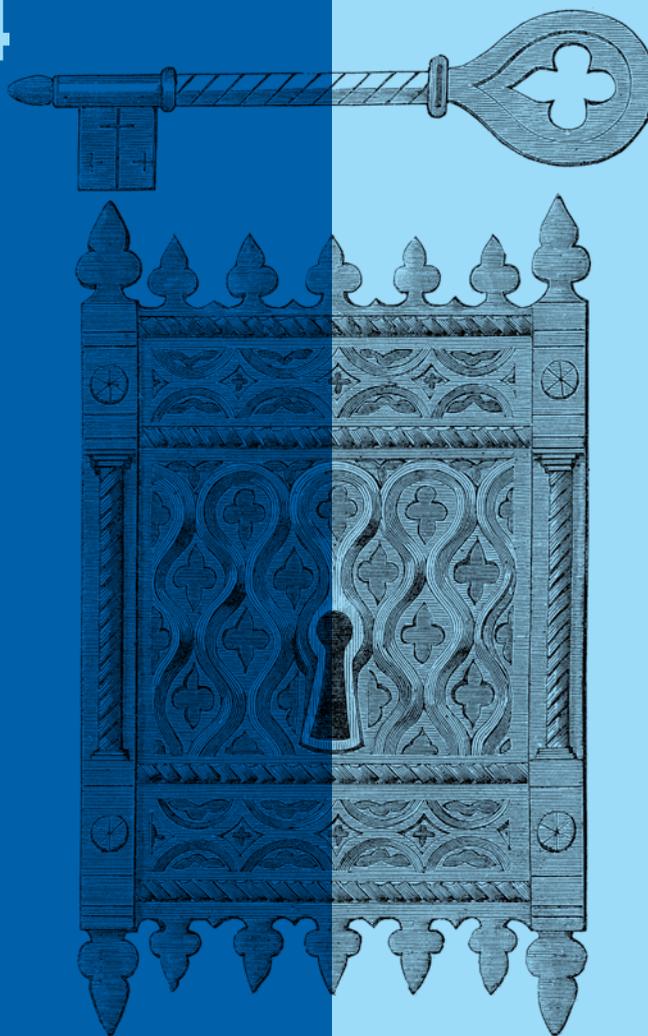


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

## ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№ 13 ТОМ 20  
2024

## ЭНДОКРИНОЛОГИЯ № 2

Оценка точности измерения гликемии с помощью глюкометра Сателлит® Online у детей с сахарным диабетом

8

Плейотропные эффекты ситаглиптина

32

Сравнение эффективности ингибиторов дипептидилпептидазы 4 в компенсации углеводного обмена

38



umedp.ru

Свежие выпуски  
и архив журнала



## 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 сульфонилмочевинной (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 анафилаксия, интерстициальное заболевание легких, рвота, острый панкреатит, фатальный и нефатальный геморрагический и некротический панкреатит, ангионевротический отек, сыпь, крапивница, кожный васкулит, эксфолиативные заболевания кожи, включая синдром Стивенса-Джонсона, буллезный пемфигоид, артралгия, миалгия, боль в спине, 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





ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН НОВИНОК  
МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

**MBOOKSHOP**

**WWW.MBOOKSHOP.RU**



Нужна медицинская книга?

Закажите:

