь Фабри. У 17 (12,5%) больных было вторичное поражение почек: у одного (0,7%) – волчаночный нефрит, у пяти (3,7%) – миеломная нефропатия, у одного (0,7%) – амилоидоз, у семи (5,2%) – диабетическая нефропатия, у трех (2,2%) – системный васкулит мелких сосудов. Были также пациенты с негломерулярной патологией: с тубулоинтерстициальным нефритом – семь (5,2%), с поликистозной болезнью почек – 17 (12,7%), с гипертензивной нефропатией – 17 (12,7%), с врожденными аномалиями мочевыводящих путей – восемь (6,0%) (рис. 1).

Уровень ТТГ исходно составлял от 0,24 до 16,94 мМЕ/л. Медиана ТТГ – 2,34 [1,49; 3,78] мМЕ/л, у мужчин – 2,15 [1,47; 3,66] мМЕ/л, у женщин – 2,46 [1,59; 3,88] мМЕ/л. Уровень ТТГ у женщин был несколько выше. Однако значимых различий по сравнению с мужчинами выявлено не было ( $p = 0,218$ ). Со сниженным уровнем ТТГ

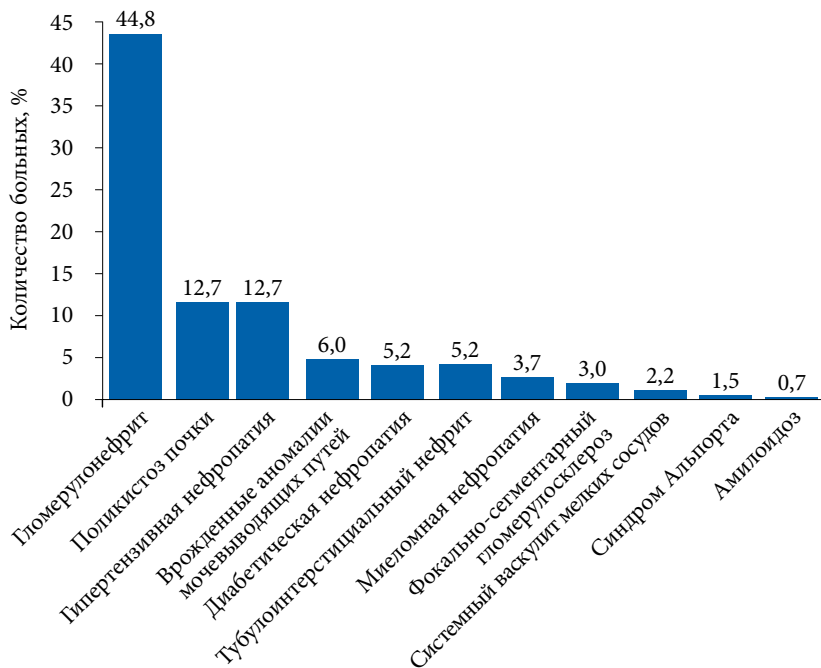


Рис. 1. Представленность разных заболеваний почек у обследованных пациентов с тсХБП на ПГД





(< 0,4 мМЕ/л) был один (0,7%) пациент, с нормальным уровнем ТТГ (0,4–3,5 мМЕ/л) – 92 (68,7%), с повышенным уровнем ТТГ (> 3,5 мМЕ/л) – 41 (30,6%) больной (рис. 2).

Медина концентрации АТ-ТПО у лиц с нормальным уровнем ТТГ составляла 0,80 [0,28; 3,70] МЕ/мл, у лиц с СГ – 1,60 [0,70; 6,25] МЕ/мл, у лиц с МГ – 0,70 [0,20; 3,60] МЕ/мл.

У больных тсХБП на ПГД был проведен анализ клиничко-лабораторных показателей (табл. 1).

Группа больных с гипотиреозом значимо не различалась по полу, возрасту, ИМТ, стажу гемодиализа, индексу коморбидности, однако уровень АТ-ТПО в ней был выше.

За четырехлетний период наблюдения умерло 36 (38,3%) больных, выжило – 58 (61,7%). В структуре смертности преобладали сердечно-сосудистые причины – 27 (75,0%) случаев, ассоциированная с COVID-19 пневмония – семь (19,4%), кишечная непроходимость/кишечное кровотечение – один (2,8%), онкологическое заболевание – один (2,8%) случай.

В таблице 2 представлены различия клиничко-лабораторных показателей у выживших и умерших пациентов.

Умершие с тсХБП на ПГД по сравнению с выжившими были старше, индекс коморбидности, а также уровень ТТГ и св. Т<sub>4</sub> у них был выше, а уровень св. Т<sub>3</sub> – ниже. Показатели эффективности гемодиализа, уровень фосфора, натрия, белкового обмена и С-реактивного белка (СРБ) у них также были значимо хуже.

Больным тсХБП на ПГД с СГ (n = 17) и МГ (n = 7) после рандомизации была назначена терапия левотироксином компании «Берлин-Хеми/А. Менарини». Начальная доза препарата составила 25 мкг. В дальнейшем проводилась титрация дозы с учетом индивидуальной переносимости и уровня ТТГ.

■ Менее 0,4 мМЕ/л ■ От 0,4 до 3,5 мМЕ/л  
■ От 3,5 до 10,0 мМЕ/л ■ Более 10,0 мМЕ/л

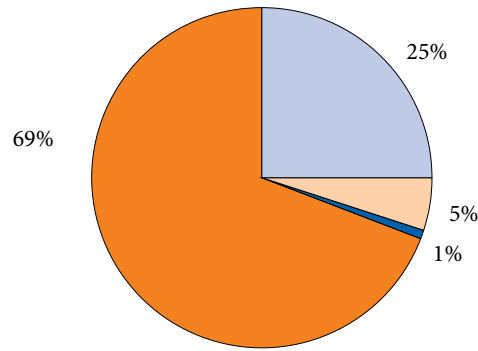


Рис. 2. Распределение пациентов с тсХБП на ПГД в зависимости от уровня ТТГ

Таблица 1. Клиничко-лабораторные характеристики пациентов с тсХБП на ПГД в зависимости от уровня ТТГ, Ме [Q1; Q3]

Показатель	Нормальный уровень ТТГ (0,4–3,5 мМЕ/л) (n = 92)	Высокий уровень ТТГ (> 3,5 мМЕ/л) (n = 41)	p
Пол мужской/женский, абс. (%)	59 (64,1)/33 (35,9)	22 (53,7)/19 (46,3)	0,242
Возраст, лет	54,00 [39,00; 65,00]	56,00 [42,00; 68,00]	0,295
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,15 [21,82; 27,02]	23,10 [20,50; 24,90]	0,071
Стаж гемодиализа, мес.	54,00 [28,75; 117,25]	48,00 [21,00; 114,00]	0,284
Индекс коморбидности	5,00 [3,00; 8,00]	7,00 [5,00; 9,00]	0,072
Св. Т <sub>4</sub> (7,80–14,30), пмоль/л	9,15 [8,30; 10,65]	10,30 [9,30; 11,70]	0,032*
Св. Т <sub>3</sub> (3,50–6,40), пмоль/л	3,70 [3,30; 4,10]	3,90 [3,50; 4,10]	0,259
АТ-ТПО (0,00–10,00), МЕ/мл	0,80 [0,30; 3,33]	1,50 [0,70; 7,50]	0,026*
spKt : V (> 1,40)	1,27 [1,10; 1,51]	1,25 [1,14; 1,39]	0,790
URR (≥ 65,00), %	67,00 [61,00; 72,25]	66,00 [60,00; 70,00]	0,754

\* Различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

Таблица 2. Клиничко-лабораторные показатели выживших и умерших пациентов с тсХБП на ПГД, Ме [Q1; Q3]/М (SD)

Показатель	Выжившие (n = 58)	Умершие (n = 36)	p
Возраст, лет	52,03 (13,58)	59,58 (16,67)	0,018*
Индекс коморбидности	5,00 [2,25; 8,00]	8,00 [5,00; 10,00]	< 0,001*
Финальный ТТГ (0,40–3,50), мМЕ/л	2,63 [1,27; 3,95]	3,98 [2,95; 5,48]	0,003*
Финальный св. Т <sub>3</sub> (3,50–6,40), пмоль/л	3,80 [3,50; 4,17]	3,15 [2,98; 3,42]	< 0,001*
Исходный св. Т <sub>4</sub> (7,80–14,30), пмоль/л	9,30 [8,72; 10,60]	10,70 [9,38; 12,68]	0,004*
Мочевина после гемодиализа (2,50–7,30), ммоль/л	8,15 [7,12; 9,97]	9,90 [7,90; 13,65]	0,023*
Финальный spKt : V (> 1,40)	1,32 (0,25)	1,04 (0,46)	0,002*
Финальный URR (≥ 65,00), %	64,50 [54,25; 70,00]	53,00 [34,25; 64,25]	0,004*
Натрий до гемодиализа (135,00–148,00), ммоль/л	138,60 [137,33; 140,00]	139,65 [138,35; 142,25]	0,019*
Финальный фосфор до гемодиализа (0,81–1,45), ммоль/л	2,10 [1,75; 2,37]	2,34 [2,08; 2,55]	0,033*
Финальный фосфор после гемодиализа (0,81–1,45), ммоль/л	0,90 [0,73; 1,10]	1,02 [0,83; 1,70]	0,018*
Финальный общий белок (66,00–83,00), г/л	67,00 [59,00; 70,00]	55,50 [52,00; 63,00]	< 0,001*
Финальный альбумин (35,00–52,00), г/л	37,10 [34,78; 40,77]	35,30 [30,48; 37,38]	0,006*
Финальный СРБ (0,01–5,00), мг/мл	10,55 [0,45; 24,76]	18,23 [2,30; 61,05]	0,009*

\* Различия показателей статистически значимы (p < 0,05).



Таблица 3. Исход у пациентов с тсХБП на ПГД разных групп, абс. (%)

Показатель	Группа наблюдения (n = 17)	Группа лечения (n = 24)	Группа сравнения (n = 53)	p
Умершие	13 (76,5)	4 (16,7)	32 (34,8)	< 0,001*
Выжившие	4 (23,5)	20 (83,3)	60 (65,2)	$p_{ГН-ГЛ} < 0,001$ $p_{ГН-ГС} = 0,003$

\* Различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Примечание: ГН – группа наблюдения; ГЛ – группа лечения; ГС – группа сравнения.

У некоторых пациентов доза левотироксина была повышена до 112,5 мкг.

В группе лечения выживаемость была значимо выше, чем в группе наблюдения (табл. 3).

В группе наблюдения умерло 76,5% больных, в группе лечения – 16,7%, в группе сравнения – 34,8% пациентов.

Очевидно, что СГ вносит определенный вклад в исход у пациентов с тсХБП на ПГД, а терапия левотироксином ассоциируется с лучшей выживаемостью.

## Обсуждение

В рассматриваемой когорте в большинстве случаев причиной тсХБП была гломерулярная патология почек.

Количество пациентов с СД было небольшим. Известно, что большинство таких больных умирают на додиализном этапе из-за наступления сердечно-сосудистого события.

В исследовании большую долю участников составили мужчины, что может быть связано с низкой комплаентностью на этапе лечения основного заболевания.

Высокая частота выявляемости гипотиреоза, полученная в нашем исследовании (30%, из которых 25% приходилось на СГ, 5% – на МГ), в целом согласуется с таковой в отечественных и зарубежных исследованиях.

У части пациентов с гипотиреозом был повышен уровень АТ-ТПО, что свидетельствовало о наличии аутоиммунного тиреоидита с исходом в гипотиреоз. В нашем исследовании повышенное содержание ТТГ не зависело от пола и возраста больных, хотя в общей популяции таковое, как правило, ассоциировано со старшим возрастом и женским полом.

В классическом понимании гипотиреоз подразумевает повышение уровня ТТГ и снижение уровня

св. Т<sub>4</sub>. Однако для лиц с тсХБП на ПГД характерно нарушение периферической конверсии Т<sub>4</sub> в Т<sub>3</sub>. В таком случае уровень св. Т<sub>4</sub> несколько выше, но эффекты тироксина, по-видимому, не реализуются в полной мере.

Группа лечения получала адекватные дозы левотироксина до достижения нормального уровня ТТГ. Следует отметить, что обследованные пациенты принимали препараты, блокирующие всасывание фосфора в кишечнике, в частности севеламер. Известно, что этот препарат нарушает биодоступность левотироксина в кишечнике [15]. Поэтому в группе лечения дозы левотироксина были довольно высокими.

В настоящем исследовании и в ряде зарубежных работ показано, что лечение левотироксином увеличивает выживаемость лиц с тсХБП на ПГД [12]. Положительный эффект левотироксина может реализовываться за счет воздействия на метаболизм липидов. Установлено, что тиреоидные гормоны увеличивают экспрессию рецепторов аполиipoproteина В в гепатоцитах, что способствует элиминации атерогенных липидных частиц. Тиреоидные гормоны способствуют синтезу сократительных белков миокарда, которые обладают наибольшей АТФазной активностью. Они опосредуют NO-зависимую вазодилатацию периферических сосудов, а также снижают уровень гомоцистеина вследствие усиления его катаболизма.

Наши пациенты получали лечение препаратом L-Тироксин компании «Берлин-Хеми/А. Менарини». К его преимуществам следует отнести отсутствие в таблетках маннитола и лактозы, которые влияют на всасываемость левотироксина, а также красителей, которые могут вызывать аллергические реакции, длительный срок годности (до трех лет), режим хранения (до 30 °С).

## Заключение

Полученные нами данные могут быть важны для практикующих врачей, которые занимаются ведением пациентов с тсХБП на ПГД. Очевидно, что у таких больных необходимо своевременно выявлять нарушение тиреоидной функции. Заместительная терапия левотироксином у лиц с тсХБП на ПГД и гипотиреозом представляется целесообразной и способствует повышению выживаемости. 🌐

## Литература

1. Nazzal Z.A., Khazneh E.N., Rabi R.A., et al. Prevalence of hypothyroidism among dialysis patients in Palestine: a cross-sectional study. *Int. J. Nephrol.* 2020; 2020: 2683123.
2. Догадин С.А., Ивлиева Е.С., Ивлиев С.В. Состояние щитовидной железы у больных с хронической почечной недостаточностью на программном гемодиализе. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* 2010; 6 (2): 51–56.
3. Николаева Л.Г., Поздняк А.О., Мадянов И.В., Кичигин В.А. Оценка тиреоидного статуса у пациентов, получающих программный гемодиализ. *Практическая медицина.* 2011; 54 (6): 160–108.



4. Ковалевский В.А., Шишкин А.Н. Особенности тиреоидного статуса у пациентов, находящихся на программном гемодиализе. *Нефрология* (Санкт-Петербург). 2020; 24 (4): 61–66.
5. Cuna V., Menghi V., Comai G., et al. Functional abnormalities and thyroid nodules in patients with end-stage renal disease. *In Vivo*. 2017; 31 (6): 1203–1208.
6. Алламова Г.Г., Дыгун О.Д., Лукичев Б.Г. и др. Структурно-функциональные особенности щитовидной железы у пациентов, получающих терапию программным гемодиализом. *Современные проблемы науки и образования*. 2023; 4: 1–10.
7. Алламова Г.Г., Дыгун О.Д., Лукичев Б.Г. и др. Функциональное состояние щитовидной железы у больных с терминальной стадией хронической болезни почек на программном гемодиализе. *Фарматека*. 2023; 3 (3): 106–110.
8. Shu-Lan Q., Chun-Yan H., Qi H., et al. Investigation of the oxidative stress and DIO1 expression in CRF patients accompanied with and without euthyroid sick syndrome. *Kidney Blood. Press. Res.* 2018; 43 (3): 924–930.
9. Трошина Е.А., Сенюшкина Е.С. Прямые и опосредованные эффекты трийодтиронина. *Архивъ внутренней медицины*. 2020; 10 (4): 262–271.
10. Сазонова Е.Г., Мохорт Т.В., Карлович Н.В. и др. Состояние тиреоидной функции у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа и хронической болезнью почек, получающих почечно-заместительную терапию. *Международный эндокринологический журнал*. 2021; 16 (1): 10–18.
11. Akman T., Topaloglu O., Altunoglu A., et al. Frequency of Euthyroid Sick Syndrome before and after renal transplantation in patients with end stage renal disease and its association with oxidative stress. *Postgrad. Med.* 2022; 134 (1): 52–57.
12. Rhee C.M., Alexander E.K., Bhan I., et al. Hypothyroidism and mortality among dialysis patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2013; 8 (4): 593–601.
13. Rhee C.M. Thyroid disease in end-stage renal disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2019; 28 (6): 621–630.
14. Rhee C.M., You A.S., Nguyen D.V., et al. Thyroid status and mortality in a prospective hemodialysis cohort. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017; 102 (5): 1568–1577.
15. Diskin C.J., Stokes T.J., Dansby L.M., et al. Effect of phosphate binders upon TSH and l-thyroxine dose in patients on thyroid replacement. *Int. Urol. Nephrol.* 2007; 39 (2): 599–602.

### Hypothyroidism in Patients with End-Stage Chronic Kidney Disease on Program Hemodialysis: the Possibilities of Timely Replacement Therapy with Levothyroxine

A.R. Volkova, MD, PhD, Prof., Yu.Sh. Khalimov, MD, PhD, Prof., O.D. Dygun, PhD, G.G. Allamova

*Pavlov First Saint Petersburg State Medical University*

Contact person: Anna R. Volkova, volkovaa@mail.ru

*Thyroid dysfunction in patients with end-stage chronic kidney disease (ESKD) on renal replacement therapy with programmed hemodialysis (RRT) is often detected. The clinical significance of thyroid dysfunction in ESKD patients on RRT remains controversial. Recommendations for the identification and treatment of thyroid dysfunction, including subclinical hypothyroidism, in patients with ESKD on RRT have not been developed. A number of researchers have demonstrated the positive effect of hormone replacement therapy with levothyroxine on the prognosis of ESKD patients on RRT.*

**Objective** – to study the effect of levothyroxine therapy on the survival of patients with hypothyroidism and end-stage chronic kidney disease on program hemodialysis.

**Material and methods.** 134 patients with ESKD were examined on RRT. A group of patients with manifest hypothyroidism ( $n = 7$ ), with subclinical hypothyroidism ( $n = 34$ ) and a group of patients with euthyroidism ( $n = 53$ ) were identified. Patients were randomized to treatment with levothyroxine, followed up for 4 years (48 months).

**Results.** Subclinical hypothyroidism was detected in 25% of patients, manifest hypothyroidism – in 5%. In patients with hypothyroidism, the content of antibodies to thyroperoxidase was significantly higher compared to euthyroid patients. During the observation period, 36 (38.3%) of patients died. Deceased patients with ESKD on RRT were older, comorbidity index was higher, thyroid-stimulating hormone and free thyroxine levels were higher, and free triiodothyronine levels were lower compared to survivors. RRT performance indicators, levels of phosphorus, sodium, protein metabolism and C-reactive protein levels in deceased patients were significantly worse compared to surviving ESKD patients on RRT. In the observation group (patients with subclinical hypothyroidism without levothyroxine therapy), 76.5% of patients died, in the treatment group – 16.7% of patients, and in the comparison group (group of ESKD patients on RRT without thyroid dysfunction) – 34.8% of patients.

**Conclusion.** Replacement therapy with levothyroxine in patients with ESKD on RRT and hypothyroidism seems appropriate and promotes patient survival.