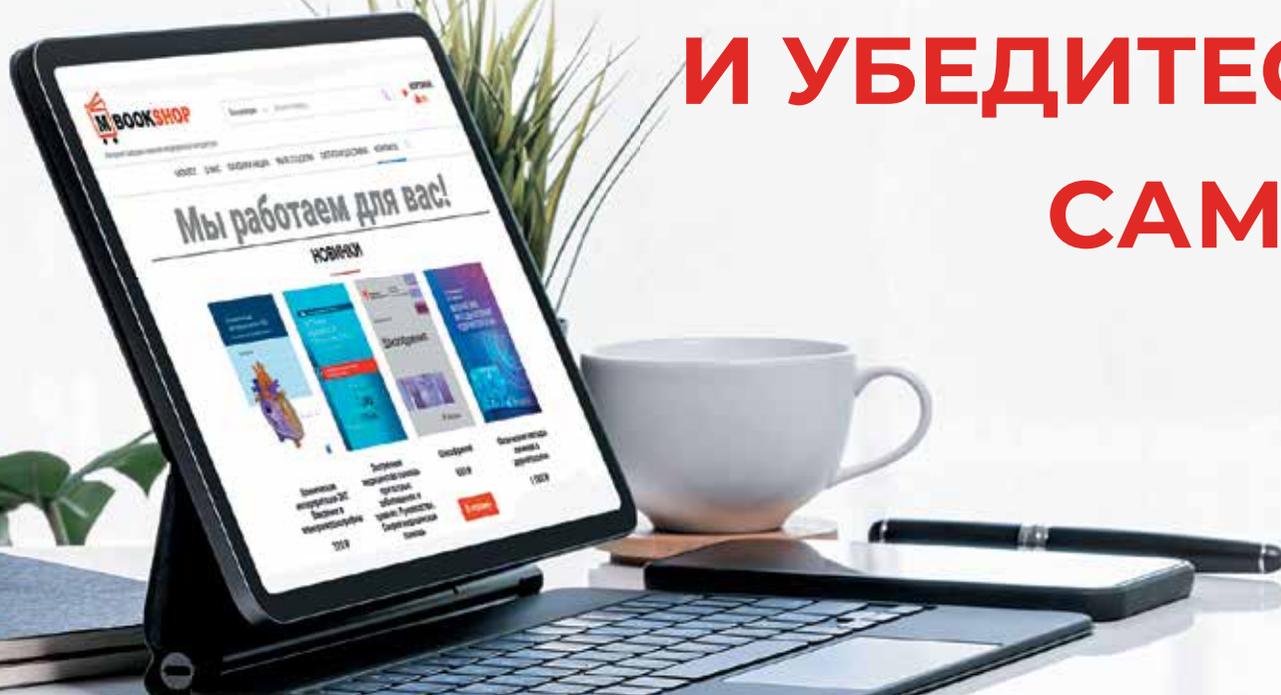
- на сайте [www.mbookshop.ru](http://www.mbookshop.ru)
- по телефону 8 (967) 026-11-09
- по эл. почте [zakaz@medcongress.ru](mailto:zakaz@medcongress.ru)

**У НАС ДЕШЕВЛЕ!**

**СРАВНИТЕ ЦЕНЫ**

**И УБЕДИТЕСЬ**

**САМИ!**



Эффективная фармакотерапия. 2024.  
Том 20. № 13.  
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)

Effective Pharmacotherapy. 2024.  
Volume 20. Issue 13.  
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)

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)

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)  
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,  
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. ГАДЖИГОРОЕВА, 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.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,  
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМIRНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

### Неврология и психиатрия

#### Неврология

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 (Moscow)  
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
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,  
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. GADZHIGOROYEVA, 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. KHLEBNIKOVA,  
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

### Cardiology and Angiology

G.A. BARYSHNIKOVA, M.G. BUBNOVA, Zh.D. KOBALAVA,  
M.Yu. SITNIKOVA, M.D. SMIRNOVA, O.N. TKACHEVA

### Neurology and Psychiatry

#### Neurology

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. NEZNANOV,  
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. САМОЙЛОВА

**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. CHECHILOVA

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

**Corrector** Ye. SAMOYLOVA

**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

- О.А. ДИАНОВ, Р.А. ПУСТОВАЛОВА, Р.В. МАЙОРОВ,  
В.С. КАМЕШ  
Результаты клинико-лабораторного испытания глюкометра  
Сателлит® Online у детей с сахарным диабетом 8
- О.В. СКВОРЦОВА, Н.Б. МИГАЧЕВА, Е.Г. МИХАЙЛОВА  
Клинико-метаболическая характеристика детей  
с разными фенотипами ожирения 16
- Ю.В. НЕЛАЕВА, А.Г. НАЙМУШИНА, А.А. НЕЛАЕВА,  
А.А. ВОСТРИКОВА, Н.С. НОВОПАШИНА,  
А.А. ВЕРХОЛАНЦЕВА, С.А. ВЕДЕРНИКОВА  
Комплексная оценка влияния однонуклеотидного  
полиморфизма гена *CLOCK* rs1801260 на развитие  
метаболических нарушений у лиц с ожирением 24

## Клиническая эффективность

- О.Д. ДЫГУН, А.Р. ВОЛКОВА, Ю.Ш. ХАЛИМОВ, С.В. ДОРА  
За гранью гликемического контроля:  
плейотропные эффекты ситаглиптина 32

## Обзор

- Н.А. ПЕТУНИНА, Э.А. ЭЛЬМУРЗАЕВА, М.В. ХАЧАТУРОВ  
Сравнение эффективности ингибиторов  
дипептидилпептидазы 4 в достижении целевого уровня  
гликированного гемоглобина:  
систематический обзор и сетевой метаанализ 38

## Медицинский форум

- Терминальная стадия хронической болезни почек  
в практике врача-эндокринолога 50

# Contents

## Clinical Studies

- O.A. DIANOV, R.A. PUSTOVALOVA, R.V. MAJOROV,  
V.S. KAMESH  
Results of Clinical and Laboratory Testing of the Satellite® Online  
Glucose Meter in Children with Diabetes Mellitus
- O.V. SKVORTSOVA, N.B. MIGACHYOVA, E.G. MIKHAYLOVA  
Clinical and Metabolic Characteristics of Children  
with Various Obesity Phenotypes
- Ju.V. NELAEVA, A.G. NAIMUSHINA, A.A. NELAEVA,  
A.A. VOSTRIKOVA, N.S. NOVOPASHINA,  
A.A. VERHOLANCEVA, S.A. VEDERNIKOVA  
Comprehensive Assessment of the Effect of Single Nucleotide  
Polymorphism of the *CLOCK* Gene rs1801260  
on the Development of Metabolic Disorders in Obese Individuals

## Clinical Efficacy

- O.D. DYGUN, A.R. VOLKOVA, Yu.Sh. KHALIMOV, S.V. DORA  
Beyond Glycemic Control:  
Pleiotropic Effects of Sitagliptin

## Review

- N.A. PETUNINA, E.A. ELMURZAYEVA, M.V. KHACHATUROV  
Comparison of the Effectiveness of Dipeptidyl  
Peptidase 4 Inhibitors in Achieving the Target Level  
of Glycated Hemoglobin:  
a Systematic Review and Network Meta-Analysis

## Medical Forum

- Terminal Stage of Chronic Kidney Disease  
in the Practice of an Endocrinologist





# Результаты клинико-лабораторного испытания глюкометра Сателлит® Online у детей с сахарным диабетом

О.А. Дианов, к.м.н., Р.А. Пустовалова, к.м.н., Р.В. Майоров, д.м.н., В.С. Камеш

Адрес для переписки: Олег Августович Дианов, dianol@list.ru

Для цитирования: Дианов О.А., Пустовалова Р.А., Майоров Р.В., Камеш В.С. Результаты клинико-лабораторного испытания глюкометра Сателлит® Online у детей с сахарным диабетом. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (13): 8–14.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-13-8-14

Одной из составляющих достижения целевых значений гликемии у пациентов с сахарным диабетом является самоконтроль. При проведении самоконтроля прежде всего важны точность и достоверность результатов измерений глюкозы в крови, особенно у детей.

**Цель** – оценить применение для диагностики *in vitro* системы мониторинга уровня глюкозы в крови (глюкометра) Сателлит® Online на предмет соответствия требованиям ГОСТ Р ИСО 15197-2015 к качеству и безопасности гликемического контроля у детей с сахарным диабетом.

**Материал и методы.** Оценка точности измерений гликемии с помощью глюкометра Сателлит® Online, а также его функциональных характеристик проводилась в группе, состоявшей из 120 детей в возрасте от одного месяца до 17 лет включительно, которые страдали сахарным диабетом 1 и 2 типов.

**Результаты.** Анализ прецизионности (повторяемости) и промежуточной прецизионности измерения на глюкометре Сателлит® Online показал высокую степень близости результатов. При сравнении результатов 761 пробы крови с помощью Согласованной сетки ошибок для сахарного диабета установлено, что все значения находились в зоне А, то есть получено 100% клинически верных значений. При этом 99,6% показаний глюкометра Сателлит® Online были в пределах допустимой системной погрешности от референсных значений, что соответствует клинически верным и безопасным отклонениям (> 95%).

Функциональные характеристики глюкометра Сателлит® Online обеспечивали точные измерения гликемии пользователями.

**Заключение.** Применение глюкометра Сателлит® Online позволяет качественно и безопасно контролировать гликемию у детей с сахарным диабетом в возрасте от одного месяца до 17 лет включительно.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, дети, контроль гликемии, глюкометр

## Введение

При сахарном диабете требуется самоконтроль уровня глюкозы в крови, поскольку он позволяет оценивать реакцию на терапию и достижение/недостижение целевых значений [1]. Самоконтроль также необходим для подбора оптимальной дозы препарата, особенно инсулина, и выявления гипогликемии [2]. Поэтому пациентам важно доверять показаниям своих глюкометров [3].

Для безопасного и эффективного лечения сахарного диабета глюкометры прежде всего должны обладать достаточной точностью [4]. Точность глюкометров обычно определяется путем сравнения результатов самоконтроля с результатами, полученными клиническим лабораторным методом на образцах, взятых у одного и того же пациента в одно и то же время [5]. В повседневной практике могут иметь место факторы, оказывающие существенное влияние



на достоверность измерений уровня глюкозы в крови с помощью глюкометров. Речь, в частности, идет о предполагаемом использовании – пациентом или специалистом в больницах [6].