**Keywords:** levothyroxine, hypothyroidism, chronic kidney disease, hemodialysis, thyroid-stimulating hormone





<sup>1</sup> Национальный  
медицинский  
исследовательский  
центр высоких  
медицинских  
технологий –  
Центральный военный  
клинический госпиталь  
им. А.А. Вишневого  
  
<sup>2</sup> Российский  
университет  
медицины

# Сахарный диабет как симптом феохромоцитомы: клиническое наблюдение

В.Н. Серебренников<sup>1</sup>, А.И. Павлов, д.м.н., проф.<sup>1</sup>, А.А. Прохорчик, к.м.н.<sup>1</sup>,  
В.И. Бакшеев, д.м.н.<sup>1</sup>, А.Г. Каракозов, д.м.н., проф.<sup>2</sup>, А.И. Молодова<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Вячеслав Николаевич Серебренников, vserebrennikov@list.ru

Для цитирования: Серебренников В.Н., Павлов А.И., Прохорчик А.А. и др. Сахарный диабет как симптом феохромоцитомы: клиническое наблюдение. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (29): 24–28.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-29-24-28

*Представлен клинический случай лечения сахарного диабета и артериальной гипертензии у пациентки 37 лет. Женщина была госпитализирована по поводу впервые выявленного сахарного диабета. При обследовании помимо диабета и артериальной гипертензии выявлены новообразования в обоих надпочечниках. Для уточнения их гормональной активности определен уровень гормонов надпочечников и выполнена компьютерная томография с внутривенным контрастированием. Больная была дообследована для исключения множественной эндокринной неоплазии 2а и 2б типов, а также синдрома Хиппеля – Линдау. В результате был установлен диагноз: двусторонняя феохромоцитома, изолированный норадреналиновый тип секреции, симптоматическая артериальная гипертензия третьей степени, сахарный диабет вследствие феохромоцитомы. Данный клинический случай подтверждает целесообразность проведения комплексной диагностики у пациентов с сахарным диабетом и артериальной гипертензией при нормальном индексе массы тела с целью исключения новообразований в надпочечниках (феохромоцитомы).*

**Ключевые слова:** феохромоцитома, сахарный диабет, артериальная гипертензия, оперативное лечение

## Введение

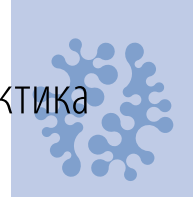
Феохромоцитома и параганглиома (Ф/ПГЛ) – редкие опухоли из хромоаффинных клеток, продуцирующие большое количество биологически активных веществ (адреналин, норадреналин, дофамин) и развивающиеся из мозговой ткани надпочечников (80–85%) или паравертебральных ганглиев симпатической цепочки (15–20%) [1, 2].

Распространенность Ф/ПГЛ в общей популяции довольно низкая – от 1,5 до 1,6 случая на 10 тыс. Среди лиц с артериальной гипертензией таковая несколько выше – от 20 до 60 случаев на 10 тыс. Примерно у 76% больных феохромоцитома диагностируется постмртно [1].

В настоящее время выделяют два биохимических типа катехоламинпродуцирующих опухолей: адренергические и норадренергические. Продукция катехоламинов может вызывать совокупность не-

специфических симптомов, часто приводящих к ошибочному диагнозу. Среди них наиболее часто отмечаются головная боль, сердцебиение, потливость и артериальная гипертензия [3–5]. Симптомы наблюдаются практически у 75% пациентов. У остальных больных патология протекает бессимптомно или с атипичными проявлениями, такими как дилатационная кардиомиопатия, боль в животе, нарушение дыхания, инфаркт миокарда, отек легких, гипертермия или кардиогенный шок [6, 7].

Многие проявления феохромоцитомы в условиях избытка катехоламинов хорошо известны. Однако нарушение метаболизма глюкозы и инсулина в данной клинической ситуации изучено недостаточно. В ряде зарубежных работ отмечена относительно частая встречаемость нарушения углеводного обмена, в том числе сахарного диабета, при данной патологии. Так, еще в 1912 г. в статье М. Herde со-



общалось о гипергликемии и глюкозурии, связанных с феохромоцитомой [8]. В работах 1992, 1996 и 2001 гг. описаны случаи классических проявлений феохромоцитомы в сочетании с кетоацидозом, а также со значительной потребностью в инсулине, которая разрешалась удалением опухоли [8–10]. Согласно данным М. Moustaki и соавт., при Ф/ПГЛ распространенность сахарного диабета составляла около 50% [11]. При этом его проявления варьировались от легких инсулинорезистентных до глубоких инсулинодефицитных, таких как диабетический кетоацидоз и гипергликемическое гиперосмолярное состояние. По мнению ученых, у молодых пациентов с артериальной гипертензией и нормальной массой тела наличие сахарного диабета является ключевым фактором для постановки диагноза «феохромоцитома» [11]. Согласно другим данным, сахарный диабет имел место у 28% пациентов с кризовым течением феохромоциты и 14% пациентов с некризовым течением [12].

Классификация сахарного диабета, предложенная экспертами Всемирной организации здравоохранения в 2019 г., основана на ведущих этиопатогенетических механизмах развития гипергликемии [13, 14]. Новая классификация, так же как предыдущая [15], включает «другие специфические типы сахарного диабета», к которым относятся эндокринопатии, объединяющие заболевания с гиперсекрецией контринсулярных гормонов, – акромегалия, синдром Кушинга, глюкагонома, феохромоцитома и др.

Несмотря на доступность инструментальных методов диагностики, своевременное выявление и лечение хромаффинных опухолей остается актуальной задачей клинической медицины, от успешного решения которой зависит дальнейший прогноз.

В настоящей работе представлен клинический случай феохромоцитомы и сахарного диабета 2 типа, выявленных при первичной госпитализации пациентки по поводу декомпенсации углеводного обмена.

### Клиническое наблюдение

Пациентка Ч. 37 лет поступила в эндокринологическое отделение Центрального военного клинического госпиталя им. А.А. Вишневого 26 июня 2020 г. с жалобами на сухость во рту и жажду, снижение массы тела на 5 кг в течение последних трех месяцев. Из анамнеза известно, что больная в течение 11 лет страдала артериальной гипертензией, антигипертензивные препараты принимала нерегулярно. Примерно за два месяца до госпитализации появились сухость во рту, жажда и общая слабость.

При прохождении диспансеризации в анализе крови от 25 июня 2020 г. выявлено повышение уровня глюкозы плазмы до 19,6 ммоль/л. Больная обратилась за консультацией эндокринолога госпиталя и была госпитализирована в эндокринологическое отделение по неотложным показаниям.

По результатам обследования в отделении в общем анализе крови отмечено невыраженное снижение уровня гемоглобина – 116 г/л (табл. 1). Уровень

Таблица 1. Уровень гормонов и биохимических показателей крови

Показатель	Результат
Глюкоза, ммоль/л	18,30
Гликированный гемоглобин, %	9,00
С-пептид, нг/мл	4,10
Тиреотропный гормон, мкМЕ/мл	3,60
Общий белок, г/л	75,00
Билирубин общий, мкмоль/л	13,20
Аланинаминотрансфераза, ед/л	15,00
Аспаратаминотрансфераза, ед/л	19,00
α-амилаза, ед/л	27,00
Креатинин, мкмоль/л	88,10
Холестерин, ммоль/л	5,78
Триглицериды, ммоль/л	1,83
Натрий, ммоль/л	138
Калий, ммоль/л	3,20
pH	7,40

Таблица 2. Уровень метанефринов и норметанефринов в суточной моче, мкг/сут

Показатель	Результат	Референсные значения
Метанефрины	134,55	Менее 350
Норметанефрины	2175,30	Менее 600

эритроцитов составил  $4,65 \times 10^{12}$  г/л, лейкоцитов –  $10,9 \times 10^9$  г/л, тромбоцитов –  $267 \times 10^9$  г/л. Скорость оседания эритроцитов была повышена до 31 мм/ч. При проведении ультразвукового исследования (УЗИ) печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, селезенки, почек патологии не обнаружено. В проекции правого надпочечника определялось кистозно-солидное округлое образование с четкими ровными контурами размером  $3,1 \times 2,3 \times 2,8$  см, в режиме с цветовым доплеровским картированием – единичный локус интранодулярного кровотока. Визуализация левого надпочечника была затруднена из-за кишечника.

На основании результатов обследования был установлен сахарный диабет (гипергликемия – до 24 ммоль/л, глюкозурия – до 28 ммоль/л, уровень гликированного гемоглобина – 9%, С-пептида – 4,1 нг/мл). На фоне назначенной инсулинотерапии в базис-болюсном режиме в дозе 44 ЕД/сут в сочетании с приемом метформина в дозе 1000 мг/сут на третьи – пятые сутки наблюдалось снижение гликемии натощак до 10 ммоль/л и постпрандальной гликемии до 11 ммоль/л.

Наличие стойкой артериальной гипертензии на фоне впервые выявленного сахарного диабета у 37-летней пациентки с нормальным весом (индекс массы тела –  $24,7 \text{ кг/м}^2$ ) и обнаруженное при ультразвуковом исследовании от 26 июня 2020 г. новообразование в правом надпочечнике размером до 3,1 см определили необходимость поиска гормонально-активной опухоли надпочечников (феохромоцитомы).

В анализе суточной мочи обнаружен повышенный уровень норметанефринов – 2175,3 мкг/сут при нормальном уровне метанефринов (табл. 2).

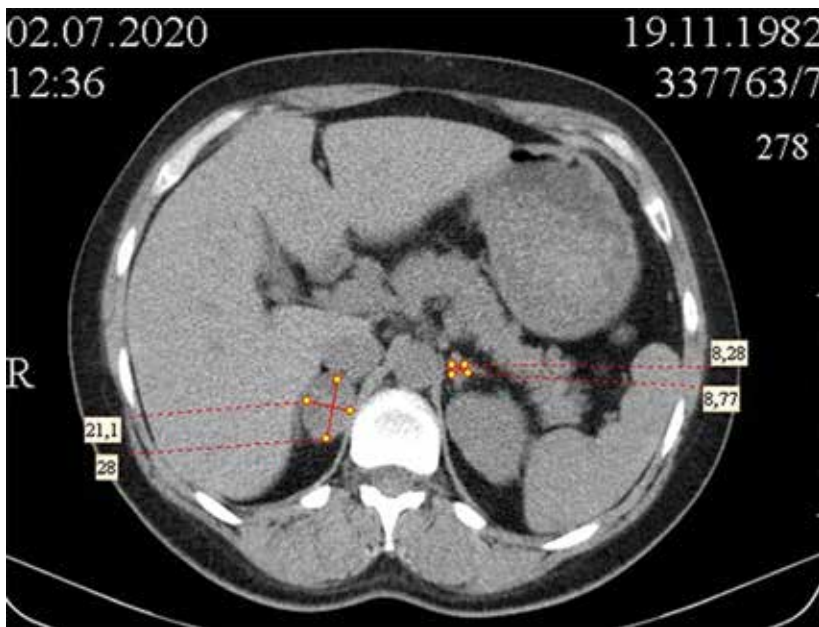


**Таблица 3. Уровень свободных фракций метанефринов и норметанефринов в крови, нмоль/л**

Показатель	Результат	Референсные значения
Метанефрины	0,12	Менее 0,49
Норметанефрины	4,26	Менее 0,89

**Таблица 4. Уровень гормонов в крови**

Показатель	Результат	Референсные значения
Пролактин, нг/мл	12,70	2,80–29,20
Паратгормон, пг/мл	48,03	15,00–65,00
Кальцитонин, пг/мл	3,55	0,00–6,50
Кортизол общий, нмоль/л	708,90	118,00–618,00
Альдостерон, нг/дл	12,80	1,88–40,30
Ренин, мкМЕ/мл	193,90	2,80–39,90



**Компьютерная томограмма органов брюшной полости пациентки Ч.**

Исследование в плазме крови свободных метанефринов и норметанефринов также выявило изолированное повышение уровня свободных норметанефринов до 4,26 нмоль/л (табл. 3).

Дообследование, предполагавшее определение уровня гормонов (табл. 4), проведение УЗИ щитовидной железы, магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга и исследование сосудов сетчатки, позволило исключить множественную эндокринную неоплазию 2а и 2б типов, а также синдром Хиппеля – Линдау.

УЗИ щитовидной железы: передне-задние размеры правой доли – 2,0 см (объем – 10,8 см<sup>3</sup>), левой доли – 1,8 см (объем – 8,4 см<sup>3</sup>), перешейка – 0,6 см, контуры волнистые, структура паренхимы выражено перестроена за счет участков с пониженной эхогенностью, четко очерченные узловые образования отсутствуют.

МРТ гипофиза: форма гипофизарной ямки обычная, симметрия гипофиза не нарушена, размер фронтальной, вертикальной и сагиттальной плоскостей 1,5 × 0,5 × 1,0 см соответственно, что соответствует норме, патологических включений в ткани гипофиза не выявлено, гипофизарная воронка расположена по средней линии, сельлярно-хиазмальная цистерна обычной конфигурации, перекрест зрительных нервов и кавернозные синусы без особенностей, патологические изменения гипофизарной зоны не обнаружены.

Пациентке Ч. была проведена компьютерная томография (КТ) с контрастным усилением органов брюшной полости и таза (рисунок).

КТ органов брюшной полости и таза: новообразования в правом надпочечнике размером 3,2 × 2,1 см (плотность – 39 ЕН) и левом надпочечнике размером 1,3 × 3,0 см (плотность – 31 ЕН).

Согласно результатам обследования, установлен диагноз: двусторонняя феохромоцитома, изолированный норадреналиновый тип секреции, симптоматическая артериальная гипертензия третьей степени, сахарный диабет вследствие феохромоцитомы.

Пациентке была подобрана антигипертензивная и инсулинотерапия в базис-болюсном режиме.

Больная была выписана с рекомендацией проконсультироваться у специалистов Эндокринологического научного центра, от которой она временно воздержалась.

В октябре 2020 г. во время суточного дежурства у пациентки случился гипертонический криз с повышением артериального давления до 260/140 мм рт. ст., на фоне которого развился ишемический инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии с легким центральным правосторонним гемипарезом. Больная была госпитализирована в неврологическое отделение Центрального военного клинического госпиталя им. А.А. Вишневского. Углеводный обмен на момент поступления и в период госпитализации был компенсирован базис-болюсной инсулинотерапией и приемом метформина. На 28 октября 2020 г. уровень гликированного гемоглобина составлял 6,8%.

После стабилизации состояния пациентка была проконсультирована специалистами Эндокринологического научного центра, в частности ей было рекомендовано продолжить предоперационную кардиотропную терапию (доксазозин, бисопролол, амлодипин) с последующей госпитализацией.

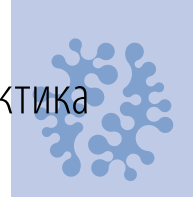
Пациентка от запланированной даты госпитализации отказалась.

В ноябре 2020 г. в домашних условиях, вероятно, на фоне очередного феохромоцитомного криза наступил летальный исход.

## Обсуждение

У пациентов с Ф/ПГЛ патогенез сахарного диабета и нарушения толерантности к глюкозе многофакторный: нарушение секреции и дефицит инсулина, дефекты в передаче сигналов инсулина, а также





увеличение образования эндогенной глюкозы и нарушение экзогенного поглощения глюкозы. При Ф/ПГЛ основными механизмами изменений гомеостаза глюкозы, связанных с гиперсекрецией катехоламинов, являются нарушение секреции инсулина и глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1), а также повышение инсулинорезистентности. В связи с различием в сродстве адреналина и норадреналина с адренергическими рецепторами секреторный фенотип опухоли может по-разному влиять на метаболизм глюкозы у пациентов с Ф/ПГЛ. Адреналин характеризуется более высоким сродством с адренергическими  $\alpha 2$ -рецепторами, которые подавляют секрецию инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы. И наоборот, норадреналин обладает более высоким сродством с  $\alpha$ -рецепторами, которые повышают резистентность к инсулину вследствие увеличения уровня свободных жирных кислот, секреции глюкагона и поглощения глюкозы мышцами. Норадреналин может ингибировать секрецию ГПП-1 через адренергические  $\alpha 1$ - и/или  $\alpha 2$ -рецепторы [16]. Так, в исследовании K. Harada и соавт. было показано, что адреналин способен увеличивать секрецию ГПП-1 через адренергические рецепторы  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$  и  $\beta 1$  [17]. Будущие исследования помогут выявить связь между уровнем ГПП-1 и типом секреции катехоламинов у пациентов с Ф/ПГЛ.

Согласно консенсусу рабочей группы по эндокринной гипертензии Европейского общества по артериальной гипертензии 2020 г. [18], наличие гипертензии и сахарного диабета при нормальной массе тела (индекс массы тела – менее 25 кг/м<sup>2</sup>) у пациентов в возрасте до 50 лет должно вызывать серьезное подозрение в отношении Ф/ПГЛ, поэтому в данной популяции рекомендуется биохимическое тестирование [19]. При вторичном сахарном диабете целесообразен персонализированный терапевтический подход исходя из секреторного фенотипа. Адренергический фенотип, тесно связанный со снижением секреции инсулина, предполагает назначение инсулина с последующим снижением его дозы или отменой после операции. При норадренергическом фенотипе, преимущественно ассоциированном с повышенной инсулинорезистентностью, назначают диету, метформин

или другие пероральные сахароснижающие препараты. Возможно также рассмотреть вопрос о применении агонистов рецепторов ГПП-1, так как считается, что у пациентов с Ф/ПГЛ секреция ГПП-1 может быть нарушена.

Своевременное оперативное удаление феохромоцитомы практически в 80% случаев приводит к исчезновению гипергликемии и артериальной гипертензии [11]. Следовательно, ранняя диагностика злокачественной феохромоцитомы у лиц с атипичными проявлениями хромоаффинсекретирующей опухоли крайне важна [20, 21]. Однако необходимо учитывать, что после хирургической резекции опухоли возможно повышение частоты эпизодов гипогликемий [22], что требует тщательного динамического наблюдения. По разным данным, таковая может составлять от 13% [23] до 21% [24].

В школах сахарного диабета, гипертонической болезни, эндокринных заболеваний необходимо заниматься психологическим консультированием, а также информационно-разъяснительной работой индивидуально и в группах в отношении особенностей вторичных заболеваний, хромоаффинных опухолей в целом и феохромоцитом в частности.

## Выводы

Представленный клинический случай позволяет сделать следующие выводы.

1. Дифференциальная диагностика при впервые выявленном сахарном диабете 2 типа у лиц с гипертонической болезнью должна включать поиск новообразования в надпочечниках (феохромоцитомы).
2. При обнаружении феохромоцитомы у страдающих сахарным диабетом 2 типа и гипертонической болезнью хирургическое лечение является жизненно спасающим. Оно приводит к компенсации сахарного диабета или излечению от него, если развитие было обусловлено феохромоцитомой.
3. После оперативного лечения пациенты нуждаются в динамическом наблюдении с целью оценки возможной гипогликемии и своевременной ее коррекции.
4. Психологическая подготовка пациентов к хирургическому лечению требует участия врачей разных специальностей (кардиолог, эндокринолог, хирург, психотерапевт), что позволит улучшить прогноз. 🌐

## Литература

1. Ronen J.A., Gavin M., Ruppert M.D., Peiris A.N. Glycemic Disturbances in Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Cureus*. 2019; 11 (4): e4551.
2. Mamilla D., Araque K.A., Brofferio A., et al. Postoperative management in patients with pheochromocytoma and paraganglioma. *Cancers (Basel)*. 2019; 11 (7): 936.
3. Gupta G., Pacak K., AACE Adrenal Scientific Committee. Precision medicine: an update on genotype/biochemical phenotype relationships in pheochromocytoma/paraganglioma patients. *Endocr. Pract.* 2017; 23 (6): 690–704.
4. Gu Y.W., Poste J., Kunal M., et al. Cardiovascular manifestations of pheochromocytoma. *Cardiol. Rev.* 2017; 25 (5): 215–222.
5. Soltani A., Pourian M., Davani B.M. Does this patient have pheochromocytoma? A systematic review of clinical signs and symptoms. *J. Diabetes Metab. Disord.* 2016; 15: 6.
6. Sardesai S.H., Mourant A.J., Sivathandon Y., et al. Pheochromocytoma and catecholamine induced cardiomyopathy presenting as heart failure. *Br. Heart J.* 1990; 63 (4): 234–237.



- Falhammar H., Kjellman M., Calissendorff J. Initial clinical presentation and spectrum of pheochromocytoma: a study of 94 cases from a single center. *Endocr. Connect.* 2018; 7 (1): 186–192.
- Edelman E.R., Stuenkel C.A., Rutherford J.D., Williams G.H. Diabetic ketoacidosis associated with pheochromocytoma. *Cleve. Clin. J. Med.* 1992; 59 (4): 423–427.
- Isotani H., Fujimura Y., Furukawa K., Morita K. Diabetic ketoacidosis associated with pheochromocytoma of youth. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1996; 34 (1): 57–60.
- Ishii C., Inoue K., Negishi K., et al. Diabetic ketoacidosis in a case of pheochromocytoma. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2001; 54 (2): 137–142.
- Moustaki M., Paschou S.A., Vakali E., et al. Secondary diabetes mellitus in pheochromocytomas and paragangliomas. *Endocrine.* 2023; 82 (3): 467–479.
- Scholten A., Cisco R.M., Vriens M.R., et al. Pheochromocytoma crisis is not a surgical emergency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 98 (2): 581–591.
- World Health Organization. Classification of diabetes mellitus, 2019 // <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325182>.
- Antar S.A., Ashour N.A., Sharaky M., et al. Diabetes mellitus: Classification, mediators, and complications; A gate to identify potential targets for the development of new effective treatments. *Biomed. Pharmacother.* 2023; 168: 115734.
- World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus, 1999 // <https://iris.who.int/handle/10665/66040>.
- Lopez C., Bima C., Bollati M., et al. Pathophysiology and management of glycemic alterations before and after surgery for pheochromocytoma and paraganglioma. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (6): 5153.
- Harada K., Kitaguchi T., Tsuboi T. Integrative function of adrenaline receptors for glucagon-like peptide-1 exocytosis in enteroendocrine L cell line GLUTag. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2015; 460 (4): 1053–1058.
- Lenders J.W.M., Kerstens M.N., Amar L., et al. Genetics, diagnosis, management and future directions of research of pheochromocytoma and paraganglioma: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of the European Society of Hypertension. *J. Hypertens.* 2020; 38 (8): 1443–1456.
- Bole D., Barbara Simon B. Pheochromocytoma-induced hyperglycemia leading to misdiagnosis of type 1 diabetes mellitus. *AACE Clin. Case Rep.* 2017; 3 (1): e83–e86.
- Balestrieri P.G., Spandrio S., Romanelli G., Giustina G. Diabetes mellitus as presenting feature in extra-adrenal pheochromocytoma: report of a case. *Acta Diabetol. Lat.* 1990; 27 (3): 261–265.
- Inthaphan P., Manosroi W., Charoenchue P., Wannasai K. Diabetes mellitus and cardiomyopathy as presenting features of occult malignant pheochromocytoma. *Cureus.* 2021; 13 (11): e19928.
- Beninato T., Kluijfhout W.P., Drake F., et al. Resection of pheochromocytoma improves diabetes mellitus in the majority of patients. *Ann. Surg. Oncol.* 2017; 24 (5): 1208–1213.
- Akiba M., Kodama T., Ito Y., et al. Hypoglycemia Induced by excessive rebound secretion of insulin after removal of pheochromocytoma. *World J. Surg.* 1990; 14 (3): 317–324.
- Araki S., Kijima T., Waseda Y., et al. Incidence and predictive factors of hypoglycemia after pheochromocytoma resection. *Int. J. Urol.* 2018; 26 (2): 273–277.

## Diabetes Mellitus As a Symptom of Pheochromocytoma: Clinical Observation

V.N. Serebrennikov<sup>1</sup>, A.I. Pavlov, MD, PhD, Prof.<sup>1</sup>, A.A. Prokhorchik, PhD<sup>1</sup>, V.I. Baksheyev, MD, PhD<sup>1</sup>, A.G. Karakozov, MD, PhD, Prof.<sup>2</sup>, A.I. Molodova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center for High Medical Technologies – A.A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital

<sup>2</sup> Russian University of Medicine

Contact person: Viacheslav N. Serebrennikov, [vserebrennikov@list.ru](mailto:vserebrennikov@list.ru)

*The study presents a discussion of a clinical case of a 37-year-old woman who was treated for diabetes mellitus and arterial hypertension. The patient was hospitalized for newly diagnosed diabetes mellitus. During examination, tumors were found in both adrenal glands against the background of diabetes and arterial hypertension. To clarify the hormonal activity of the tumors, adrenal hormone levels were studied and computed tomography of the adrenal glands with intravenous contrast was performed. For the purpose of differential diagnosis, an additional examination was performed, which allowed excluding multiple endocrine neoplasia types 2a and 2b, as well as von Hippel – Lindau syndrome. The patient was diagnosed with bilateral pheochromocytoma, isolated norepinephrine type of secretion; symptomatic arterial hypertension grade 3; diabetes mellitus due to pheochromocytoma. This clinical case demonstrates the advisability of conducting a comprehensive diagnosis in patients with diabetes mellitus and hypertension with a normal body mass index in order to exclude adrenal tumors (pheochromocytomas).*

**Keywords:** pheochromocytoma, diabetes mellitus, arterial hypertension, surgical treatment



XVII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием

## МЕДИЦИНА И КАЧЕСТВО

5–6 декабря 2024

Гибридный формат

«Рэдиссон Славянская», гостиница и деловой центр (г. Москва, Площадь Европы, д. 2)



Подробная информация и регистрация на сайте [mk.mediexpo.ru](http://mk.mediexpo.ru)

XVII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием – «Медицина и качество – 2024» – главное итоговое мероприятие в системе здравоохранения России. Принять участие в конференции можно в двух форматах: очно или онлайн



Пленарное заседание с участием первых лиц системы здравоохранения



Секционные заседания, стратегические сессии, круглые столы, мастер-классы



Подведение итогов премии «За качество и безопасность медицинской деятельности»



Специализированная выставка медицинских изделий, оборудования, информационных продуктов



Заявка по XVII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Медицина и качество – 2024» будет представлена в Комиссию по оценке соответствия учебных мероприятий и материалов для непрерывного медицинского образования

По вопросам участия в программе конференции: ФГБУ «Национальный институт качества» Росздравнадзора: +7 (495) 980-29-35, [info@nqi-russia.ru](mailto:info@nqi-russia.ru), [nqi-russia.ru](http://nqi-russia.ru)



Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Экспо»: +7 (495) 721-88-66 | [expo@mediexpo.ru](mailto:expo@mediexpo.ru) | [mediexpo.ru](http://mediexpo.ru)

Реклама





<sup>1</sup> Городской консультативно-диагностический центр № 1, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Городская больница № 2, Калининград

<sup>3</sup> Городская поликлиника № 114, Санкт-Петербург

<sup>4</sup> Городская поликлиника № 106, Санкт-Петербург

<sup>5</sup> Городская поликлиника № 43, Санкт-Петербург

<sup>6</sup> Городская поликлиника № 3, Калининград

<sup>7</sup> Городская поликлиника № 23, Санкт-Петербург

<sup>8</sup> Городская поликлиника № 117, Санкт-Петербург

<sup>9</sup> Архангельская областная клиническая больница

<sup>10</sup> Городская поликлиника № 44, Санкт-Петербург

<sup>11</sup> Министерство здравоохранения Архангельской области

<sup>12</sup> Городская поликлиника № 100, Санкт-Петербург

<sup>13</sup> Вологодская городская поликлиника № 3

<sup>14</sup> Поликлиника больницы РЖД, Республика Коми, Сосногорск

<sup>15</sup> Вологодский областной центр эндокринологии

<sup>16</sup> Мурманская областная клиническая больница им. П.А. Баяндина

# Интенсификация инсулинотерапии: персонализация против клинической инерции в реальной практике

Х.С. Астамирова<sup>1</sup>, Э.А. Бабаева<sup>2</sup>, Т.С. Иваненко<sup>3</sup>, Л.В. Канчерова<sup>4</sup>, Е.А. Матушкина<sup>5</sup>, Н.П. Николаева<sup>6</sup>, В.А. Паршина<sup>7</sup>, О.Ю. Преснякова<sup>8</sup>, А.К. Рогалева<sup>9</sup>, Е.Ю. Смирнова<sup>10</sup>, М.А. Старцева<sup>9, 11</sup>, М.К. Торосян<sup>12</sup>, П.А. Уйбо<sup>13</sup>, Л.М. Филиппова<sup>14</sup>, Н.И. Холмская<sup>15</sup>, А.А. Четверкина<sup>4</sup>, Е.П. Чистякова<sup>16</sup>, И.Г. Юрикова<sup>4</sup>

Адрес для переписки: Мария Александровна Старцева, startsevamarina@gmail.com

Для цитирования: Астамирова Х.С., Бабаева Э.А., Иваненко Т.С. и др. Интенсификация инсулинотерапии: персонализация против клинической инерции в реальной практике. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (29): 30–35.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-29-30-35

*В последние годы эндокринологическое сообщество вновь стало подчеркивать важность своевременной инсулинотерапии сахарного диабета 2 типа. Однако в силу клинической инерции включение в схему терапии инсулина и особенно ее интенсификация значительно запаздывают.*

*В статье рассмотрены проблемы инсулинотерапии и клинической инерции в отношении ее назначения. Представлен опыт эндокринологов Северо-Западного федерального округа преодоления клинической инерции с помощью доступных в настоящее время инструментов.*

*Практические наработки касаются интенсификации базальной инсулинотерапии фиксированной комбинацией базального инсулина гларгин 100 ЕД и агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 ликсисенатида (препаратом Соликва СолоСтар®) у пациентов с неудовлетворительным гликемическим контролем. Для обоснования и оценки результатов интенсификации лечения по истечении трех месяцев использовали дневник вариабельности гликемии как доступную валидированную альтернативу непрерывному мониторингу гликемии. Для интенсификации была выбрана фиксированная комбинация инсулинов деглудек и аспарт (иДегАсп) (препарат Райзодег®). Полученные нами результаты подтверждают целесообразность преодоления клинической инерции, а также эффективность, безопасность и удобство применения иДегАсп. Данная комбинация продемонстрировала нейтральность в отношении массы тела. Кроме того, было отмечено, что дневник вариабельности гликемии является доступным инструментом для детальной оценки качества гликемического контроля.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, клиническая инерция, дневник вариабельности гликемии, инсулин деглудек и инсулин аспарт, Райзодег, инсулин гларгин и ликсисенатид, Соликва СолоСтар

## Введение

В январе 2024 г. эксперты Американской диабетической ассоциации в стандартах оказания помощи при диабете впервые за многие годы сделали акцент на применение инсулина. Они предложили рассма-

тривать возможность введения инсулина на любой стадии сахарного диабета (СД) 2 типа независимо от получения других сахароснижающих препаратов (ССП) пациентам, которые в этом нуждаются, с возможной коррекцией дозы других ССП при



риске развития гипогликемии [1]. Американские рекомендации, так же как и российские [2], нацелены на повышение внимания к проблеме клинической инерции в отношении старта и интенсификации инсулинотерапии и, главное, на ее преодоление.

Появление новых групп ССП, таких как ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ-2) и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1), открыло новые возможности влияния на патогенез и прогноз СД 2 типа. Результаты применения иНГЛТ-2 и арГПП-1 в отношении снижения риска развития микро- и макрососудистых осложнений, воздействия на кардиоренальный континуум оказались впечатляющими. Как следствие, предположили, что данные препараты могут стать альтернативой инсулину при СД 2 типа. Это привело к усилению клинической инерции в отношении инсулинотерапии и даже некоторой ее стигматизации. Однако у части пациентов назначение иНГЛТ-2 и арГПП-1 может быть неприемлемым из-за непереносимости, противопоказаний, развития побочных эффектов и/или стоимости.

В одном из недавних литературных обзоров, посвященных формированию клинической инерции, была выделена роль специалистов здравоохранения, пациентов и системы здравоохранения [3]. Так, в начале инсулинотерапии или на этапе ее интенсификации высказывались опасения по поводу риска возникновения гипогликемии и увеличения веса, а также по поводу отсутствия у пациентов способности придерживаться схемы терапии [4–6].

Согласно данным других работ, у пациентов с СД 2 типа, принимавших два или три ССП, медиана времени до начала введения инсулина варьировалась от пяти лет до 7,1 года и более [7–13]. Исследование с участием пациентов с СД 2 типа, которые впервые начали получать базальную инсулинотерапию, показало, что через шесть месяцев плохой гликемический контроль сохранялся у 81% [10]. Через 12 месяцев только 34% пациентов с неконтролируемой гликемией на фоне базальной инсулинотерапии предприняли шаги по интенсификации лечения [10].

В обзоре 2023 г. отмечено, что у больных СД 2 типа со средним показателем гликированного гемоглобина (HbA1c) более 8% время до интенсификации лечения составляло не менее пяти лет [11]. Эти данные убедительно свидетельствуют о значительной задержке начала и интенсификации инсулинотерапии у подходящих для этого по клиническому статусу пациентов. В связи со сказанным необходимо отметить, что клинически подходящие пациенты, которые впервые начали вводить инсулин по рекомендациям врачей, в среднем достигали уровня HbA1c 7,0% через 18 месяцев в отличие от отказавшихся от такого лечения [12]. В последнем случае для достижения такого уровня HbA1c требовалось 30 месяцев.

Как упоминалось выше, одной из основных причин клинической инерции в отношении назначения инсулинотерапии является страх гипогликемий. Однако в ряде исследований, в частности в исследованиях

ACCORD и SOLVE [13, 14], после старта и интенсификации инсулинотерапии наблюдалось даже уменьшение случаев гипогликемии. Во многом это связано с появлением новых поколений инсулинов, обладающих низкой вариабельностью сахароснижающего эффекта, оптимальной продолжительностью действия в зависимости от задач (длительной (гларгин) и сверхдлительной (дегludeк) – для базальных инсулинов, ультракороткой (аспарт, лизпро, глулизин) и сверхбыстрой (аспарт сверхбыстрого действия) – для прандиальных инсулинов), а также значительно более безопасных в отношении риска развития гипогликемий.

Важно подчеркнуть, что уменьшить страх гипогликемий и снизить терапевтическую инерцию помогают новые технологии мониторинга, специально ориентированные на непрерывную оценку уровня глюкозы (во избежание гипогликемических эпизодов) и улучшение качества жизни пациентов. Проведенные за последнее десятилетие исследования доказали, что непрерывный мониторинг связан со значительным снижением количества тяжелых гипогликемий и улучшением способности распознавать гипогликемии [15, 16].

Вопрос о применении препаратов инсулинового ряда рано или поздно встает перед многими пациентами. Известно, что по мере прогрессирования СД 2 типа нарастает дисфункция  $\beta$ -клеток, поэтому лечение неинсулиновыми ССП не позволяет достигать или поддерживать адекватный гликемический контроль. Кроме того, только инсулин способен целенаправленно влиять на все патофизиологические дефекты СД 2 типа, а именно на нарушение действия инсулина, инсулинорезистентность и дефицит инсулина [17].

Таким образом, своевременное активное управление гликемией является не только оправданным, но и необходимым [17], в том числе более раннее, чем было принято считать, применение или интенсификация инсулинотерапии. При этом инсулинотерапия должна быть максимально физиологичной, не только обеспечивать базальный уровень инсулина для поддержания баланса между скоростью продукции глюкозы печенью и периферическим захватом глюкозы глюкозозависимыми тканями в ночное время и длительных промежутках между приемами пищи, но и влиять на постпрандиальную инсулиномию и гликемию.

Приведенные данные подтверждают острую необходимость преодоления клинической инерции для предотвращения негативных последствий длительного отсутствия надлежащего гликемического контроля. Современные группы препаратов, инсулины последних поколений, ассоциированные с низким риском гипогликемий, новые технологии и подходы к самоконтролю способны уменьшить клиническую инерцию.

Необходимо отметить, что в условиях рутинной клинической практики эндокринологи решают множество задач, среди которых обеспечение пер-



сонализированного подхода к выбору целевых показателей гликемического контроля, подбору сахароснижающей терапии, ее своевременной адаптации и/или интенсификации [2, 18], поддержание мотивации пациентов к соблюдению рекомендаций и проведению регулярного самоконтроля, преодоление страха перед гипогликемией и набором веса. Из них наиболее сложная именно интенсификация инсулинотерапии, требующая перехода на большее количество инъекций и точек самоконтроля, а также более значимо влияющая на образ жизни и режим питания.

В последние несколько лет в Российской Федерации доступен современный препарат Соликва СолоСтар® с фиксированным соотношением компонентов. В его состав входят базальный инсулин гларгин 100 ЕД и арГПП-1 ликсисенатид (иГларЛикси).

Ликсисенатид – производное арГПП-1 эксендина. Он обеспечивает уменьшение постпрандиальной гликемии главным образом за счет задержки опорожнения желудка и снижения высвобождения глюкогона.

Период полураспада ликсисенатида составляет два – четыре часа. Это означает, что контроль постпрандиальной гликемии происходит преимущественно во время еды после инъекции [19].

Ликсисенатид особенно широко применяется на старте инсулинотерапии [20].

Однако через один – три года применения иГларЛикси, даже после добавления дополнительных ССП, его эффект ускользает, качество гликемического контроля снижается.

В силу клинической инерции усиление коррекции прандиальной гликемии нередко происходит с отсрочкой. К уже получаемым препаратам добавляются два-три ССП из всех возможных групп, хотя, согласно современным стандартам терапии СД 2 типа [1, 2], требуется интенсификация инсулинотерапии. В действующих на сегодняшний день российских рекомендациях указывается, что в данной ситуации возможны два варианта: применение базис-болюсного режима инсулинотерапии либо фиксированной комбинации инсулина сверхдлительного действия и ультракороткого инсулина или смесей инсулинов [2]. Поскольку смеси инсулинов и базис-болюсный режим инсулинотерапии предполагают от трех до пяти инъекций в день, увеличение частоты самоконтроля, повышение риска и страха гипогликемий, а также снижение качества жизни, многие специалисты для интенсификации инсулинотерапии выбирают фиксированную комбинацию инсулинов деглудек и аспарт (иДегАсп). Это комбинация инсулина сверхдлительного и инсулина ультракороткого действия. Безусловно, в основе этого выбора лежит персонализированный подход к пациенту, при котором учитываются осложнения СД 2 типа и сопутствующая патология. Согласно данным рандомизированных клинических исследований и исследований реальной клинической практики, перевод на иДегАсп должен обеспечивать качественный гликемический контроль в течение суток с минимальным риском развития гипоглике-

мий и безопасность в отношении сердечно-сосудистой системы [21–23].

Гибкий режим дозирования позволяет адаптировать терапию иДегАсп к любому образу жизни и режиму дня. Препарат не требует ресуспендирования.

Согласно современным российским и зарубежным рекомендациям, степень гликемического контроля при СД определяется не только по достижению целевого уровня HbA1c, но и по времени нахождения в целевом диапазоне (time in range, TIR), в диапазонах гипо- (time below range, TBR) и гипергликемий (time above range, TAR) [1, 2], вариабельности гликемии (коэффициенту вариации (coefficient of variation, CV)) [16]. Показатель TIR связан с риском развития микрососудистых осложнений, поэтому может использоваться в качестве критерия оценки наличия таковых. Время нахождения в диапазонах выше и ниже целевого диапазона может быть полезным для определения эффективности и безопасности применяемых схем лечения. При амбулаторном самоконтроле следует ориентироваться на уровень HbA1c менее 7%, TIR более 70% в сочетании с TBR менее 4% в диапазоне гликемии менее 3,9 ммоль/л [1, 2, 24].

Необходимо отметить, что в Северо-Западном федеральном округе многие специалисты уже более двух лет используют дневник вариабельности гликемии (ДВГ) [25]. Валидированный инструмент, позволяющий рассчитывать целевые значения TIR (pTIR), TAR (pTAR) и TBR (pTBR) в условиях рутинной амбулаторной практики, когда для большинства пациентов в силу различных причин непрерывный мониторинг гликемии недоступен. В данном случае p перед показателем означает, что последний является расчетным. Это позволяет дифференцировать полученный результат и показатели TIR, TBR, TAR при непрерывном мониторинговании.

Благодаря ведению ДВГ пациенты становятся активными участниками процесса управления заболеванием. Они видят, сколько показателей самоконтроля находится в целевом диапазоне, а также каков риск развития гипогликемий, в том числе бессимптомных. В ДВГ для оцениваемых параметров помимо числовых значений предусмотрена цветовая индикация (рис. 1). Это облегчает понимание полученных данных, что особенно важно для пожилых пациентов.

Ниже представлен опыт преодоления клинической инерции в отношении интенсификации инсулинотерапии в амбулаторной практике врачей-эндокринологов Северо-Западного федерального округа, осуществленной с помощью доступных в настоящее время в РФ препаратов и средств контроля.