Технологии, используемые в современных глюкометрах, позволили проводить электрохимические измерения. Кроме того, уменьшились размеры измерительных приборов, сократилось время реакции и считывания показаний, упростилась отбор проб крови и закладка капиллярной крови. При этом внимание к точности измерений по-прежнему остается на высоком уровне.

### Цель исследования

Целью настоящего исследования стала оценка применения для диагностики *in vitro* системы мониторинга уровня глюкозы в крови Сателлит® Online на соответствие требованиям ГОСТ Р ИСО 15197-2015 к качеству и безопасности гликемического контроля у детей от одного месяца до 17 лет.

### Материал и методы

В клиничко-лабораторное испытание были включены 120 пациентов в возрасте от одного месяца до 17 лет включительно с сахарным диабетом, диагностированным в соответствии с российскими стандартами оказания медицинской помощи больным сахарным диабетом 2022 г. [7]. Уровень гликированного гемоглобина составлял от 7 до 11%, глюкозы в крови – от 2,5 до 27,5 ммоль/л. Все пациенты в возрасте от 15 до 17 лет включительно и законные представители пациентов младше 15 лет дали информированное добровольное письменное согласие на участие в исследовании.

Соответствие исследования нормам биомедицинской этики подтверждено заключением комитета по этике ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол от 06.03.2023).

Для проведения клиничко-лабораторного испытания производителем глюкометра (ООО «Компания „ЭЛТА“, Россия) были предоставлены десять приборов Сателлит® Online и тест-полоски трех серий.

Глюкометр Сателлит® Online работает по принципу глюкозооксидазного измерения. Он калиброван по цельной капиллярной крови с возможностью автоматического пересчета результата на плазму крови. Показатели, полученные с помощью анализатора глюкозы SUPER GL (Германия), принимались за референсные. Принцип работы анализатора электрохимический. Анализатор калибруется по цельной капиллярной крови.

При составлении дизайна исследования ориентировались на критерии Согласованной сетки ошибок (Consensus Error Grid, CEG) для сахарного диабета и распределение бинов в соответствии с требованиями ГОСТ Р ИСО 15197-2015 в части пункта 6.3 «Точность системы» [8].

Всего измерена 761 проба крови пациентов (табл. 1): один раз на одном из десяти тестируемых глюкометров Сателлит® Online с использованием тест-полосок из разных серий в равных долях, второй раз на анализаторе SUPER GL (диагностика *in vitro*).

Таблица 1. Концентрации глюкозы в крови в пробах для оценки точности системы (n = 761)

Номер бина	Количество проб, %	Концентрация глюкозы, ммоль/л	Факт, % (абс.)
1	5	< 2,77	8,3 (63)
2	15	> 2,77–4,44	14,8 (113)
3	20	> 4,44–6,66	17,2 (131)
4	30	> 6,66–11,10	30,1 (229)
5	15	> 11,10–16,65	15,0 (114)
6	10	> 16,65–22,20	8,0 (61)
7	5	> 22,20	6,6 (50)

Таблица 2. Интервалы концентраций глюкозы в крови для оценки промежуточной прецизионности измерений

Интервал	Концентрация глюкозы, ммоль/л
1	От 1,7 до 2,8
2	От 5,3 до 8,0
3	От 15,5 до 23,3

Для установления близости результатов измерения проанализированы прецизионность (повторяемость) и промежуточная прецизионность измерения, которые были оценены в имитированных условиях предназначенного применения.

Прецизионность измерения определяли на десяти глюкометрах, трех сериях реагентов и пяти пробах, представляющих концентрации глюкозы при гипергликемии, эугликемии и гипогликемии. Для каждой комбинации глюкометра, партии реагентов и пробы проведено по десять измерений. Данные о прецизионности измерения на комбинацию «глюкометр – серия реагентов» собраны за один день. Для каждой комбинации концентрации глюкозы и серии реагентов рассчитаны среднее, стандартное (среднеквадратичное) отклонение и коэффициент вариации.

Промежуточную прецизионность измерения оценивали с использованием десяти глюкометров, трех серий реагентов и трех концентраций глюкозы, соответствующих гипергликемическому, эугликемическому и гипогликемическому состоянию (табл. 2). Частота измерения каждой пробы – раз в день в течение десяти дней. Промежуточную прецизионность измерения сравнивали с контрольными материалами, предоставленными изготовителем. Для каждой комбинации концентрации глюкозы и серии реагентов рассчитаны среднее, стандартное (среднеквадратичное) отклонение и коэффициент вариации.