### Клиническое наблюдение

Среди наблюдавшихся у разных врачей-эндокринологов пациентов во время очередных визитов были выявлены лица с несоответствующими индивидуальным целям гликемического контроля результатами на фоне терапии иГларЛикси и от одного до трех ССП. В результате была сформирована группа из 25 чело-



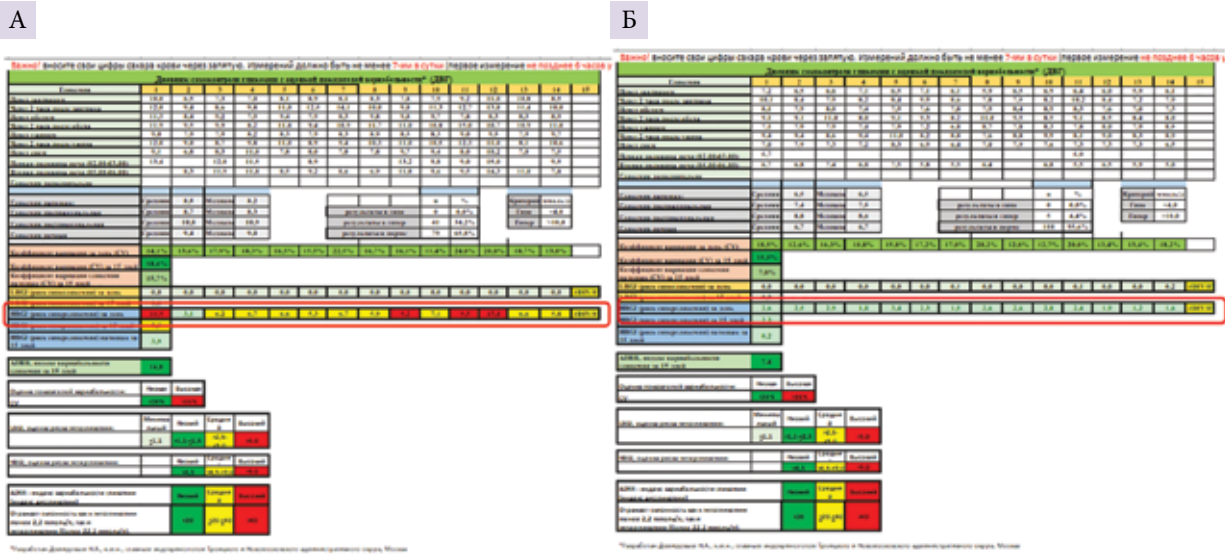
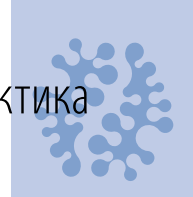


Рис. 1. Пример заполненного дневника вариабельности гликемии до (А) и через три месяца после смены терапии (Б)

век, из них 11 (44%) мужчин и 14 (56%) женщин. Средний возраст больных составил  $62,0 \pm 7,8$  года (от 48 до 76 лет), длительность СД 2 типа –  $12,0 \pm 5,4$  года, индекс массы тела –  $30,0 \pm 1,7$  кг/м<sup>2</sup>. Доза иГларЛикси была подобрана индивидуально и титровалась в соответствии с тощачковой гликемией.

Использование ДВГ предлагалось во время плановых визитов пациентов в лечебно-профилактические учреждения. Пациенты вели ДВГ для оценки качества гликемического контроля и необходимости изменения схемы терапии. После корректировки проводимого лечения показатели самоконтроля мониторировали повторно с использованием ДВГ для оценки эффективности и безопасности в отношении риска развития гипогликемических состояний.

Пациенты проводили ежедневный самоконтроль в соответствии с рекомендациями разработчиков ДВГ (от четырех до семи раз в сутки) в течение двух недель.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью программ описательной статистики. Для расчета использовали Т-критерий Уилкоксона. Результаты представляли в виде среднего значения и стандартного отклонения.

Исходно с помощью ДВГ у пациентов были выявлены не соответствующие целям лечения результаты (таблица). Было принято решение о переводе больных на двукратный режим введения фиксированной комбинации иДегАсп с коррекцией остальной сахароснижающей терапии. В основном в схеме терапии оставляли терапевтические дозы иНГЛТ-2 с доказанными кардио- и нефропротективными свойствами. Ключевой причиной интенсификации инсулинотерапии и перевода с иГларЛикси на иДегАсп ожидаемо оказалась гипергликемия – 84% случаев (рис. 2).

Через три месяца полученные результаты подтвердили правильность принятого решения об интенсификации инсулинотерапии (см. таблицу). Так,

Характеристика показателей гликемического контроля, оцененных с помощью дневника вариабельности гликемии

Показатель	Исходно	Через 3 месяца после смены терапии	p
HbA1c, %	$9,78 \pm 0,93$	$8,57 \pm 0,69$	$p < 0,0001$
pTIR, %	$52,22 \pm 17,70$	$83,27 \pm 12,69$	$p = 0,01$
CV	$21,12 \pm 4,06$	$13,25 \pm 3,40$	$p = 0,02$
pTAR, %	$47,69 \pm 17,80$	$16,81 \pm 12,60$	$p = 0,01$
pTBR, %	$0,68 \pm 0,64$	0	$p < 0,001$

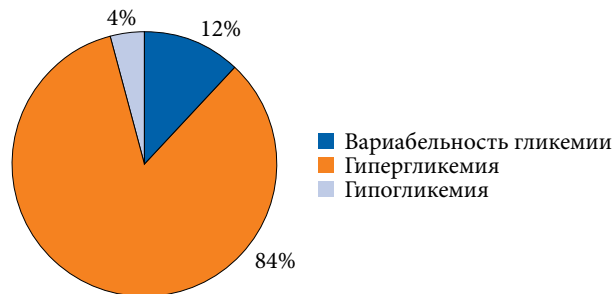


Рис. 2. Причины перевода с предшествующей терапии

наблюдались положительные количественные и качественные изменения всех показателей углеводного обмена: HbA1c, pTIR, pTAR и CV (рис. 3). Уровень HbA1c в среднем снизился на 1,2% (см. рис. 3), продолжительность расчетного времени нахождения в целевом диапазоне увеличилась практически на 70%. При этом большая часть пациентов превзошла минимальный рекомендуемый порог в 70% по показателю времени нахождения в целевом диапазоне (см. рис. 3). У пациентов также исчезли единичные гипогликемические состояния, которые отмечались на фоне предшествующей терапии.

Необходимо отметить, что интенсификация инсулинотерапии не повлияла на массу тела.

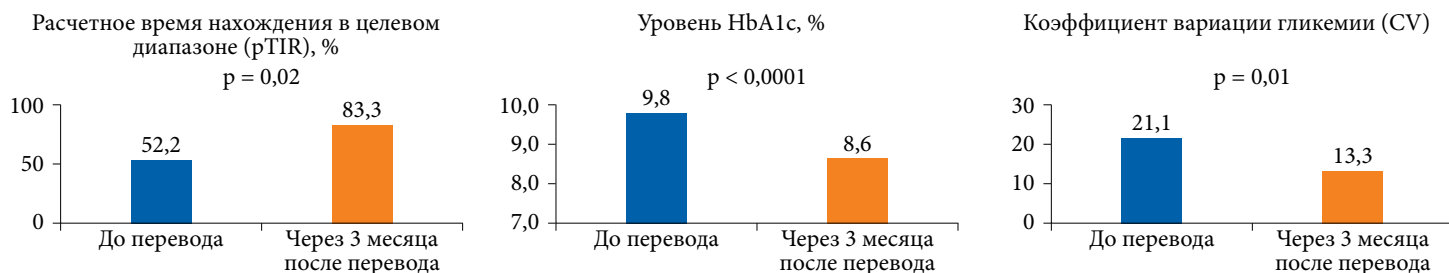


Рис. 3. Динамика показателей гликемического контроля через три месяца после смены терапии

Таким образом, данные российской амбулаторной практики подтвердили результаты рандомизированных клинических исследований и исследований реальной клинической практики в отношении эффективности и безопасности, а также в отношении удобства применения иДегАсп. Так, ни у одного пациента не возникло сложностей с титрацией доз при смене терапии (перевод с иГларЛикси на иДегАсп).

## Заключение

Современная диабетология предлагает широкий спектр инструментов для качественного управления СД 2 типа.

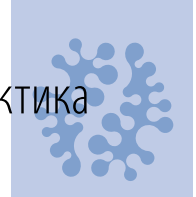
В рамках персонализированного подхода к лечению основные задачи врачей заключаются в своевременной оценке гликемического контроля у пациента и его текущих потребностей, а также в подборе для него терапии такой интенсивности, которая будет способствовать достижению целевых показателей гликемии, улучшению прогноза СД 2 типа и качества жизни. 🌟

## Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи, а также отсутствие любой финансовой поддержки.

## Литература

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Standards of Care in Diabetes – 2024. Diabetes Care. 2024; 47 (Suppl. 1): S5–S10.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск. М., 2023.
3. Andreozzi F, Candido R, Corrao S, et al. Clinical inertia is the enemy of therapeutic success in the management of diabetes and its complications: a narrative literature review. Diabetol. Metab. Syndr. 2020; 12: 52.
4. Iqbal N., Ali Z., Ullah I., et al. Psychological barriers towards early insulin initiation in uncontrolled type 2 diabetic patients. J. Postgrad. Med. Inst. [Internet]. 2019; 33 (1): 13–18.
5. Bailey C.J. Under-treatment of type 2 diabetes: Causes and outcomes of clinical inertia. Int. J. Clin. Pract. 2016; 70 (12): 988–995.
6. Perez-Nieves M., Polonsky W., Fisher L., et al. Attitudes among adults with type 2 diabetes affecting insulin initiation and discontinuation. Diabetol. 2018; 61 (Suppl. 1): S438.
7. Khunti K., Wolden M.L., Thorsted B.L., et al. Clinical inertia in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study of more than 80,000 people. Diabetes Care. 2013; 36 (11): 3411–3417.
8. Kim S.G., Kim N.H., Ku B.J., et al. Delay of insulin initiation in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with oral hypoglycemic agents (analysis of patient- and physician-related factors): a prospective observational DIPP-FACTOR study in Korea. J. Diabetes Investig. 2017; 8 (3): 346–353.
9. Mast M.R., Jansen A.P.D., Kostense P.J., et al. What is the delay in time to insulin therapy initiation in patients with type 2 diabetes not responding to oral glucose lowering agents? Delay time to insulin initiation [Abstract]. Ned. Tijdschr. Diabet. 2013; 138 (11).
10. Mocarski M., Yeaw J., Divino V., et al. Slow titration and delayed intensification of basal insulin among patients with type 2 diabetes. J. Manag. Care Spec. Pharm. 2018; 24 (4): 390–400.
11. Gavin J.R., Abaniel R.M., Viridi N.S. Therapeutic inertia and delays in insulin intensification in type 2 diabetes: a literature review. Diabetes Spectr. 2023; 36 (4): 379–384.
12. Hosomura N., Zhang H., Turchin A. Blood glucose control in patients with type 2 diabetes who decline insulin therapy. Endocr. Rev. 2018; 39 (Suppl. 1): i184–i185.
13. Bonds D.E., Miller M.E., Bergenstal R.M., et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. BMJ. 2010; 340: b4909.
14. Caputo S., Andersen H., Kaiser M., et al. Effect of baseline glycosylated hemoglobin A1c on glycemic control and diabetes management following initiation of once-daily insulin detemir in real-life clinical practice. Endocr. Pract. 2013; 19 (3): 462–470.
15. Anderson J.E., Gavin J.R., Kruger D.F. Current eligibility requirements for CGM coverage are harmful, costly, and unjustified. Diabetes Technol. Ther. 2020; 22 (3): 169–173.
16. Gavin J.R., Bailey C.J. Real-world studies support use of continuous glucose monitoring in type 1 and type 2 diabetes independently of treatment regimen. Diabetes Technol. Ther. 2021; 23 (Suppl. 3): S19–S27.



17. Аметов А.С. Инсулинотерапия. Роль и место в управлении СД 2-го типа. РМЖ. 2014; 13: 970.
18. Демидова Т.Ю., Титова В.В. Инсулинотерапия – персонализированный подход к управлению гликемией при сахарном диабете. Терапевтический архив. 2020; 92 (12): 201–206.
19. Okere A.N., Montesdeoca J., Glasper A., Diaby V. An evaluation of the clinical therapeutic effect of lixisenatide in type 2 diabetes patients: a systematic literature review. Curr. Diabetes Rev. 2018; 14 (4): 363–375.
20. Moreira R.O., Cobas R., Lopes Coelho A.R.C. Combination of basal insulin and GLP-1 receptor agonist: is this the end of basal insulin alone in the treatment of type 2 diabetes? Diabetol. Metab. Syndr. 2018; 10: 26.
21. Инструкция к лекарственному препарату Райзодег®. Государственный реестр лекарственных средств (minzdrav.gov.ru).
22. Rodbard H.W., Cariou B., Pieber T.R., et al. Treatment intensification with an insulin degludec (IDeg)/insulin aspart (IAsp) co-formulation twice daily compared with basal IDeg and prandial IAsp in type 2 diabetes: a randomized, controlled phase III trial. Diabetes Obes. Metab. 2016; 18 (3): 274–280.
23. Kesavadev J., Saboo B.D., Shankar A. IDegAsp improves glycemic control with minimal hypoglycemia – an Indian real-world study in T2D subjects. Diabetes. 2018; 67 (Suppl. 1): 389-P.
24. Battelino T., Danne T., Bergenstal R.M., et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. Diabetes Care. 2019; 42 (8): 1593–1603.
25. Анциферов М.Б., Демидов Н.А., Котешкова О.М. и др. Оценка вариабельности уровня гликемии на основе самоконтроля. Результаты пилотного проекта. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2021; 10 (2): 26–31.

### Intensification of Insulin Therapy: Personalization Versus Clinical Inertia in Real Practice

Kh.S. Astamirova<sup>1</sup>, E.A. Babayeva<sup>2</sup>, T.S. Ivanenko<sup>3</sup>, L.V. Kancherova<sup>4</sup>, Ye.A. Matushkina<sup>5</sup>, N.P. Nikolayeva<sup>6</sup>, V.A. Parshina<sup>7</sup>, O.Yu. Presnyakova<sup>8</sup>, A.K. Rogaleva<sup>9</sup>, Ye.Yu. Smirnova<sup>10</sup>, M.A. Startseva<sup>9,11</sup>, M.K. Torosyan<sup>12</sup>, P.A. Uybo<sup>13</sup>, L.M. Filippova<sup>14</sup>, N.I. Kholmetskaya<sup>15</sup>, A.A. Chvertkina<sup>4</sup>, Ye.P. Chistyakova<sup>16</sup>, I.G. Yurikova<sup>4</sup>

<sup>1</sup> City Consulting and Diagnostic Center No 1, St. Petersburg

<sup>2</sup> City Hospital No 2, Kaliningrad

<sup>3</sup> City Clinic No 114, St. Petersburg

<sup>4</sup> City Clinic No 106, St. Petersburg

<sup>5</sup> City Clinic No 43, St. Petersburg

<sup>6</sup> City Clinic No 3, Kaliningrad

<sup>7</sup> City Clinic No 23, St. Petersburg

<sup>8</sup> City Clinic No 117, St. Petersburg

<sup>9</sup> Arkhangelsk Regional Clinical Hospital

<sup>10</sup> City Clinic No 44, St. Petersburg

<sup>11</sup> Ministry of Health of the Arkhangelsk Region

<sup>12</sup> City Clinic No 100, St. Petersburg

<sup>13</sup> Vologda City Clinic No 3

<sup>14</sup> Clinic of the Russian Railways Hospital, Komi Republic, Sosnogorsk

<sup>15</sup> Vologda Regional Center of Endocrinology

<sup>16</sup> Murmansk Regional Clinical Hospital named after P.A. Bayandin

Contact person: Maria A. Startseva, startsevamar@gmail.com

*In recent years, the society of endocrinologists has regained recognition of the importance of timely insulin therapy for type 2 diabetes mellitus. However, due to clinical inertia, the inclusion of insulin therapy in the treatment regimen and especially its intensification is significantly delayed.*

*The article discusses the problems of insulin therapy and clinical inertia in relation to its administration.*

*The experience of endocrinologists of the Northwestern Federal District in overcoming clinical inertia with the help of currently available tools is presented.*

*Practical developments concern the intensification of basal insulin therapy with a combined preparation of basal insulin glargine 100 U and glucagon-like peptide 1 receptor agonist lixisenatide with a fixed ratio (commercial name Soliqua SoloStar) in patients with unsatisfactory glycemic control. To substantiate and control the results of intensification after 3 months of therapy, the diary of glycemic variability was used as an available validated alternative to continuous glycemic monitoring. A fixed combination of insulin degludec and aspart (iDegAsp) (commercial name Ryzodeg) was selected for intensification.*

*According to the observation data, firstly, the feasibility of overcoming clinical inertia and intensifying insulin therapy did not raise any doubts. Secondly, the literature data on the effectiveness of iDegAsp, its safety and convenience of flexible use, as well as its neutral effect on weight were confirmed. In addition, the diary of glycemic variability demonstrated itself as a worthy and accessible tool for a detailed assessment of the quality of glycemic control once again.*

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, clinical inertia, glycemic variability diary, insulin degludec and insulin aspart, Ryzodeg, insulin glargine and lixisenatide, Soliqua SoloStar





# От исследований TECOS и ODYSSEE, систематического обзора и метаанализа к персонализированной терапии: эффективность и безопасность ситаглиптина

О.Д. Рымар, д.м.н., Т.М. Никитенко, к.м.н., А.К. Овсянникова, д.м.н.

Адрес для переписки: Оксана Дмитриевна Рымар, orymar23@gmail.com

Для цитирования: Рымар О.Д., Никитенко Т.М., Овсянникова А.К. От исследований TECOS и ODYSSEE, систематического обзора и метаанализа к персонализированной терапии: эффективность и безопасность ситаглиптина. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (29): 36–42.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-29-36-42

*Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4), или глиптины, – один из передовых классов пероральных сахароснижающих препаратов, которые блокируют разрушающее воздействие ДПП-4 на инкретиновые гормоны (глюкагоноподобный пептид 1 и глюкозозависимый инсулиотропный полипептид), тем самым увеличивая синтез и секрецию инсулина, а также подавляют секрецию глюкагона после приема пищи. В результате осуществляется контроль постпрандиального уровня глюкозы и уровня глюкозы в крови натощак.*

*На сегодняшний день ситаглиптин является самым изученным представителем иДПП-4. Однако интерес к нему как исследователей, так и врачей не снижается.*

*Применение ситаглиптина (препарата Кселевия) приводит к достоверному улучшению контроля метаболизма глюкозы. Он активно используется у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами. В статье представлены данные о высоком профиле безопасности и возможности эффективного комбинирования препарата Кселевия с другими сахароснижающими средствами. Кроме того, приведен обзор исследований, результаты которых свидетельствуют о целесообразности ранней инициации терапии СД 2 типа фиксированной комбинацией ситаглиптина с метформином (препаратом Велметия). Фиксированная комбинация позволяет лучше придерживаться схемы лечения. Она оптимальна для молодых и пожилых пациентов с СД 2 типа, а также для лиц с редкими формами диабета.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, HNF1A-MODY, ингибиторы дипептидилпептидазы 4, ситаглиптин, Кселевия, Велметия, комбинированная терапия

## **Ситаглиптин**

Ситаглиптин – первый препарат из группы глиптинов. Он был одобрен к применению экспертами Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (США) в октя-

бре 2006 г. Таким образом, на данный момент времени опыт его использования насчитывает более 15 лет. Ситаглиптин – самый изученный представитель ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4). Его эффективность и безопасность в комбинации с пре-



паратами других групп продолжают активно исследоваться.

На сегодняшний день установлено, что ситаглиптин снижает уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), постпрандиальной глюкозы и глюкозы плазмы натощак. При этом на фоне его применения значительная доля пациентов достигает целевого уровня HbA1c [1, 2]. Ситаглиптин практически не оказывает влияния на массу тела. В исследовании TECOS подтверждена не меньшая сердечно-сосудистая безопасность ситаглиптина, чем безопасность стандартной терапии. Показатели смертности, не связанной с сердечно-сосудистыми событиями, были одинаковыми у принимавших ситаглиптин и плацебо (2,3%). Частота госпитализаций по поводу сердечной недостаточности также не различалась между группами ситаглиптина и плацебо. Безопасность ситаглиптина в отношении риска развития сердечной недостаточности была подтверждена в ходе дополнительного анализа данных исследования TECOS, в котором группы были стратифицированы по наличию или отсутствию патологии в анамнезе. Частота госпитализаций по поводу сердечной недостаточности оставалась одинаковой в обеих группах (отношение рисков (ОР) 1,00 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 0,83–1,20;  $p = 0,98$ ) [3]. Низкая частота гипогликемий при монотерапии ситаглиптином как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с СД 2 типа является следствием глюкозозависимой стимуляции секреции инсулина [1, 4]. Нежелательные явления (НЯ), связанные с желудочно-кишечным трактом, особенно диарея и тошнота, в группе ситаглиптина отмечались реже, чем в группе метформина (MET) [1]. Однако на фоне лечения ситаглиптином наблюдалось развитие специфических НЯ, таких как назофарингит, боль в спине, остеоартрит и боль в конечностях [5].

Согласно данным исследований, ситаглиптин улучшал постпрандиальные реакции инсулина и С-пептида, соотношение проинсулина и инсулина, показатели гомеостатической модели оценки функции  $\beta$ -клеток (НОmeostasis Model Assessment  $\beta$ , НОМА- $\beta$ ) и резистентности к инсулину (НОМА-IR) [1, 5, 6]. Известно, что при СД 2 типа масса  $\beta$ -клеток снижается примерно на 40–60% [7]. Это связывают с апоптозом  $\beta$ -клеток [7], а также с их дедифференцировкой (как следствие потери идентичности снижение секреции инсулина) или неблагоприятной трансдифференцировкой в  $\alpha$ -клетки (как следствие повышение секреции глюкагона) [8]. Указанные преобразования способны изменить соотношение  $\beta$ - и  $\alpha$ -клеток в островках поджелудочной железы в сторону увеличения последних [9]. На моделях животных показано, что глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1) – один из инкретинов, эффекты которого продлеваются при приеме ситаглиптина, снижает апоптоз  $\beta$ -клеток, стимулировал образование новых  $\beta$ -клеток из резидентных клеток-предшественников, дедифференцированных  $\beta$ -клеток или  $\alpha$ -клеток [8, 10, 11], вследствие чего нормализовалась масса  $\beta$ -клеток, а также соот-

ношение  $\beta$ - и  $\alpha$ -клеток в островках поджелудочной железы [12]. Кроме того, иДПП-4 продемонстрировали ряд положительных плейотропных эффектов, в частности, на эндотелий сосудов [13], липидный обмен [14] и артериальное давление [15].

### Комбинация с разными сахароснижающими препаратами при сахарном диабете 2 типа

Несмотря на преимущества иДПП-4 в целом и ситаглиптина в частности, должного контроля гликемии с помощью монотерапии удастся достичь не всегда. В процессе поиска способов повышения эффективности терапии СД были проанализированы данные о применении комбинации ситаглиптина с другими сахароснижающими препаратами. Так, комбинация ситаглиптина и глимепирида в дозе 0,5 мг/сут была эффективной и безопасной у пациентов с СД 2 типа, недостаточно контролируемым глимепиридом в высоких дозах [16]. При использовании комбинации пиоглитазона с ситаглиптином отмечалось значительное снижение уровня HbA1c по сравнению с применением пиоглитазона и плацебо [17]. Кроме того, при лечении комбинацией пиоглитазона и ситаглиптина значительно снижался уровень проинсулина в сыворотке крови натощак и изменялось соотношение проинсулина и инсулина по сравнению с терапией пиоглитазоном и плацебо ( $p < 0,01$ ). Такая терапия хорошо переносилась и не повышала риск развития гипогликемий – два случая против нуля случаев. В рандомизированном 24-недельном исследовании 40 пациентов с плохим контролем СД (HbA1c – от 7,0 до 8,5%) ситаглиптином были случайным образом разделены на две равные группы. В первой группе к ситаглиптину был добавлен репаглинид (ADD-ON,  $n = 20$ ). Вторая группа была переведена с ситаглиптина на репаглинид (SWITCH,  $n = 20$ ). К 24-й неделе в группе ADD-ON среднее изменение уровня HbA1c от исходного составило 0,87%, что было значительно больше, чем в группе SWITCH – 0,03% ( $p = 0,000$ ). Были отмечены значительные улучшения средних изменений уровня глюкозы плазмы натощак и площади под кривой (area under curve, AUC) глюкозы в группе ADD-ON по сравнению с группой SWITCH ( $p = 0,007$  и  $p = 0,001$ ). В группе ADD-ON, с одной стороны, среднее изменение уровня инсулина натощак было значительно снижено ( $p = 0,026$ ), с другой – секреция инсулина относительно повышения уровня глюкозы, определяемая как  $AUC$  инсулина :  $AUC$  глюкозы, значительно увеличилась по сравнению с группой SWITCH ( $p = 0,015$ ) [18]. В другом исследовании 103 пациента с плохо контролируемым СД 2 типа, получавшие инсулин аспарт 30, были случайным образом разделены на три группы: группа А (группа лечения непрерывной подкожной инфузией инсулина – помповая инсулинотерапия), группа В (помповая инсулинотерапия в сочетании с акарбозой), группа С (помповая инсулинотерапия в сочетании с ситаглиптином). Лечение продолжалось две недели. Доза инсулина



корректировалась в зависимости от уровня глюкозы. В последние три дня проводился 72-часовой непрерывный мониторинг уровня глюкозы. В группе С, которая получала комбинацию помповой инсулинотерапии с ситаглиптином, в отличие от группы А, в которой проводилась только помповая инсулинотерапия, в большей степени отмечалось снижение вариабельности уровня глюкозы в крови в течение дня, дозы инсулина, риска гипогликемий, а также улучшение функции  $\beta$ -клеток [19]. В другом сравнительном исследовании комбинации плацебо / ингибиторов  $\alpha$ -глюкозидазы (иАГ) с комбинацией иДПП-4/иАГ вторая ассоциировалась с большим снижением уровня HbA1c (средневзвешенная разница 1,2% (95% ДИ 1,6– -0,8)), глюкозы плазмы натощак и постпрандиальной глюкозы без увеличения массы тела [20]. Риск развития гипогликемий и побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта был одинаковым в группах.

В настоящий момент времени наибольшую привлекательность представляет терапия метформином и ситаглиптином в двойной или тройной комбинации с фиксированными дозами.

Метформин признан препаратом первой линии при СД 2 типа. Он может усилить эффект иДПП-4 за счет различных механизмов увеличения уровня ГПП-1 в крови [21].

В исследовании ODYSSEE сравнивалась продолжительность поддерживающей терапии СД 2 типа с использованием либо МЕТ и ситаглиптина, либо МЕТ и производного сульфонилмочевины (ПСМ) [22]. В нем приняли участие взрослые пациенты, которые не достигали целей на фоне монотерапии МЕТ и начали получать двойную терапию МЕТ и ситаглиптином или МЕТ и ПСМ в течение предыдущих восьми недель. Медиана продолжительности лечения МЕТ и ситаглиптином была достоверно больше ( $p < 0,0001$ ), чем таковая МЕТ и ПСМ, – 43,2 и 20,2 месяца. Разница между группами сохранялась после корректировки на исходные различия и сопутствующие факторы. В обеих группах было отмечено сопоставимое снижение уровня HbA1c (-0,6%). Однако частота гипогликемий до модификации лечения была ниже при применении МЕТ и ситаглиптина – 9,7 против 21,0%. Нежелательные явления, потенциально связанные с лечением, были зарегистрированы у 2,8 и 2,7% пациентов соответственно [22].

Необходимо отметить, что 16 марта 2023 г. состоялось заседание Национального совета экспертов, посвященное месту иДПП-4 в терапии СД 2 типа [23], на котором было отмечено, что стартовая комбинированная терапия МЕТ и иДПП-4 способствует активации эффекта позитивной метаболической памяти, заключающегося в достижении и удержании оптимального контроля гликемии с дебюта заболевания, что снижает темпы прогрессирования СД 2 типа и потребность в интенсификации сахароснижающей терапии [24]. Это является важным отличием данной комбинации от комбинации МЕТ и ПСМ.

В исследовании долгосрочной эффективности обеих комбинаций было показано, что сочетание МЕТ и иДПП-4 обеспечивало более надежный контроль гликемии по сравнению с сочетанием ПСМ и иДПП-4 [25].

В Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом 2023 г. в разделе «Персонализация выбора сахароснижающих препаратов» комбинация МЕТ с иДПП-4 в дебюте СД 2 типа указана как имеющая преимущества в отношении долгосрочного гликемического контроля благодаря сохранению инсулин-секретирующей функции. Преимуществом использования данной комбинации в виде стартовой является универсальность с точки зрения дальнейшей интенсификации терапии. При необходимости третьим препаратом рассматриваемой комбинации могут стать натрий-глюкозный котранспортер 2, пиоглитазон, ПСМ, а также базальный инсулин [26].

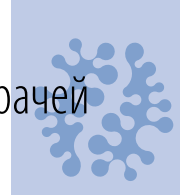
Применение иДПП-4, в том числе ситаглиптина, активно изучалось у пациентов пожилого возраста. Согласно результатам одного из недавних мультицентровых рандомизированных исследований, добавление ситаглиптина позволяло достигать значения HbA1c менее 7,4% у 69,4% пациентов через шесть месяцев, что было значительно больше, чем при добавлении плацебо [27].

Выбор иДПП-4 у пациентов старше 60 лет основан на максимальной безопасности и умеренном сахароснижающем потенциале. Препараты данной группы обладают наиболее благоприятным профилем безопасности, в том числе в отношении развития гипогликемий, и могут применяться при любой стадии хронической болезни почек. Они не увеличивают массу тела, а также риск наступления сердечно-сосудистых событий. Именно поэтому они являются наиболее предпочтительными для интенсификации терапии у пожилых.

Согласно мнению экспертов Национального совета экспертов, иДПП-4 показаны молодым пациентам для ранней инициации двойной комбинированной терапии, а также коморбидным пациентам пожилого и старческого возраста.

В июне 2024 г. были представлены результаты систематического обзора литературы и сетевого метаанализа в отношении эффективности и безопасности комбинации иДПП-4 и МЕТ при СД 2 типа [28]. Данная работа была запланирована, проведена и опубликована в соответствии с диаграммой PRISMA и зарегистрирована в Международном проспективном реестре систематических обзоров PROSPERO (регистрационный номер CRD42021288932). Авторы сравнили комбинацию иДПП-4 и МЕТ с другими комбинациями пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) и МЕТ, используемых при лечении СД 2 типа. В анализ были включены 62 исследования фаз II и III. Первичный результат оценивали по изменению уровня HbA1c, глюкозы плазмы





натошак и постпрандиальной глюкозы. Вторичными исходами безопасности были эпизоды гипогликемии, серьезные нежелательные явления (СНЯ), сердечно-сосудистые и желудочно-кишечные события.

*Изменение уровня HbA1c относительно исходного.* Проанализированы 45 статей. Комбинация иДПП-4 и МЕТ продемонстрировала сопоставимое среднее снижение уровня HbA1c с комбинацией глинидов (ГЛН) и МЕТ. Средняя разница (СР) – -0,03 (95% ДИ 0,69– -0,65). Кроме того, на фоне применения иДПП-4 и МЕТ отмечено большее среднее снижение значений HbA1c, чем на фоне приема комбинации ПСМ и МЕТ (СР 0,05 (95% ДИ -0,30–0,40)), тиазолидиндионов (ТЗД) и МЕТ (СР 0,69 (95% ДИ -0,016–1,400)), ПСМ и ТЗД (СР 0,21 (95% ДИ -1,30–1,71)) и монотерапии МЕТ (СР 0,33 (95% ДИ -0,12–0,78)), иАГ (СР 1,21 (95% ДИ -0,40–2,85)) и ПСМ (СР 0,79 (95% ДИ -0,75–2,35)).

*Среднее снижение уровня глюкозы плазмы натощак.* В 41 статье были доступны доказательства средних изменений глюкозы плазмы натощак.

При приеме иДПП-4 с МЕТ и ГЛН с МЕТ снижение уровня глюкозы плазмы натощак было сопоставимым (СР -1,09 (95% ДИ -9,31–11,77)). Однако комбинация иДПП-4 и МЕТ оказалась более эффективной по сравнению с комбинацией иАГ и МЕТ (СР 8,82 (95% ДИ -4,97–22,25)) и монотерапией МЕТ (СР 16,47 (95% ДИ 8,24–24,91)) и иАГ (СР 38,48 (95% ДИ 8,62–67,98)).

*Изменение уровня постпрандиальной глюкозы.* Проанализированы 12 статей. Парные сравнения показали, что иДПП-4 в комбинации с МЕТ способствовали большему среднему снижению уровня постпрандиальной глюкозы, чем комбинация ПСМ с МЕТ (СР 10,1 (95% ДИ -5,55–27,66)), по сравнению с МЕТ (СР 23,84 (95% ДИ 10,34–40,39)) и иАГ (СР 33,79 (95% ДИ -8,62–73,86)). Комбинации иАГ и МЕТ (СР -7,97 (95% ДИ -33,17–15,64)) и ГЛН и МЕТ (СР -7,02 (95% ДИ -32,26–20,55)) способствовали лучшему снижению значений глюкозы плазмы натощак по сравнению с комбинацией иДПП-4 и МЕТ. Эти различия были незначительными.

*Серьезные нежелательные явления.* Сеть была построена из 47 статей. Частота СНЯ при использовании иДПП-4 и МЕТ была ниже или сопоставима с таковой при применении ТЗД и МЕТ (ОР 1,02 (95% ДИ 0,72–1,36)), а также ПСМ и МЕТ (ОР 1,02 (95% ДИ 0,87–1,16)). Частота СНЯ была ниже на фоне терапии ПСМ и ТЗД (ОР 0,69 (95% ДИ 0,36–1,29)), МЕТ (ОР 0,81 (95% ДИ 0,55–1,16)), иАГ и МЕТ (ОР 0,78 (95% ДИ 0,35–1,70)), ГЛН и МЕТ (ОР 0,83 (95% ДИ 0,54–1,26)), иАГ (ОР 1,11 (95% ДИ 0,20, 6,91)), хотя эти различия не были статистически значимыми.

*Гипогликемия.* В анализ были включены 46 статей. Риск гипогликемий был меньше при использовании иДПП-4 с МЕТ по сравнению с применением ГЛН (ОР 1,47 (95% ДИ 0,03–30,00)) и ПСМ (ОР 2,54 (95% ДИ 0,41–15,31)) и статистически значимо меньше при терапии ГЛН с МЕТ (ОР 3,61 (95% ДИ 1,73–7,20)),

ПСМ с МЕТ (ОР 6,21 (95% ДИ 4,13–9,37)), а также ПСМ с ТЗД (ОР 8,29 (95% ДИ 1,70–40,64)). При этом комбинация иДПП-4 и МЕТ в отношении риска развития гипогликемий была сопоставима с комбинацией иАГ и МЕТ (ОР 0,99 (95% ДИ 0,27–3,42)) и монотерапией МЕТ (ОР 0,99 (95% ДИ 0,53–1,733)).

*Желудочно-кишечные события.* Сеть была построена из 33 статей. Частота желудочно-кишечных событий оказалась ниже для комбинации ТЗД и МЕТ и ПСМ, чем для комбинации иДПП-4 и МЕТ, – ОР 0,76 (95% ДИ 0,40–1,41) и ОР 0,59 (95% ДИ 0,17–1,92) соответственно. Количество желудочно-кишечных событий при использовании иДПП-4 с МЕТ было сопоставимым с количеством событий при применении ПСМ с МЕТ (ОР 1,03 (95% ДИ 0,72–1,46)), ГЛН с МЕТ (ОР 1,04 (95% ДИ 0,53–2,00)) и МЕТ (ОР 1,08 (95% ДИ 0,71–1,65)), хотя ниже по сравнению с использованием ПСМ с ТЗД (ОР 2,00 (95% ДИ 0,66–6,00)), иАГ с МЕТ (ОР 2,04 (95% ДИ 1,06–4,33)), иАГ (ОР 1,64 (95% ДИ 0,47–6,29)) и ГЛН (ОР 2,06 (95% ДИ 0,51–8,49)).

*Сердечно-сосудистые события.* Для анализа отобрано восемь статей. Частота сердечно-сосудистых событий была ниже при использовании ПСМ в комбинации с ТЗД (ОР 0,82 (95% ДИ 0,23–3,03)) и иАГ в комбинации с МЕТ (ОР 0,01 (95% ДИ 5,80–3,57 × 10<sup>-12</sup>)), хотя эта разница не была статистически значимой. Комбинация иДПП-4 и МЕТ характеризовалась меньшей частотой сердечно-сосудистых событий, чем комбинации ТЗД и МЕТ (ОР 1,01 (95% ДИ 0,46–2,45)), ПСМ с МЕТ (ОР 1,06 (95% ДИ 0,61–2,06)) и монотерапией МЕТ (ОР 1,23 (95% ДИ 0,52–3,69)), хотя эти различия не были значимыми.

Авторы работы сделали вывод, что в отношении среднего снижения уровня HbA1c комбинация иДПП-4 с МЕТ сопоставима с комбинациями ГЛН с МЕТ, ПСМ с МЕТ, ТЗД с МЕТ, а также ПСМ с ТЗД. Данная комбинация оказалась сопоставимой с комбинациями с ТЗД и МЕТ, а также ПСМ и МЕТ в снижении частоты сердечно-сосудистых событий. Комбинация иДПП-4 с МЕТ продемонстрировала не только хорошую эффективность, но и хороший профиль безопасности по сравнению с другими традиционными ПССП.

### Терапия HNF1A-MODY

В литературе описаны случаи применения иДПП-4 при сахарном диабете взрослого типа у молодых (Maturity-Onset Diabetes of the Young, MODY). MODY представляет собой гетерогенную группу заболеваний, в основе развития которых лежат патогенные варианты в генах, приводящие к дисфункции β-клеток поджелудочной железы. На сегодняшний день зарегистрировано как минимум 14 различных типов MODY [29]. Каждый тип требует разных стратегий лечения. Ключом к оптимальной терапии наследственных типов СД является генетическая диагностика. Она обеспечивает правильную интерпретацию, а также оценку известных и новых вариантов в ассоциированных генах.



Один из самых распространенных типов MODY – *HNF1A*-MODY связан с патогенными вариантами в гене, кодирующем ядерный фактор гепатоцитов 1-α (*HNF1A*). У таких больных наблюдаются врожденные дефекты β-клеток. Нормогликемия обычно сохраняется до подросткового возраста, гипергликемия возникает из-за прогрессирующей потери функции β-клеток и секреции инсулина [30–32]. У 63% больных диабет развивается к 25 годам, у 94% – к 50 годам [33]. Данный феномен можно объяснить тем, что *HNF1A* также регулирует транскрипционную активность гена *SLC5A2*, кодирующего натрий-глюкозный ко-транспортер 2 и контролирующего порог почечной глюкозурии. При этом глюкозурия имеет место еще до нарушения углеводного обмена, что связано со снижением реабсорбции глюкозы в почках [30]. В дальнейшем появляется постпрандиальная гипергликемия. У лиц с *HNF1A*-MODY также наблюдаются постпрандиальная гиперглюкагонемия и повышенная выработка эндогенной глюкозы. При *HNF1A*-MODY после перорального введения глюкозы отмечается снижение инкретинового эффекта [34]. Помимо нарушения функции β-клеток и проксимальных канальцев почек, варианты *HNF1A* могут изменять другие типы клеток, в частности α- и L-клетки, хотя это еще предстоит выяснить. Дефектная передача сигналов рецептора ГПП-1, вызванная вариантами *HNF1A*, может быть вовлечена в эти клеточные нарушения.

У пациентов с *HNF1A*-MODY терапией первой линии являются ПСМ [35]. Производные сульфонилмочевины стимулируют секрецию инсулина β-клетками путем связывания с рецептором сульфонилмочевины 1. Препараты данной группы связываются с мембранным белком, тесно связанным с аденозинтрифосфат-чувствительным K<sup>+</sup>-каналом в β-клетке, что приводит к закрытию канала. В результате развивающейся деполяризации мембраны кальциевые каналы открываются, внутриклеточная концентрация Ca увеличивается, что и вызывает секрецию инсулина. Следовательно, применение ПСМ у пациентов с *HNF1A*-MODY позволяет стимулировать секрецию инсулина, несмотря на сниженную концентрацию аденозинтрифосфата в β-клетках [36].

Возможен безопасный перевод пациентов с инсулина на ПСМ.

Следует отметить, что вследствие высокой чувствительности к сульфонилмочевине в сочетании с нормальной или даже повышенной чувствительностью к инсулину терапия ПСМ эффективна для снижения гипергликемии, однако из-за глюкозо-независимого механизма действия она нередко ассоциируется с гипогликемией даже при использовании относительно низких доз, в связи с чем рекомендовано инициировать терапию ПСМ с минимальных доз [37]. Однако только более короткая продолжительность диабета, более низкие показатели HbA1c и индекса массы тела

на момент постановки диагноза прогностически значимы в отношении успеха применения ПСМ. Пациенты, которые не соответствуют этим критериям при постановке диагноза, редко достигают оптимального контроля глюкозы в крови только с помощью ПСМ [35]. Кроме того, в доклинических исследованиях показано, что постоянное использование ПСМ нарушает функцию β-клеток, что, возможно, объясняет неэффективность лечения. При этом неизвестно, влияет ли оно на функцию α-клеток.