Системы мониторинга глюкозы в крови для самоконтроля должны быть протестированы в условиях, которые позволяют непрофессионалам выполнять измерения глюкозы в крови без посторонних влияний. Для этого были оценены функциональные характеристики глюкометра Сателлит® Online пользователями. С этой целью были привлечены 100 непрофес-



Таблица 3. Анкета для непрофессионального пользователя

№ п/п утверждения	Утверждение
1	Инструкция очень проста для выполнения
2	Результаты измерения с использованием раствора легко увидеть и оценить
3	Было легко понять, правильно ли работает система для измерения глюкозы
4	Инструкция понятно объясняет, что делать, если система для измерения глюкозы работает некорректно

сионалов, имеющих объемную долю эритроцитов в крови от 35 до 55%.

Отбор и подготовка субъектов проводились согласно пункту 8.3 ГОСТ Р ИСО 15197-2015. Каждый участник брал одну пробу своей крови с помощью пункции кожи (укол пальца) и выполнял измерение с помощью глюкометра Сателлит® Online. Если пользователь сообщал о допущенной ошибке при самоконтроле, ему предоставлялась возможность повторить процедуру. Результаты неправильно выполненных тестов исключались из определения приемлемости глюкометра Сателлит® Online. В течение пяти минут после выполнения теста пользователем бралась проба капиллярной крови для измерения референсного значения глюкозы. Референсные пробы брались из прокола кожи. Необходимо отметить, что 95% индивидуально измеренных значений глюкозы должны быть в пределах  $\pm 0,83$  ммоль/л относительно значений, измеренных с помощью методики изготовителя, при концентрации глюкозы менее 5,55 ммоль/л и в пределах 15% при концентрации глюкозы 5,55 ммоль/л и более. Приемлемость системы мониторинга глюкозы в крови определялась с использованием общего числа измеренных значений, полученных всеми пользователями.

За техникой пользователя в оперировании глюкометром Сателлит® Online, применением пробы и чтением результатов наблюдал медицинский работник. Пользователи также оценивали инструкцию по применению и сведения, размещенные на глюкометре, в отношении ясности и полезности. С этой целью про-

водилось анкетирование в соответствии с пунктами 8.8.1–8.8.3 ГОСТ Р ИСО 15197-2015. Анкета представляла собой ряд утверждений, степень согласия с которыми надо было оценить от одного до пяти баллов (табл. 3). Один балл – совершенно не согласен, два балла – не полностью согласен, три балла – нейтральное отношение, четыре балла – больше согласен, пять баллов – полностью согласен. Анкета заполнялась пользователем после завершения самоконтроля. По каждому из утверждений рассчитывался средний балл.

## Результаты

Оценка гликемии проводилась в процессе динамического наблюдения длительностью до десяти дней. Как было отмечено ранее, всего была взята 761 проба крови. Приемлемость функциональных характеристик точности измерений определена с использованием всех проб. С помощью SEG установлено, что 100% проб, полученных непосредственно из крови пациентов, оказались в зоне А. Ни один из показателей не находился в зонах В, С, D и E (рис. 1). Таким образом, предельные значения глюкозы в крови были в диапазонах, применяемых для приемки результатов испытаний.

На следующем этапе исследования анализировали результаты точности системы в определенных интервалах.

Для уровня глюкозы менее 5,55 ммоль/л результаты представлены в табл. 4. Из 252 измерений в пределах  $\pm 0,28$  ммоль/л по сравнению с референсными значениями глюкозы находилось 154 (61,1%), в пределах  $\pm 0,56$  ммоль/л – 231 (91,7%). Общее количество приемлемых измерений для глюкозы менее 5,55 ммоль/л в пределах  $\pm 0,83$  ммоль/л составляло 249 (98,8%) из 252 (100%). Следовательно, 98,8% значений для концентрации глюкозы менее 5,55 ммоль/л находились в пределах точности глюкометра Сателлит® Online.

Для концентрации глюкозы 5,55 ммоль/л и более результаты представлены в табл. 5. Всего выполнено 509 измерений. По сравнению с референсными значениями глюкозы отклонение в пределах  $\pm 5\%$  определялось в 307 (60,3%) измерениях, в пределах  $\pm 10\%$  – в 474 (93,1%). Общее количество приемлемых значений для данной концентрации глюкозы в пределах  $\pm 15\%$  составляло 509 (100%) из 509 (100%). Следовательно, 100% значений для концентрации глюкозы 5,55 ммоль/л и более находились в пределах точности глюкометра Сателлит® Online. Анализ результатов всего интервала измерения точности показал, что общее количество приемлемых значений достигло 758 (99,6%) из 761 (100%) (рис. 2).

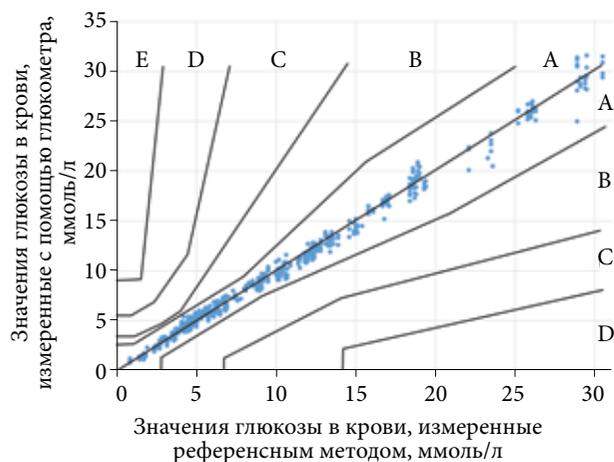


Рис. 1. Согласованная сетка ошибок показателей капиллярной крови при оценке точности глюкометра Сателлит® Online



Результаты оценки прецизионности измерения глюкометром Сателлит® Online для трех серий тест-полосок при различных гликемических состояниях (гипергликемия, эугликемия и гипогликемия) представлены в табл. 6. Средние значения глюкозы в крови, измеренные глюкометром, не выходили за пределы критерия приемлемости, так как при концентрации глюкозы менее 5,55 ммоль/л оказались в пределах  $\pm 0,83$  ммоль/л, а при концентрации глюкозы 5,55 ммоль/л и более – в пределах  $\pm 15\%$ .

Стандартное отклонение пула указывало на 95%-ный доверительный интервал. Известно, что низкие показатели стандартного отклонения свидетельствуют о том, что значения в множестве сгруппированы вокруг среднего значения и не отличаются от него более чем на два стандартных отклонения.

Был также рассчитан коэффициент вариации, поскольку стандартное отклонение данных всегда должно пониматься в контексте среднего значения. При этом фактическое значение коэффициента вариации не зависит от единицы измерения, так как является безразмерным числом. Коэффициент вариации указывает на вариабельность измерений по отношению к среднему значению. Как относительный показатель интенсивности, он имеет размерность, показывает, сколько единиц стандартного отклонения приходится на единицу среднего значения изучаемого признака. Совокупность считается достаточно однородной, если коэффициент вариации не превышает 33%. Если коэффициент вариации менее 17%, совокупность считается абсолютно однородной.

В настоящем клинико-лабораторном испытании во всех пробах на прецизионность измерений коэффициент вариации оказался менее 10%.

Оценка прецизионности измерений проводится на крови человека, промежуточной прецизионности измерений – на контрольном материале (аттестованный раствор глюкозы, АРГ). Промежуточная прецизионность измерения, оцененная в нормальных условиях использования лицом с помощью одного и того же глюкометра и системы реагентов в течение десяти дней, представлена в табл. 7. При анализе результатов оценки промежуточной прецизионности измерений получены аналогичные данные. И среднее значение измеренной глюкозы, и стандартное отклонение, и коэффициент вариации были в пределах приемлемости, что свидетельствовало о стабильности измерений.

Согласно результатам оценки функциональных характеристик глюкометра Сателлит® Online непрофессиональными пользователями, 96% индивидуально измеренных значений глюкозы были в пределах  $\pm 0,83$  ммоль/л относительно значений, измеренных методикой изготовителя при концентрации глюкозы менее 5,55 ммоль/л, и в пределах  $\pm 15\%$  при концентрации глюкозы 5,55 ммоль/л и более.

Следовательно, приемлемость глюкометра Сателлит® Online, которая определялась с использованием общего числа измеренных значений, полученных всеми пользователями, была эквивалентной.

Таблица 4. Результаты оценки точности глюкометра Сателлит® Online для уровня глюкозы менее 5,55 ммоль/л (n = 252/761)

В пределах $\pm 0,28$ ммоль/л	В пределах $\pm 0,56$ ммоль/л	В пределах $\pm 0,83$ ммоль/л
154/252 (61,1%)	231/252 (91,7%)	249/252 (98,8%)

Таблица 5. Результаты оценки точности глюкометра Сателлит® Online для уровня глюкозы 5,55 ммоль/л и более (n = 509/761)

В пределах $\pm 5\%$	В пределах $\pm 10\%$	В пределах $\pm 15\%$
307/509 (60,3%)	474/509 (93,1%)	509/509 (100%)