Через 25–35 лет от манифестации заболевания большинство пациентов вынуждены переходить на инсулинотерапию в связи с прогрессирующей недостаточностью β-клеток. Как следствие, возникал вопрос о необходимости адаптировать терапию без ПСМ на разных стадиях *HNF1A*-MODY. Именно поэтому были протестированы альтернативные методы фармакотерапии [38].

В небольших клинических исследованиях продемонстрирована эффективность агонистов рецепторов ГПП-1 для подавления гиперглюкагонемии [39] или иДПП-4 в качестве дополнения к ПСМ [40, 41].

Представленные в литературе клинические случаи *HNF1A*-MODY подтверждают необходимость персонализированного подхода к терапии гипергликемии в данной популяции и потенциальную эффективность иДПП-4, в том числе ситаглиптина, в составе комбинированной терапии, в частности, для улучшения функции β-клеток [42].

## Заключение

Ситаглиптин является самым изученным представителем иДПП-4. В то же время интерес исследователей и врачей к данному препарату не снижается.

Применение ситаглиптина (препарата Кселевия) приводит к достоверному повышению контроля метаболизма глюкозы.

Представленные данные также свидетельствуют о высокой безопасности ситаглиптина, отсутствии влияния на массу тела и возможности его комбинирования с другими сахароснижающими препаратами.

Результаты исследований заставляют задуматься о ранней инициации лечения пациентов с СД 2 типа фиксированной комбинацией ситаглиптина с метформином (препаратом Велметия). Фиксированная комбинация обеспечивает лучшее соблюдение режима лечения.

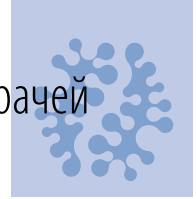
Комбинацию ситаглиптина и метформина можно рассматривать в качестве оптимального варианта у молодых и пожилых пациентов с СД 2 типа, а также у лиц с редкими формами диабета. ❁

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

## Финансирование

Статья подготовлена в рамках бюджетной темы FWNR-2023-0004.



## Литература

1. Aschner P, Katzeff H.L., Guo H., et al. Sitagliptin Study 049 Group. Efficacy and safety of monotherapy of sitagliptin compared with metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2010; 12 (3): 252–261.
2. Katzeff H.L., Williams-Herman D., Xu L., et al. Long-term efficacy of sitagliptin as either monotherapy or add-on therapy to metformin: improvement in glycemic control over 2 years in patients with type 2 diabetes. *Curr. Med. Res. Opin.* 2015; 31 (6): 1071–1077.
3. Green J.B., Bethel M.A., Armstrong P.W., et al. TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373 (3): 232–242.
4. Bergman A.J., Stevens C., Zhou Y., et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of multiple oral doses of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor: a double-blind, randomized, placebo-controlled study in healthy male volunteers. *Clin. Ther.* 2006; 28 (1): 55–72.
5. Raz I., Hanefeld M., Xu L., et al. Sitagliptin Study 023 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2006; 49 (11): 2564–2571.
6. Charbonnel B., Karasik A., Liu J., et al. Sitagliptin Study 020 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care.* 2006; 29 (12): 2638–2643.
7. Butler A.E., Janson J., Bonner-Weir S., et al. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2003; 52 (1): 102–110.
8. Talchai C., Xuan S., Lin H.V., et al. Pancreatic  $\beta$  cell dedifferentiation as a mechanism of diabetic  $\beta$  cell failure. *Cell.* 2012; 150 (6): 1223–1234.
9. Yoon K.H., Ko S.H., Cho J.H., et al. Selective beta-cell loss and alpha-cell expansion in patients with type 2 diabetes mellitus in Korea. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88 (5): 2300–2308.
10. Habener J.F., Stanojevic V.  $\alpha$ -cell role in  $\beta$ -cell generation and regeneration. *Islets.* 2012; 4 (3): 188–198.
11. Lee Y.S., Lee C., Choung J.S., et al. Glucagon-like peptide 1 increases  $\beta$ -cell regeneration by promoting  $\alpha$ - to  $\beta$ -cell transdifferentiation. *Diabetes.* 2018; 67 (12): 2601–2614.
12. Mu J., Woods J., Zhou Y.P., et al. Chronic inhibition of dipeptidyl peptidase-4 with a sitagliptin analog preserves pancreatic beta-cell mass and function in a rodent model of type 2 diabetes. *Diabetes.* 2006; 55 (6): 1695–1704.
13. Cao F., Wu K., Zhu Y.Z., Bao Z.W. Roles and mechanisms of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in vascular aging. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2021; 12: 731273.
14. Shigematsu E., Yamakawa T., Kadonosono K., Terauchi Y. Effect of sitagliptin on lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Med. Res.* 2014; 6 (5): 327–335.
15. Ogawa S., Ishiki M., Nako K., et al. Sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, decreases systolic blood pressure in Japanese hypertensive patients with type 2 diabetes. *Tohoku J. Exp. Med.* 2011; 223 (2): 133–135.
16. Umayahara R., Yonemoto T., Kyou C., et al. Low-dose glimepiride with sitagliptin improves glycemic control without dose-dependency in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on high-dose glimepiride. *Endocr. J.* 2014; 61 (12): 1163–1170.
17. Rosenstock J., Brazg R., Andryuk P.J., et al. Sitagliptin Study 019 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin. Ther.* 2006; 28 (10): 1556–1568.
18. Nishimura A., Usui S., Kumashiro N., et al. Efficacy and safety of repaglinide added to sitagliptin in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized 24-week open-label clinical trial. *Endocr. J.* 2016; 63 (12): 1087–1098.
19. Wang R.R., Lv Z.M., Dan Y.P., et al. Effects of acarbose and siglitine on blood glucose fluctuation and islet  $\beta$ -cell function in patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2019; 33 (2): 365–374.
20. Min S.H., Yoon J.H., Hahn S., Cho Y.M. Efficacy and safety of combination therapy with an  $\alpha$ -glucosidase inhibitor and a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analysis. *J. Diabetes Investig.* 2018; 9 (4): 893–902.
21. Preiss D., Dawed A., Welsh P., et al. DIRECT consortium group. Sustained influence of metformin therapy on circulating glucagon-like peptide-1 levels in individuals with and without type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2017; 19 (3): 356–363.
22. Valensi P., de Pouvourville G., Benard N., et al. Treatment maintenance duration of dual therapy with metformin and sitagliptin in type 2 diabetes: the ODYSSEE observational study. *Diabetes Metab.* 2015; 41 (3): 231–238.
23. Шестакова М.В., Вагапова Г.Р., Викулова О.К. и др. Национальный совет экспертов: место ингибиторов ДПП-4 в лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет.* 2023; 26 (6): 619–625.
24. Шестакова Е.А. Выбор второй линии терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: активация метаболической памяти. *Сахарный диабет.* 2017; 20 (5): 356–362.
25. Derosa G., D'Angelo A., Maffioli P. Sitagliptin in type 2 diabetes mellitus: efficacy after five years of therapy. *Pharmacol. Res.* 2015; 100: 127–134.
26. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (11-й выпуск) / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. М., 2023.





27. Nagao M., Sasaki J., Sugihara H., et al. Efficacy and safety of sitagliptin treatment in older adults with moderately controlled type 2 diabetes: the STREAM study. *Sci. Rep.* 2023; 13 (1): 134.
28. Chen R., Li J., Chen D., et al. Efficacy and safety of DPP-4 inhibitors and metformin combinations in type 2 diabetes: a systematic literature review and network meta-analysis. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2024; 17: 2471–2493.
29. Hattersley A.T., Greeley S.A.W., Polak M., et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: the diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr. Diabetes.* 2018; 19 (27): 47–63.
30. Stride A., Ellard S., Clark P., et al. Beta-cell dysfunction, insulin sensitivity, and glycosuria precede diabetes in hepatocyte nuclear factor-1alpha mutation carriers. *Diabetes Care.* 2005; 28 (7): 1751–1756.
31. Ovsyannikova A.K., Rymar O.D., Ivanoshchuk D.E., et al. A case of maturity onset diabetes of the young (MODY3) in a family with a novel HNF1A gene mutation in five generations. *Diabetes Ther.* 2018; 9 (1): 413–420.
32. Younis H., Ha S.E., Jorgensen B.G., et al. Maturity-onset diabetes of the young: mutations, physiological consequences, and treatment options. *J. Pers. Med.* 2022; 12 (11): 1762.
33. Murphy R., Ellard S., Hattersley A.T. Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic beta-cell diabetes. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2008; 4 (4): 200–213.
34. Østoft S.H., Bagger J.I., Hansen T., et al. Incretin effect and glucagon responses to oral and intravenous glucose in patients with maturity-onset diabetes of the young – type 2 and type 3. *Diabetes.* 2014; 63 (8): 2838–2844.
35. Bacon S., Kyithar M.P., Rizvi S.R., et al. Successful maintenance on sulphonylurea therapy and low diabetes complication rates in a HNF1A-MODY cohort. *Diabet. Med.* 2016; 33 (7): 976–984.
36. Raile K., Schober E., Konrad K., et al. Treatment of young patients with HNF1A mutations (HNF1AMODY). *Diabet. Med.* 2015; 32 (4): 526–530.
37. Delvecchio M., Pastore C., Giordano P. Treatment options for MODY patients: a systematic review of literature. *Diabetes Ther.* 2020; 11 (8): 1667–1685.
38. Naylor R.N., Patel K.A., Kettunen J.L.T., et al. Systematic review of treatment of beta-cell monogenic diabetes. *medRxiv.* 2023; 2023.05.12.23289807.
39. Østoft S.H., Bagger J.I., Hansen T., et al. Glucose-lowering effects and low risk of hypoglycemia in patients with maturity-onset diabetes of the young when treated with a GLP-1 receptor agonist: a double-blind, randomized, crossover trial. *Diabetes Care.* 2014; 37 (7): 1797–1805.
40. Lumb A.N., Gallen I.W. Treatment of HNF1-alpha MODY with the DPP-4 inhibitor Sitagliptin1. *Diabet. Med.* 2009; 26 (2): 189–190.
41. Christensen A.S., Hædersdal S., Støy J., et al. Efficacy and safety of glimepiride with or without linagliptin treatment in patients with HNF1A diabetes (maturity-onset diabetes of the young type 3): a randomized, double-blinded, placebo-controlled, crossover trial (GLIMLINA). *Diabetes Care.* 2020; 43 (9): 2025–2033.
42. Katra B., Klupa T., Skupien J., et al. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitors are efficient adjunct therapy in HNF1A maturity-onset diabetes of the young patients – report of two cases. *Diabetes Technol. Ther.* 2010; 12 (4): 313–316.

## From TECOS and ODYSSEE Studies, Systematic Review and Meta-Analysis to Personalized Therapy: Efficacy and Safety of Sitagliptin

O.D. Rymar, MD, PhD, T.M. Nikitenko, PhD, A.K. Ovsyannikova, MD, PhD

*Scientific Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – branch of the Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences*

Contact person: Oksana D. Rymar, orymar23@gmail.com

*Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors class or gliptins, are one of the advanced classes of oral antidiabetic drugs that block the destructive action of DPP-4 on incretin hormones (glucagon-like peptide 1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide), thereby increasing the synthesis and secretion of insulin, and also suppress the secretion of glucagon after meals. As a result, postprandial glucose levels and fasting blood glucose levels are monitored. Sitagliptin is the most studied representative of the DPP-4 pharmacotherapeutic group, and at the same time, the interest of researchers and doctors in it does not decrease.*

*The use of sitagliptin (Xelevia) leads to a significant increase in the efficiency of control of glucose metabolism. Xelevia is actively used both in monotherapy for T2DM and in combination with other hypoglycemic drugs. The article presents data on the high safety profile and the possibility of effective combination of the drug Xelevia with other hypoglycemic agents. In addition, a review of studies is presented, the results of which indicate the expediency of early initiation of T2DM therapy with a fixed combination of sitagliptin with metformin (Velmetium drug). The fixed combination allows you to better adhere to the treatment regimen. It is optimal for both young and elderly patients with T2DM, as well as people with rare forms of diabetes.*

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, HNF1A-MODY, dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, sitagliptin, Xelevia, Velmetium, combination therapy



**IX Всероссийская  
конференция  
с международным участием**

**«РЕПРОДУКТИВНОЕ  
ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИН  
И МУЖЧИН»**

**26–27 октября 2024 года**

**Место проведения:**

**ФГБУ «Национальный медицинский  
исследовательский центр эндокринологии»  
Минздрава России (г. Москва, ул. Дмитрия  
Ульянова, дом 11, корпус 3).**

*Программа конференции базируется на междисциплинарном подходе к обсуждению ключевых направлений репродуктивной эндокринологии, эндокринной гинекологии и андрологии.*

*Темы конференции представляют интерес для эндокринологов, детских эндокринологов, акушеров-гинекологов и андрологов, терапевтов, врачей общей практики (семейной медицины), неонатологов, педиатров, урологов, хирургов, врачей функциональной диагностики, специалистов-генетиков, а также организаторов здравоохранения.*

**Формы организации работы конференции:** пленарные лекции, симпозиумы, круглые столы и научно-практические школы для врачей, семинары с демонстрацией новейших информационных технологий.

*Работу конференции сопровождает выставка ведущих отечественных и зарубежных фирм, производящих лекарственные средства, изделия медицинского назначения, медицинскую литературу и периодические специализированные издания.*

**Приглашаем всех заинтересованных  
лиц принять участие в работе  
конференции!**

**Полная информация на сайте:  
[www.rae-org.ru](http://www.rae-org.ru)**

**Основные темы**

1. Непрерывное профессиональное медицинское образование. Аккредитация специалистов
2. Управление качеством организации персонализированной медицинской помощи женщинам и мужчинам для повышения ее доступности и качества
3. Демография и репродуктивное здоровье женщин: планирование семьи; репродуктивное поведение молодежи; контрацепция в современных условиях
4. Неонатальный скрининг эндокринопатий (гипотиреоз и врожденная дисфункция коры надпочечников)
5. Междисциплинарные нерешенные вопросы репродуктивного здоровья женщин и мужчин
6. Ультразвуковая диагностика и МРТ в эндокринной гинекологии
7. Физиология и патология пубертатного периода
8. Ведение девочек и женщин с нарушением формирования пола
9. Репродуктивное здоровье женщин от пубертата до менопаузы
10. Дифференциальная диагностика гиперандрогении овариального и надпочечникового происхождения, идиопатическая гиперандрогения у женщин и мужчин
11. Эндокринная гинекология: гормонально зависимые заболевания репродуктивной системы; профилактика синдрома поликистозных яичников; возможности таргетной терапии в гинекологии – надежды и разочарования
12. Миома матки, аденомиоз и гиперпластические процессы эндометрия у женщин с эндокринными заболеваниями
13. Нарушения менструального цикла, аменорея
14. Планирование и ведение беременности при эндокринных заболеваниях
15. Бесплодие у женщин и мужчин репродуктивного возраста: новые достижения вспомогательных репродуктивных технологий в решении вопроса бесплодия в браке
16. Низкий овариальный резерв: пути решения проблемы
17. Предымплацентарная генетическая диагностика наследственных эндокринопатий и хромосомных нарушений
18. Особенности проведения вспомогательных репродуктивных технологий при обструктивной и необструктивной формах азооспермии, в том числе перкутанные биопсии придатка и ткани яичка (ПЕСА, ТЕСА, ТЕСЕ), операция по извлечению сперматозоидов из ткани яичка (микроТЕСЕ), криоконсервация и хранение гамет (ооцитов и сперматозоидов) и эмбрионов
19. Ведение беременности высокого риска и осложненных родов
20. Планирование и ведение беременности у больных с коморбидной эндокринной патологией
21. Гестационный сахарный диабет: ранний скрининг, протоколы и алгоритмы ведения женщин, неонатальная тактика
22. Инсулинозависимый сахарный диабет и беременность. Избыточная масса тела женщин и беременность, перинатальные исходы
23. Особенности ведения и подготовки к беременности пациенток с гипогонадотропной формой гипогонадизма
24. Сохранение репродуктивного здоровья при различных эндокринных, в том числе орфанных, заболеваниях
25. Возможности осуществления репродуктивной функции у мальчиков с синдромом Клайнфельтера
26. Сохранение мужского репродуктивного здоровья в разные возрастные периоды жизни
27. Андрогендефицит у пациентов с эндокринными заболеваниями
28. Репродуктивная и эндокринная андрология
29. Женское и мужское сексуальное здоровье
30. Сексуальная дисфункция у эндокринных пациентов
31. Качество жизни в переходном и пожилом возрасте с компенсацией эстрогенной и андрогенной недостаточности
32. Доброкачественные заболевания молочной железы в фокусе эндокринной гинекологии и андрологии
33. Реабилитация у больных эндокринной патологией и нарушением репродуктивной функции
34. Эндокринная хирургия в гинекологии и урологии
35. Онкопрофилактика в гинекологии и андрологии



# Инновации в управлении сахарным диабетом 2 типа: сочетание технического прогресса и персонализированного подхода

*В связи с неуклонным ростом числа пациентов с сахарным диабетом поиск оптимальных подходов к его лечению остается актуальной задачей медицинского сообщества. В рамках симпозиума, посвященного инновациям в управлении сахарным диабетом 2 типа, ведущие российские эксперты в области эндокринологии обсудили современные клинические рекомендации по профилактике и лечению заболевания, в том числе при высоком сердечно-сосудистом риске. Особый акцент был сделан на применении сахароснижающих препаратов с органопротективными эффектами.*



Д.м.н., профессор  
Ю.Ш. Халимов

Открывая симпозиум, Юрий Шавкатович ХАЛИМОВ, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. Г.Ф. Ланга Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, главный эндокринолог Комитета по здравоохранению пра-

## Глобальные подходы и индивидуальные цели в терапии сахарного диабета 2 типа: от научных данных к клинической эффективности

вительства Санкт-Петербурга, отметил эпидемические темпы роста заболеваемости сахарным диабетом (СД). Согласно данным экспертов Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF), в настоящее время у 1637 млн имеют место различные нарушения углеводного обмена. Таким образом, трое из десяти взрослых страдают СД. Если в 2021 г. увеличение количества больных к 2045 г. ожидалось в пределах 51% (700 млн), то в 2023 г. – уже в пределах 69% (783 млн)<sup>1</sup>. В 2021 г. зафиксировано 6,7 млн смертельных исходов, связанных с СД. Более того, установлено, что каждую минуту в мире умирает 13 больных СД<sup>2</sup>. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что СД является глобальной проблемой,

требующей усилий мирового научного сообщества. Известно, что СД сопряжен с развитием коморбидных состояний, ухудшающих прогноз и увеличивающих риск полипрагмазии. Таким образом, возрастание заболеваемости СД неизбежно приводит к повышению встречаемости ассоциированной с диабетом патологии. Коморбидная патология ухудшает течение СД 2 типа, последний отрицательно влияет на сопутствующую патологию<sup>2</sup>. Сахарный диабет 2 типа – общепризнанный фактор риска развития различных сердечно-сосудистых заболеваний и хронической болезни почек (ХБП). У пациентов с СД 2 типа нередко отмечается сочетание сердечно-сосудистой и почечной дисфункции, так называемый кардиоренальный синдром.

<sup>1</sup> IDF. Diabetes Atlas, 2021, 10<sup>th</sup> ed. // <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>.

<sup>2</sup> Brainin M., Sliwa K. WSO and WHF joint position statement on population-wide prevention strategies. Lancet. 2020; 396 (10250): 533–534.





V (XXX) Национальный конгресс эндокринологов с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии»

Сочетание сердечной недостаточности и ХБП связано с самым высоким риском смерти от сердечно-сосудистых и всех причин<sup>3</sup>.

Для снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений и прогрессирования ХБП у пациентов с СД 2 типа помимо углеводного обмена необходимо контролировать такие факторы риска, как индекс массы тела (ИМТ), артериальное давление (АД), уровень триглицеридов<sup>4</sup>. Необходимость контроля массы тела при СД особо подчеркивается в рекомендациях Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association, ADA) 2024 г. Эксперты ADA помимо ИМТ предлагают оценивать окружность талии, соотношение талии к бедрам и талии к росту. В качестве терапии ожирения при СД указаны агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) семаглутид и двойной агонист рецепторов глюкозозависимого инсулилотропного полипептида (ГИП) и ГПП-1 тирзепатид<sup>5</sup>.

В рекомендациях ADA 2024 г. четко определены цели лечения СД 2 типа. Так, у большинства пациентов надо стремиться к достижению уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) менее 7% без значительной гипогликемии.

По словам профессора, не менее важно время нахождения в целевом диапазоне, в оценке которого помогает суточное мониторирование гликемии. Как известно, время нахождения в целевом диапазоне должно составлять более 70%. Для уязвимых, так называемых хрупких пациентов с высоким риском развития гипогликемий это время может быть снижено до 50%.

В рекомендациях ADA 2024 г. отмечена важность применения современных технологий, включая

На сегодняшний день к сахароснижающим болезням-модифицирующим препаратам относятся пиоглитазон, агонисты рецепторов ГПП-1 и ингибиторы НГЛТ-2 (глифлозины). Эти препараты влияют на факторы риска, обладают органопротективными свойствами и, как следствие, улучшают клинические исходы у пациентов с СД 2 типа

искусственный интеллект, телемедицину, цифровые технологии для обучения пациентов и проведения самоконтроля. Сделан акцент на внедрении активного скрининга лиц с заболеваниями периферических артерий и СД 2 типа, а также на своевременном выявлении и лечении неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Кроме того, в обновленных стандартах ADA у пациентов с СД 2 типа и высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний в качестве фармакотерапии предложены ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2) и/или агонисты рецептора ГПП-1, обладающие доказанными кардиопротективными свойствами.

В рекомендациях ADA 2024 г. также приведены критерии для скрининга предиабета и СД 2 типа. К таковым отнесены избыточная масса тела или ожирение (ИМТ – 25 кг/м<sup>2</sup>) в сочетании с одним или несколькими факторами из приведенных ниже:

- ✓ отягощенная наследственность в отношении СД;
- ✓ наличие сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе;
- ✓ наличие артериальной гипертензии;
- ✓ повышенный уровень холестерина липопротеинов высокой плотности;

- ✓ синдром поликистозных яичников;
- ✓ гиподинамия;
- ✓ клинические состояния, связанные с резистентностью к инсулину;
- ✓ наличие предиабета;
- ✓ наличие гестационного СД в анамнезе.

На сегодняшний день к сахароснижающим болезням-модифицирующим препаратам относятся пиоглитазон, агонисты рецепторов ГПП-1 и ингибиторы НГЛТ-2 (глифлозины). Эти препараты влияют на факторы риска, обладают органопротективными свойствами и, как следствие, улучшают клинические исходы у пациентов с СД 2 типа.

Установлено, что агонисты рецепторов ГПП-1 и ингибиторы НГЛТ-2 способствуют не только достижению нормогликемии, но и снижению массы тела и АД. При этом их отличают низкий риск гипогликемий и хорошая переносимость<sup>6</sup>.

Далее профессор Ю.Ш. Халимов отметил, что современная концепция лечения СД 2 типа включает оптимизацию управления гликемией и факторами риска, в том числе массой тела. Снижение жировой массы способствует стойкой компенсации углеводного и липидного обмена, контролю АД и снижению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и ХБП.

<sup>3</sup> Birkeland K.I., Bodegard J., Eriksson J.W., et al. Heart failure and chronic kidney disease manifestation and mortality risk associations in type 2 diabetes: a large multinational cohort study. *Diabetes Obes. Metab.* 2020; 22 (9): 1607–1618.

<sup>4</sup> Sattar N., Presslie C., Rutter M.K., McGuire D.K. Cardiovascular and kidney risks in individuals with type 2 diabetes: contemporary understanding with greater emphasis on excess adiposity. *Diabetes Care.* 2024; 47 (4): 531–543.

<sup>5</sup> American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes – 2024. *Diabetes Care.* 2024; 47 (Suppl. 1): S20–S42.

<sup>6</sup> Tsapas A., Avgerinos I., Karagiannis T., et al. Comparative effectiveness of glucose-lowering drugs for type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2020; 173 (4): 278–286.



В рекомендациях Европейского сообщества кардиологов 2023 г. подчеркивается необходимость скрининга на СД 2 типа у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза. Пациентам с СД 2 типа показан скрининг на сердечно-сосудистую и почечную патологию. При СД 2 типа и повышенном сердечно-сосудистом риске эксперты рекомендуют отдавать предпочтение сахароснижающим препаратам с доказанным благоприятным эффектом на сердечно-сосудистую систему. По мнению европейских экспертов, независимо от уровня HbA1c и текущей сахароснижающей терапии при наличии атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний показаны ингибиторы НГЛТ-2 или агонисты рецепторов ГПП-1 с доказанными сердечно-сосудистыми преимуществами<sup>7</sup>.

Таким образом, выбор терапии СД 2 типа зависит от наличия или отсутствия сопутствующих заболеваний, степени кардиоренального риска.

Согласно рекомендациям ADA 2024 г., у пациентов с СД 2 типа и высоким кардиоренальным риском в качестве препаратов выбора следует применять агонисты рецепторов ГПП-1 или ингибиторы НГЛТ-2. В отсутствие достижения целей гликемического контроля на фоне терапии одним из приведенных выше классов препаратов назначают комбинацию агониста рецептора ГПП-1 и ингибитора НГЛТ-2. У больных с сердечной недостаточностью или ХБП препаратами выбора считаются ингибиторы НГЛТ-2<sup>5</sup>.

По словам профессора Ю.Ш. Халимова, метформин по-прежнему считается препаратом первого выбора у больных СД 2 типа с низким и умеренным риском развития

атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (менее 10% по шкале SCORE2-Diabetes). Метформин можно назначать и при высоком или очень высоком риске развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, но в комбинации с другими классами сахароснижающих препаратов, такими как ингибиторы НГЛТ-2 или агонисты рецепторов ГПП-1. У пациентов с сердечно-сосудистым заболеванием предпочтение отдается ингибиторам НГЛТ-2 и агонистам рецепторов ГПП-1 с доказанными сердечно-сосудистыми преимуществами.

Возвращаясь к теме избыточной массы тела, докладчик отметил, что в современных руководствах предложено несколько вариантов терапии, ранжированных по эффективности в отношении контроля гликемии и массы тела. Приоритетными считаются препараты с корригирующим влиянием. В ряде случаев наиболее эффективным методом лечения ожирения у лиц с СД 2 типа является бариатрия. К ее преимуществам относят высокую частоту ремиссии диабета, устранение большинства признаков метаболического синдрома, положительное влияние на течение НАЖБП, синдром обструктивного апноэ во сне и качество жизни.

В соответствии с современными стандартами, метаболическую хирургию в качестве управления массой тела и гликемией рассматривают у пациентов с СД 2 типа и ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>. После операции пациенты должны получать долгосрочную медицинскую и поведенческую поддержку, у них необходимо проводить мониторинг микроэлементного, нутритивного и метаболического статуса. Перенесших бариатрическое вмешательство должна наблюдать

мультидисциплинарная команда врачей, обеспечивающих своевременный мониторинг состояния.

По словам докладчика, в последнее десятилетие представления о возможностях ингибиторов НГЛТ-2 существенно расширились – от контроля уровня глюкозы до мультиорганной протекции. Как следствие, увеличился перечень медицинских показаний к их применению.

На сегодняшний день исследования клинической эффективности и уникальных органопротективных свойств глифлозинов продолжают.

Эффективность канаглифлозина доказана у пациентов с НАЖБП и СД 2 типа. Так, в указанной популяции канаглифлозин, по данным биопсии печени, снижал гистологические проявления НАЖБП через пять лет лечения. У 675 пациентов отмечено снижение степени стеатоза, у 33% – лобулярного воспаления, у 33% пациентов – стадии фиброза печеночной ткани<sup>8</sup>.

По другим данным, при НАЖБП метформин в качестве дополнения к основной терапии снижал повышенный уровень аминотрансфераз. В ряде публикаций высказывается предположение, что метформин способен уменьшать риск развития гепатоцеллюлярной карциномы, блокируя некоторые сигнальные пути, которые приводят к прогрессированию НАЖБП.

Завершая выступление, профессор Ю.Ш. Халимов подчеркнул необходимость междисциплинарного подхода к ведению пациентов с СД 2 типа и широкого использования в клинической практике современных сахароснижающих препаратов с органопротективными свойствами. Это позволит повысить эффективность лечения и, как следствие, улучшить общий прогноз.

<sup>7</sup> Marx N., Federici M., Schütt K., et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC). Eur. Heart J. 2023; 44 (39): 4043–4140.

<sup>8</sup> Akuta N., Kawamura Y., Fujiyama S., et al. Favorable impact of long-term SGLT2 inhibitor for NAFLD complicated by diabetes mellitus: a 5-year follow-up study. Hepatol. Commun. 2022; 6 (9): 2286–2297.



V (XXX) Национальный конгресс эндокринологов с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии»

**Плейотропные эффекты сахароснижающей терапии – за пределами метаболических нарушений**

**П**лейотропным эффектам сахароснижающей терапии посвятила свой доклад Людмила Александровна СУПЛОТОВА, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, главный внештатный эндокринолог Тюменской области. Она отметила, что в современных клинических рекомендациях отражены новые направления в лечении СД 2 типа. Лечение должно быть болезнью-модифицирующим. Необходимо придерживаться многофакторного воздействия – помимо адекватного контроля углеводного обмена стремиться достигать целевых показателей АД и липидного обмена. Для этого следует использовать препараты, влияющие на факторы сердечно-сосудистого риска, а также модифицировать образ жизни больных. У пациентов с высоким риском развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний или уже имеющимися сердечно-сосудистыми заболеваниями, хронической сердечной недостаточностью, ХБП вид сахароснижающей терапии может существенно влиять на индивидуальный прогноз. Включение в схему лечения агонистов рецепторов ГПП-1 или ингибиторов НГЛТ-2 с подтвержденными преимуществами при этих состояниях является болезнью-модифицирующим подходом<sup>9</sup>. Известно, что СД 2 типа относится к факторам риска развития сердечно-сосудистых осложнений, включая ишемический инсульт. Риск последнего у больных СД 2 типа

на 76% выше, чем в общей популяции. При этом ежегодно он увеличивается в 2,3 раза. У тех, кто страдает диабетом более десяти лет, таковой повышается в три раза. У лиц с нарушениями углеводного обмена риск смерти от инсульта в 2,9 раза выше, чем у лиц без нарушений углеводного обмена.

На сегодняшний день установлено, что при повышении уровня HbA1c на 1% риск развития первого ишемического инсульта увеличивается на 24%<sup>10</sup>. При этом риск развития ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА) возрастает уже на стадии предиабета<sup>11</sup>. «Именно поэтому вопросы терапии и профилактики инсульта чрезвычайно актуальны для практикующих врачей», – подчеркнула выступающая.

В отечественных клинических рекомендациях по лечению и профилактике ишемического инсульта и ТИА у взрослых указано, что необходимым условием является профилактика и лечение СД. Уровень глюкозы в крови корректируется с помощью изменения образа жизни и назначения индивидуализированной фармакотерапии, в том числе направленной на контроль факторов риска развития сочетанной сердечно-сосудистой патологии<sup>12</sup>.

Канаглифлозин – единственный препарат из класса глифлозинов, ассоциированный со снижением риска госпитализаций больных с инсультом.



*Д.м.н., профессор  
Л.А. Суплотова*

Влияние ингибиторов НГЛТ-2 на риск развития инсульта у больных СД 2 типа оценивалось в рамках исследования CREDENCE и программы CANVAS. На фоне применения канаглифлозина риск инсульта снижался на 23% в исследовании CREDENCE и на 13% в программе CANVAS<sup>13</sup>.

В 2021 г. были опубликованы результаты метаанализа пяти рандомизированных клинических исследований (EMPA-REG, CANVAS, DECLARE-TIMI 58, CREDENCE и VERTIS CV), в которых оценивался эффект ингибиторов НГЛТ-2 на риск развития инсульта и его подтип. Показано, что ингибиторы НГЛТ-2 нейтральны в отношении риска развития инсульта и его подтипа. Однако они потенциально снижали риск наступления геморрагического инсульта. Так, в исследовании CANVAS канаглифлозин сокращал риск геморрагического инсульта на 57%<sup>14</sup>. Хорошо изучен нейропротективный потенциал глифлозинов, в частности канаглифлозина<sup>15</sup>.

<sup>9</sup> Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические рекомендации, 2022.

<sup>10</sup> Mitsios J.P., Ekinci E.I., Mitsios G.P., et al. Relationship between glycosylated hemoglobin and stroke risk: a systematic review and meta-analysis. J. Am. Heart Assoc. 2018; 7 (11): e007858.

<sup>11</sup> Pan Y., Chen W., Wang Y. Prediabetes and outcome of ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. J. Stroke Cerebrovasc. Dis. 2019; 28 (3): 683–692.

<sup>12</sup> Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. Клинические рекомендации, 2021.

<sup>13</sup> Zhou Z., Jardine M.J., Li Q., et al. Effect of SGLT2 inhibitors on stroke and atrial fibrillation in diabetic kidney disease: results from the CREDENCE trial and meta-analysis. Stroke. 2021; 52 (5): 1545–1556.

<sup>14</sup> Tsai W.H., Chuang S.M., Liu S.C., et al. Effects of SGLT2 inhibitors on stroke and its subtypes in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Sci. Rep. 2021; 11 (1): 15364.

<sup>15</sup> Кокин А.С., Суплотова Л.А. Нейропротекторный потенциал глифлозинов. Сахарный диабет. 2023; 26 (6): 596–602.





Установлено, что канаглифлозин может блокировать НГЛТ-2, а также НГЛТ-1 и ацетилхолинэстеразу. Важно, что снижение количества ацетилхолина рассматривается как механизм развития нейродегенеративных процессов, который активизируется после перенесенного инсульта. Кроме того, канаглифлозин уменьшает активность мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR), инфламмосомы, увеличивает активность мозгового нейтрофического фактора, что способствует снижению концентрации интерлейкинов 1 и 6, а также фактора некроза опухоли  $\alpha$ .

«На уровне головного мозга преимущественно представлены НГЛТ-1, поэтому роль НГЛТ-2 незначительна», – пояснила профессор Л.А. Суплотова. НГЛТ-1 участвуют в транспорте глюкозы и натрия, кальция, высвобождении нейротрансмиттеров и ишемическом повреждении нейронов. Ингибирование НГЛТ-1 оказывает нейропротективное и антиишемическое воздействие.

Таким образом, нейропротективный эффект канаглифлозина обусловлен ингибированием НГЛТ-1 в головном мозге. Блокада НГЛТ-1 также обеспечивает противовоспалительный эффект, уменьшение очага повреждения, оксидативного стресса, передачи сигналов mTOR и влияния на макрофаги.

Далее профессор Л.А. Суплотова отметила, что метформин наравне с канаглифлозином способен снижать риска развития инсульта. Поэтому комбинация метформина и канаглифлозина представляется перспективной у пациентов с СД 2 типа.

Метформин – препарат, широко применяемый в реальной клинической практике. В современных алгоритмах лечения он указан как препарат первой линии не только при СД 2 типа, но и при предиабете. При необходимости интенсификации лечения метформин можно комбинировать с сахароснижающими препаратами любого класса.

На сегодняшний день метформин рассматривается в рамках болезнь-модифицирующего подхода как препарат, снижающий риск нарушения мозгового кровообращения.

Так, назначение метформина в качестве терапии первой линии позволило снизить риск последующих сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД 2 типа. В исследовании приняли участие 31 384 человека. Конечной точкой исследования стала частота госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, включая инсульт (ишемический и геморрагический) и инфаркт миокарда. У применявших метформин в отличие от не получавших такой терапии было отмечено снижение риска госпитализаций в связи с инсультом и острым инфарктом миокарда. Был сделан вывод, что приверженность пациентов терапии метформином обеспечивает дополнительную защиту от сердечно-сосудистых заболеваний<sup>16</sup>.

Согласно метаанализу результатов 21 исследования с участием 1 392 809 пациентов с СД 2 типа, монотерапия метформином оказалась эффективной в снижении риска инсульта как в рандомизированных клинических исследова-

ниях, так и в когортных. Использование метформина уменьшало риск развития инсульта на 34% по сравнению с отсутствием препарата в схеме лечения<sup>17</sup>.

Как отметила профессор Л.А. Суплотова, существенный вклад в инвалидизацию пациентов после инсульта вносят когнитивные нарушения, в ряде случаев переходящие в деменцию. Когнитивные нарушения – распространенная медико-социальная проблема, ассоциированная с дополнительными медицинскими расходами, значительным снижением качества жизни пациентов и их близких. Доказано, что у пациентов с СД 2 типа через три – шесть месяцев после ишемического инсульта когнитивные функции снижаются в большей степени, чем у лиц без СД 2 типа<sup>18</sup>.

У пациентов с СД, предиабетом и метаболическим синдромом также повышен риск прогрессирования умеренных когнитивных нарушений в деменцию<sup>19</sup>.

Таким образом, СД является фактором риска ускоренного снижения когнитивных функций, что требует применения профилактических мер.

Установлено, что длительное применение метформина у лиц с СД 2 типа в возрасте 55 лет и старше ассоциировалось со снижением риска развития когнитивных нарушений. Так, отношение шансов развития когнитивных нарушений в течение четырех лет наблюдения уменьшилось на 51%. Применение метформина в течение шести и более лет ассоциировалось со снижением риска развития когнитивных нарушений на 73%<sup>20</sup>.

<sup>16</sup> Yu S.F., Hong C.T., Chen W.T., et al. Metformin adherence and the risk of cardiovascular disease: a population-based cohort study. *Ther. Adv. Chronic. Dis.* 2023; 14: 20406223231163115.

<sup>17</sup> Paridari P., Jabermoradi S., Gholamzadeh R., et al. Can metformin use reduce the risk of stroke in diabetic patients? A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab. Syndr.* 2023; 17 (2): 102721.

<sup>18</sup> Mosenzo O., Cheng A.Y., Rabinstein A.A., Sacco S. Diabetes and stroke: what are the connections? *J. Stroke.* 2023; 25 (1): 26–38.

<sup>19</sup> Pal K., Mukadam N., Petersen I., Cooper C. Mild cognitive impairment and progression to dementia in people with diabetes, prediabetes and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 2018; 53 (11): 1149–1160.

<sup>20</sup> Ng T.P., Feng L., Yap K.B., et al. Long-term metformin usage and cognitive function among older adults with diabetes. *J. Alzheimers Dis.* 2014; 41 (1): 61–68.



V (XXX) Национальный конгресс эндокринологов с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии»

В связи со сказанным ранее интегрес могут представлять результаты проспективного обсервационного исследования австралийских ученых. В исследовании приняли участие 1037 пациентов в возрасте от 70 до 90 лет. Средняя длительность наблюдения составляла 12 лет. Пациенты с СД 2 типа были распределены на группы лечения метформином и без метформина. В контрольную группу вошли лица без СД 2 типа. Когнитивные возможности участников исследования оценивались по показателям общего состояния и состояния исполнительных функций. Скорость снижения когнитивных функций в группе метформина была достоверно ниже, чем в группе, не получавшей такого лечения<sup>21</sup>. При этом у пациентов с СД 2 типа, которые применяли метформин, темпы снижения когнитивных функций оказались аналогичными таковым у лиц без нарушений углеводного обмена. В исследовании также была проанализирована динамика перехода когнитивных расстройств в деменцию. У пациентов с СД 2 типа применение метформина

было связано с меньшей частотой развития деменции. Влияние метформина на когнитивные функции прежде всего объясняется его способностью предотвращать гиперинсулинемию, которая способствует образованию  $\beta$ -амилоид-бляшек в головном мозге и болезни Альцгеймера, а также снижать образование конечных продуктов гликирования, степень воспаления и окислительного стресса. Известно, что эффект лечения напрямую связан с приверженностью ему. По словам докладчика, пролонгированная форма метформина (Глюкофаж® Лонг) характеризуется хорошей переносимостью и удобством применения (один раз в сутки), что способствует повышению приверженности пациентов с СД 2 типа терапии. Доказано, что перевод с метформина немедленного высвобождения на метформин пролонгированного высвобождения повышал приверженность лечению в 81% случаев<sup>22</sup>. В исследовании в условиях реальной клинической практики,

проведенном под руководством А.С. Аметова, также была продемонстрирована высокая приверженность лечению при приеме метформина пролонгированного действия (Глюкофаж® Лонг) – 96,5% пациентов<sup>23</sup>. Важным преимуществом метформина пролонгированного высвобождения является снижение гликемии и частоты нежелательных явлений. Так, метформин пролонгированного высвобождения (Глюкофаж® Лонг) при приеме один раз в день оказался на 30% эффективнее в уменьшении уровня HbA1c, чем метформин быстрого высвобождения, назначаемый в несколько приемов<sup>24</sup>. В заключение профессор Л.А. Суплотова отметила, что применение у пациентов с СД 2 типа препаратов с выраженными сахароснижающим и плейотропным эффектами, таких как канаглифлозин и метформин, позволяет не только достигать контроля гликемии, но и снижать риск развития острых нарушений мозгового кровообращения и прогрессирования когнитивных нарушений.