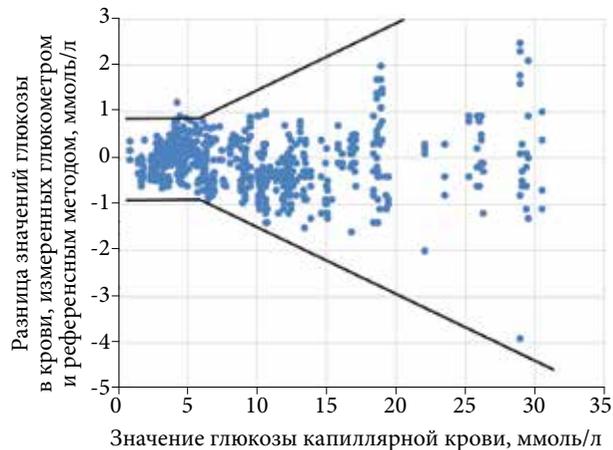


Рис. 2. График интервала измерения точности глюкометра Сателлит® Online

Для определения ясности и точности инструкции по применению глюкометра Сателлит® Online и сведений, представленных на его дисплее, изучены результаты анкетирования. Согласно плану оценки, 100 непрофессиональных пользователей фиксировали данные в таблице. Далее был рассчитан средний балл по каждому из утверждений (табл. 8). Из 100 непрофессиональных пользователей 99 (99%) отметили понятность и простоту применения медицинского изделия, а также легкость понимания инструкции по его применению (по первому – четвертому утверждениям средний балл был более трех). Один (1%) непрофессиональный пользователь выразил несогласие с понятностью и простотой применения медицинского изделия, а также с легкостью понимания инструкции по его применению (средний балл был менее трех).

## Обсуждение

Для самоконтроля пациентам с сахарным диабетом рекомендуется применять глюкометры, предназначенные для индивидуального использования. Глюкометры должны соответствовать ГОСТ Р ИСО 15197-2015 по аналитической и клинической точности. Для эффективного гликемического контроля при сахарном диабете портативные устройства должны обладать довольно высокой точностью [9].



Согласно новым критериям, 99% результатов измерения глюкозы в крови должны находиться в зонах А и В СЕГ для сахарного диабета 1 типа. Это допущение того, что ручные измерения глюкозы с использованием современных портативных глюкометров по-прежнему чувствительны для техники пользователя. Поскольку 100%-ного соответствия ожидать было бы неоправданно, признается наличие 1% выпадающих результатов. В настоящем исследовании все 100% измерений находились в зоне А, то есть в зоне клинически точных результатов.

При оценке точности системы в определенных интервалах глюкозы крови 99,6 (> 95)% отклонений показаний глюкометра Сателлит® Online от референсных соответствовали зонам клинически верных и безопасных отклонений.

Поскольку более 95% измеренных значений находились в пределах  $\pm 0,83$  ммоль/л при концентрации глюкозы менее 5,55 ммоль/л и в пределах  $\pm 15\%$  при концентрации глюкозы 5,55 ммоль/л и более, а также более 99% значений индивидуальных измерений глюкозы – в зонах А и В СЕГ для сахарного диабета 1 типа, был сделан вывод, что глюкометр Сателлит® Online позво-

Таблица 6. Результаты оценки прецизионности измерения глюкометра Сателлит® Online