**Клинические рекомендации по лечению и профилактике сахарного диабета 2 типа: чего мы ждем в 2024 г.**

Как отметил Алексей Вадимович ЗИЛОВ, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, уровень глюкозы в плазме крови остается золотым стандартом для под-

тверждения диагноза СД 2 типа. В свою очередь HbA1c остается не только одним из критериев скрининга дисгликемии, но и интегративным параметром эффективности сахароснижающей терапии. Согласно современным данным, СД 2 типа – заболевание, в основе развития которого лежит как резистентность



К.м.н. А.В. Зилов

<sup>21</sup> Samaras K., Makkar S., John D., Crawford J.D. Metformin use is associated with slowed cognitive decline and reduced incident dementia in older adults with type 2 diabetes: the Sydney memory and ageing study. *Diabetes Care*. 2020; 43 (11): 2691–2701.

<sup>22</sup> Donnelly L.A., Morris A.D., Pearson E.R. Adherence in patients transferred from immediate release metformin to a sustained release formulation: a population-based study. *Diabetes Obes. Metab.* 2009; 11 (4): 338–342.

<sup>23</sup> Аметов А.С., Барыкина И.Н., Бондарь И.А. и др. Приверженность пациентов терапии метформином пролонгированного действия (Глюкофаж® Лонг) в условиях реальной клинической практики в Российской Федерации. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2017; 4: 52–63.

<sup>24</sup> Derosa G., D'Angelo A., Romano D., Maffioli P. Effects of metformin extended release compared to immediate release formula on glycemic control and glycemic variability in patients with type 2 diabetes. *Drug Des. Devel. Ther.* 2017; 11: 1481–1488.



к инсулину, так и нарушение его секреции. Синдром инсулинорезистентности сопровождается хроническим вялотекущим воспалением, приводящим к поражению всех органов и систем. При присоединении к инсулинорезистентности хронической гипергликемии патологические процессы в организме усиливаются, повышается риск развития микро- и макрососудистых осложнений.

В связи с вышеизложенным первоочередными задачами системы здравоохранения являются своевременная диагностика и коррекция нарушений углеводного обмена, до развития клинического или лабораторного СД 2 типа и необратимых изменений в организме.

Известно, что уровень глюкозы в крови выше физиологической нормы, но ниже пороговых значений, диагностически значимых для установления СД 2 типа, существенно увеличивает риск диагностики СД 2 типа в ближайшем будущем. В соответствии с клиническими рекомендациями ADA, нарушенная гликемия натощак диагностируется с уровня глюкозы в плазме крови 5,6 ммоль/л и более. В критериях IDF начальные нарушения углеводного обмена также рассматриваются начиная со значений глюкозы 5,6 ммоль/л. Уровень глюкозы от 5,6 до 6,0 ммоль/л считается промежуточной тощаковой гипергликемией, при которой риск развития СД 2 типа хотя и меньше, чем при показателях от 6,1 до 6,9 ммоль/л, но все-таки повышен.

В исследованиях показано, что риск развития СД 2 типа возрастает с увеличением уровня HbA1c. Метаанализ результатов 16 исследований с участием 44 203 пациентов продемонстрировал, что риск развития СД 2 типа в пятилетний период стремительно увеличивался при уровне HbA1c от 5,0 до 6,5%. Наиболее высоким он был при уровне HbA1c от 6,0 до 6,5%. У таких больных он развивался в 20 раз чаще, чем у лиц с уровнем HbA1c менее 5,0%. При значениях HbA1c от 5,0 до 5,5% риск развития СД 2 типа оказался в два раза выше, чем при уровне менее 5,0%<sup>25</sup>.

Для выявления распространенности ранних нарушений углеводного обмена было проведено достаточно большое количество исследований. Так, согласно результатам российского эпидемиологического исследования NATION, предиабет был диагностирован у 19,3% пациентов в возрасте от 20 до 79 лет<sup>26</sup>.

В другом недавно проведенном исследовании отечественных ученых были проанализированы распространенность предиабета и частота назначения медикаментозной терапии пациентам с предиабетом. Установлено, что у 7,4% лиц в возрасте от 40 до 65 лет с ранее не выявленными нарушениями углеводного обмена имел место предиабет<sup>27</sup>.

Как отметил А.В. Зилов, алгоритмы специализированной медицинской помощи больным СД 2023 г. включают раздел, в котором отражены критерии диагностики предиабета. В качестве теста для выявления лиц с повышенным

риском развития СД рекомендовано использовать опросник FINDRISC, включающий восемь вопросов.

Перед началом скрининга на СД 2 типа необходимо определить наличие факторов риска, таких как избыточная масса тела, увеличенная окружность талии, отсутствие занятий спортом, наличие артериальной гипертензии и анамнеза родства в отношении СД 2 типа.

Скрининг с целью выявления ранних нарушений углеводного обмена должны проходить все лица старше 45 лет, а также пациенты любого возраста с избыточной массой тела (ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup>) и одним из факторов риска. При отрицательном результате скрининг проводится один раз в три года. Лицам с предиабетом показан ежегодный скрининг<sup>28</sup>.

На сегодняшний день первичная профилактика СД 2 типа включает немедикаментозные и медикаментозные методы. К немедикаментозным методам прежде всего относят изменение образа жизни: снижение массы тела на 7%, соблюдение низкокалорийной диеты и повышение физической активности. В качестве первой линии медикаментозной профилактики СД 2 типа используется метформин.

В многочисленных исследованиях продемонстрирована высокая эффективность метформина в снижении риска развития СД 2 типа. Так, у пациентов с предиабетом добавление к рекомендациям по изменению образа жизни рекомендаций по приему метформина в дозе 850 мг два раза в день способствовало существенному

<sup>25</sup> Zhang X., Gregg E.W., Williamson D.F., et al. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*. 2010; 33 (7): 1665–1673.

<sup>26</sup> Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016; 19 (2): 104–112.

<sup>27</sup> Драпкина О.М., Дроздова Л.Ю., Шепель Р.Н. и др. Анализ распространенности предиабета и реальная клиническая практика назначения медикаментозной терапии пациентам с предиабетом. *Профилактическая медицина*. 2022; 25 (12): 96–105.

<sup>28</sup> Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск. М., 2022.





V (XXX) Национальный конгресс эндокринологов с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии»

снижению риска развития СД 2 типа<sup>29</sup>.

В течение 15 лет пострандомизационного наблюдения установлено, что метформин по сравнению с плацебо сокращал частоту развития СД 2 типа. При этом влияние метформина на развитие СД 2 типа было более выраженным у женщин с гестационным СД в анамнезе. Кроме того, метформин оказался более эффективным в профилактике СД 2 типа у лиц с исходным уровнем HbA1c от 6,0 до 6,4% или глюкозы натощак от 6,1 до 6,9 ммоль/л<sup>30</sup>.

Анализ данных наблюдения за пациентами с ожирением и изолированным нарушением глюкозы натощак, нарушением толерантности к глюкозе, находившихся на немедикаментозном лечении, показал, что через четыре месяца 83% потребовалось добавление метформина в связи с отсутствием улучшения гликемического контроля<sup>31</sup>. На фоне метформина пациентам с предиабетом удалось достичь нормогликемии.

Согласно современным рекомендациям по ведению больных СД 2 типа, при предиабете в качестве профилактики развития СД 2 типа показан метформин, желателно пролонгированного действия (Глюкофаж® Лонг). Стартовая доза этой формы препарата составляет 500–700 мг/сут вечером, в дальнейшем она увеличивается до 1,0–1,5 г/сут. Титрация дозы проводится на основании показателей гликемического контроля каждые 10–15 дней. Если целевой уровень гликемии не достигнут, дозу препарата увеличивают<sup>32</sup>.

Метформин для профилактики СД 2 типа в первую очередь следует использовать у лиц моложе 65 лет, у пациентов с предиабетом и дополнительными факторами риска, в том числе с избыточной массой тела.

Докладчик подчеркнул, что многолетний опыт применения метформина свидетельствует о его возможности корректировать метаболические нарушения, а также состояния, сопровождающиеся инсулинорезистентностью. Метформин эффективен не только в лечении и профилактике СД 2 типа и его сосудистых осложнений, но и в терапии ожирения, метаболического синдрома, синдрома поликистозных яичников, НАЖБП, липодистрофии при ВИЧ, ожирения и нарушения толерантности к глюкозе на фоне приема антипсихотиков и др.

Результаты последних зарубежных исследований подтверждают эффективность и безопасность метформина у беременных для купирования начальных нарушений углеводного обмена, коррекции дисгликемии или гестационного СД.

На основании полученных результатов большинство мировых медицинских сообществ (ACOG, WHO, IDF, PSGO, SID и др.) одобрили возможность применения пролонгированной формы метформина в терапии гестационного СД.

В последние годы происходит расширение показаний для применения метформина при ХБП. Если ранее считалось, что при ХБП необходимо отменить метформин из-за высокого риска

развития побочных эффектов, то сегодня рекомендовано адаптировать дозу препарата согласно показателям скорости клубочковой фильтрации. Метформин противопоказан только при скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

По словам А.В. Зилова, несомненным преимуществом метформина является сохранение эффективности при длительном приеме. Так называемый эффект наследия метформина, впервые выявленный в 30-летнем анализе результатов исследования UKPDS, остается практически неизменным в течение 44-летнего периода. Более выраженный эффект наследия метформина предполагает дополнительные защитные механизмы, связанные с ингибированием пути воспаления<sup>33</sup>.

Подводя итог, А.В. Зилов подчеркнул, что в настоящее время широкое распространение получил метформин пролонгированного высвобождения (Глюкофаж® Лонг). Это новый стандарт профилактики и лечения СД 2 типа. Препарат Глюкофаж® Лонг обладает доказанным длительным гипогликемическим эффектом, высоким профилем безопасности, хорошей переносимостью и удобством применения.

Назначение пациентам с нарушениями углеводного обмена современных сахароснижающих оригинальных препаратов с органопротективными свойствами способствует эффективному контролю гликемии, профилактике развития сердечно-сосудистых осложнений и улучшению долгосрочного прогноза. 🌐

<sup>29</sup> Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E., et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N. Engl. J. Med. 2002; 346 (6): 393–403.

<sup>30</sup> Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of metformin on diabetes prevention: identification of subgroups that benefited most in the diabetes prevention program and diabetes prevention program outcomes stud. Diabetes Care. 2019; 42 (4): 601–608.

<sup>31</sup> Weber M.B., Ranjani H., Staimez L.R., et al. The Stepwise approach to diabetes prevention: results from the D-CLIP randomized controlled trial. Diabetes Care. 2016; 39 (10): 1760–1767.

<sup>32</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата Глюкофаж® Лонг 500 мг.

<sup>33</sup> <https://www.rdm.ox.ac.uk/news/44-year-ukpds-legacy-effects-presented-at-easd-2022-meeting>.



# XXV ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ Мать и Дитя

Сентябрь 2024 года

## В РАМКАХ ФОРУМА

- Национальный научно-образовательный эхографический конгресс «Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и перинатологии – сложные вопросы и пути их решения»
- XVI Научно-практическая конференция «Невынашивание беременности: социальная проблема, медицинские решения»
- Конференция «Междисциплинарные аспекты женского и детского здоровья»
- V Юбилейный национальный конгресс с международным участием «ЛАБРИН'24»
- Конференция «Лига акушерок России»



XXVI Международная специализированная выставка оборудования, лекарственных препаратов по акушерству, гинекологии и неонатологии  
Охрана здоровья матери и ребенка – 2024

## ОРГАНИЗАТОРЫ

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Лига акушерок России



Подробнее на сайтах  
mother-child.ru  
и mediexpo.ru

 МЕДИ Экспо





## Сохраняя гармонию инкретинового эффекта<sup>1</sup>

**КСЕЛЕВИЯ® (ситаглиптин) Противопоказания.** Гиперчувствительность к ситаглиптину и/или к любому из вспомогательных веществ в составе препарата; беременность, период грудного вскармливания; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз; возраст до 18 лет. **С осторожностью.** Нарушение функции почек, панкреатит. **Особые указания.** В случае подозрения на панкреатит необходимо прекратить прием препарата Кселевия®; для снижения риска развития инсулин- или сульфонилиндуцированной гипогликемии при применении ситаглиптина в комбинации с инсулином или производными сульфонилмочевины дозу инсулина или производного сульфонилмочевины следует уменьшить; если подозревается развитие реакции гиперчувствительности, необходимо прекратить прием препарата Кселевия®, оценить другие возможные причины развития нежелательной реакции и назначить другую медикаментозную терапию для лечения сахарного диабета; пожилые пациенты чаще склонны к развитию нарушения функции почек, соответственно, как и в других возрастных группах, необходима коррекция дозы у пациентов с выраженным нарушением функции почек, при этом отсутствие риска на таблетке препарата Кселевия® и отсутствие дозировок 25 мг и 50 мг не позволяют обеспечить режим дозирования Кселевия® у пациентов с нарушением функции почек средней и тяжелой степени; в случае подозрения на буллезный пемфигоид необходимо прекратить прием препарата Кселевия® и обратиться к дерматологу для диагностики и назначения соответствующего лечения. **Побочное действие.** Сообщалось о серьезных нежелательных явлениях, включавших панкреатит и реакции гиперчувствительности. Гипогликемию регистрировали при приеме препарата в сочетании с сульфонилмочевиной (4,7%-13,8%) и инсулином (9,6%). В монотерапии и при пострегистрационном наблюдении отмечались следующие нежелательные явления: редко – тромбоцитопения; часто – гипогликемия, головная боль, нечасто – головокружение, запор, кожный зуд; частота не установлена – реакции гиперчувствительности, в том числе анафилактика, 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, артропатия, 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 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 и диарея, сухость во рту. **Показания.** Препарат показан для улучшения гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: в монотерапии, как дополнение к диете и физическим нагрузкам; в комбинации с метформином в качестве стартовой терапии; в комбинации с метформином, производными сульфонилмочевины, агонистами PPAR-γ, когда диета и физическая нагрузка в сочетании с монотерапией одним из перечисленных препаратов не приводят к адекватному гликемическому контролю; в комбинации с метформином и производными сульфонилмочевины или в комбинации с метформином и агонистами PPAR-γ, когда диета и физическая нагрузка в сочетании с терапией двумя из перечисленных препаратов не приводят к адекватному гликемическому контролю; в качестве дополнения к инсулину (с или без метформина) в тех случаях, когда диета, физические нагрузки и стабильная доза инсулина не приводят к адекватному гликемическому контролю. **Условия хранения.** Хранить при температуре не выше 25°С. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности.** 3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке. **Условия отпуска.** Отпускают по рецепту. Реклама

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

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Кселевия® ЛП-004456.

Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Кселевия® ЛП-004456. Дата последнего утверждения/пересмотра: 18.06.2024. Информация для специалистов здравоохранения.

 **БЕРЛИН-ХЕМИ  
МЕНАРИНИ**

000 «Берлин-Хеми/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

Если у Вас имеется информация о нежелательном явлении, пожалуйста,  
сообщите об этом на электронный адрес AE-BC-RU@berlin-chemie.com





# L-Тироксин Берлин-Хеми

левотироксин натрия

Точность дозирования и надёжная стабильность<sup>1,2</sup>

Компания ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини» информирует Вас об обновлении:

- дизайна упаковок
- состава вспомогательных веществ



Качество поставляемых препаратов остается неизменным<sup>2</sup>  
Срок годности 3 года при температуре не выше 30 °С<sup>1</sup>

**Базовая информация о препарате L-Тироксин Берлин-Хеми от 09.06.2024.** Международное непатентованное наименование: левотироксин натрия, дозировки 50, 75, 100, 125, 150 мкг. **Показания к применению:** гипотиреоз; тиреоидный зоб; в качестве заместительной терапии и для профилактики рецидива зоба после оперативного вмешательства на щитовидной железе; в качестве супрессивной и заместительной терапии при аутоиммунном тиреоидном заболевании; профилактика и лечение гипотиреоза; диффузный токсический зоб; после до- и послеоперационного состояния гипертиреоза; средства для выведения радиоактивного йода из организма; в качестве диагностического средства при проведении теста тиреоидной утилизации. **Режим дозирования и способ применения:** Суточная доза определяется индивидуально в зависимости от локальной, клинической ситуации пациента и данных лабораторного обследования. При проведении заместительной терапии гипотиреоза у пациентов старше 55 лет при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний левотироксин натрия применяется в суточной дозе 1,6-1,8 мкг на 1 кг массы тела, у пациентов старше 75 лет или с сердечно-сосудистыми заболеваниями - 0,8 мкг на 1 кг массы тела. У пациентов с тяжелым длительно существующим гипотиреозом лечение следует начинать с особой осторожностью, с малых доз - 12,5 мкг/сут, дозу увеличивают до поддержания через более продолжительные интервалы времени - на 12,5 мкг каждые 2 недели, и чаще определяют концентрацию ТТГ в крови. При тиреотоксическом гипотиреозе на тироксин натрия применяют как профилактику, и лечение всей жизни. При тиреотоксическом гипотиреозе левотироксин натрия применяют в заместительной терапии и антигипертиреозных препаратах после достижения тиреоидного состояния. Во всех случаях длительность лечения препаратом определяет врач. Для точности дозирования необходимо использовать наиболее подходящую дозировку левотироксина натрия. **Способ применения.** Суточно две таблетки левотироксина натрия принимают: одну утром натощак, по крайней мере, за 30 минут до приема пищи, вторую таблетку - наибольшее количество жидкости (простая вода) и не разжевывая. Две таблетки. Таблетку можно разделить на две равные части. После приема таблетки на прозрачную поверхность диска вверху и надуть на нее пальцами, поочередно для проверки целостности. Суточная доза и дозы до 3 лет суточно дозу левотироксина натрия дают в один прием за 30 минут до первого кормления. Таблетку принимают в виде 100-15 мкг до легкой кашицы, которую готовят непосредственно перед приемом пищи и дают запить достаточным количеством жидкости (3-10 мл). **Противопоказания:** гиперчувствительность к левотироксину натрия или/или любому из вспомогательных веществ; непереносимость тиреоидных гормонов; недостаточность надпочечников; непереносимость гипотиреоидных препаратов; применение в период беременности и кормления грудью; применение с антигипертиреозными средствами. Не следует изменять значение препарата при наличии острого инфаркта миокарда, острого миокардита, острого панкреатита. Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.

Если у Вас имеется информация о нежелательном явлении, пожалуйста, сообщите об этом на электронный адрес AE-BC@Ucberlin-chemie.com

1. Общие характеристики лекарственного препарата L-Тироксин Берлин-Хеми (50, 75, 100, 125, 150 мкг). 2. Сертификат MGMP/EAS/UK/00251-2023. 3. Chua J. Stability of levothyroxine tablets in blister packaging versus bottles and vials under simulated in-use conditions. AAPS Open. 2022;8(1):doi:10.1186/s11220-022-00062-5.

Ознакомьтесь с полной информацией о лекарственных препаратах L-тироксин Берлин-Хеми (50, 75, 100, 125 или 150 мкг блистеры), используя QR код:



**БЕРЛИН-ХЕМИ МЕНАРИНИ**  
 ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини», 123112, Москва, Песочная набережная, д. 10, БЦ «Бизна на Набережной», блок Б, Тел.: (495)785 01-00, факс: (495)785 01-01, http://www.berlin-chemie.ru

Реклама

RU\_LTH\_09\_2024\_V02\_print\_Дата утверждения 03.09.2024