Показатель	Номер серии		
	603	604	605
<i>Концентрация глюкозы в крови, измеренная эталонным анализатором перед пробой, – 2,20 ммоль/л</i>			
<i>Концентрация глюкозы в крови, измеренная эталонным анализатором после пробы, – 2,05 ммоль/л</i>			
<i>Среднее значение концентрации глюкозы в крови, измеренной эталонным анализатором, – 2,13 ммоль/л</i>			
Среднее измеренных глюкометром значений глюкозы в крови, ммоль/л	2,31	2,34	2,18
Абсолютная погрешность, ммоль/л	0,18	0,21	0,05
Стандартное отклонение	0,04	0,09	0,07
Коэффициент вариации, %	1,73	3,85	3,21
<i>Концентрация глюкозы в крови, измеренная эталонным анализатором перед пробой, – 4,48 ммоль/л</i>			
<i>Концентрация глюкозы в крови, измеренная эталонным анализатором после пробы, – 4,37 ммоль/л</i>			
<i>Среднее значение концентрации глюкозы в крови, измеренной эталонным анализатором, – 4,43 ммоль/л</i>			
Среднее измеренных глюкометром значений глюкозы в крови, ммоль/л	4,32	4,14	4,09
Абсолютная погрешность, ммоль/л	0,11	0,29	0,34
Стандартное отклонение	0,08	0,13	0,15
Коэффициент вариации, %	1,85	3,14	3,67
<i>Концентрация глюкозы в крови, измеренная эталонным анализатором перед пробой, – 7,23 ммоль/л</i>			
<i>Концентрация глюкозы в крови, измеренная эталонным анализатором после пробы, – 7,14 ммоль/л</i>			
<i>Среднее значение концентрации глюкозы в крови, измеренной эталонным анализатором, – 7,19 ммоль/л</i>			
Среднее измеренных глюкометром значений глюкозы в крови, ммоль/л	6,57	6,56	6,71
Относительная погрешность, %	8,60	8,80	6,70
Стандартное отклонение	0,17	0,21	0,25
Коэффициент вариации, %	2,59	3,20	3,73
<i>Концентрация глюкозы в крови, измеренная эталонным анализатором перед пробой, – 11,1 ммоль/л</i>			
<i>Концентрация глюкозы в крови, измеренная эталонным анализатором после пробы, – 10,9 ммоль/л</i>			
<i>Среднее значение концентрации глюкозы в крови, измеренной эталонным анализатором, – 11,0 ммоль/л</i>			
Среднее измеренных глюкометром значений глюкозы в крови, ммоль/л	10,30	10,30	10,30
Относительная погрешность, %	6,40	6,40	6,40
Стандартное отклонение	0,29	0,34	0,35
Коэффициент вариации, %	2,82	3,30	3,40
<i>Концентрация глюкозы в крови, измеренная эталонным анализатором перед пробой, – 16,9 ммоль/л</i>			
<i>Концентрация глюкозы в крови, измеренная эталонным анализатором после пробы, – 16,7 ммоль/л</i>			
<i>Среднее значение концентрации глюкозы в крови, измеренной эталонным анализатором, – 16,8 ммоль/л</i>			
Среднее измеренных глюкометром значений глюкозы в крови, ммоль/л	15,80	16,00	15,80
Относительная погрешность, %	5,95	4,80	6,00
Стандартное отклонение	0,57	0,49	0,50
Коэффициент вариации, %	3,61	3,06	3,16



Таблица 7. Результаты оценки промежуточной прецизионности измерения глюкометра Сателлит® Online

АРГ	Показатель	Номер серии		
		603	604	605
АРГ-1 2,34 ммоль/л	Среднее измеренных значений концентрации глюкозы в АРГ, ммоль/л	2,20	2,30	2,20
	Абсолютная погрешность, ммоль/л	0,14	0,04	0,14
	Стандартное отклонение	0,07	0,15	0,16
	Коэффициент вариации, %	3,18	6,52	7,27
АРГ-2 4,45 ммоль/л	Среднее измеренных значений концентрации глюкозы в АРГ, ммоль/л	4,80	4,70	4,50
	Абсолютная погрешность, ммоль/л	0,35	0,25	0,05
	Стандартное отклонение	0,19	0,22	0,19
	Коэффициент вариации, %	3,96	4,68	4,22
АРГ-4 14,5 ммоль/л	Среднее измеренных значений концентрации глюкозы в АРГ, ммоль/л	14,70	14,70	14,40
	Относительная погрешность, %	1,40	1,40	0,70
	Стандартное отклонение	0,26	0,24	0,31
	Коэффициент вариации, %	1,77	1,63	2,15

ляет качественно контролировать гликемию у пациентов с сахарным диабетом в возрасте от одного месяца до 17 лет включительно.

Анализ прецизионности измерений в отношении всех аналитических показателей для каждой комбинации глюкометра, партии реагентов (серии тест-полосок) и пробы, представляющей концентрацию глюкозы при гипергликемии, эугликемии и гипогликемии, продемонстрировал стабильность измерений. При оценке промежуточной прецизионности измерений получены аналогичные данные. Среднее значение глюкозы, стандартное отклонение и коэффициент вариации были в пределах приемлемости, что указывало на стабильность измерений.

При оценке функциональных характеристик показано, что пользователи способны получать точные значения глюкозы в крови при проведении самоконтроля глюкометром Сателлит® Online с использованием только инструкции, поставляемой с системой, без посторонней помощи. Точность значений глюкозы в крови, измеренных непрофессионалом с помощью глюкометра Сателлит® Online, по сравнению со значениями глюкозы в крови, измеренными референсной методикой, составила 96%. При этом 99 (99%) непрофессиональных пользователей высказали согласие с понятностью и простотой применения медицинского изделия и легкостью понимания его инструкции.

## Заключение

Клинико-лабораторное испытание медицинского изделия для диагностики *in vitro* – глюкометра Сателлит® Online показало, что применение данной системы в клинической практике позволяет качественно и безопасно контролировать гликемию у пациентов с сахарным диабетом в возрасте от одного месяца до 17 лет включительно. Так, 100% полученных значений находились в зоне А СЕГ для сахарного диабета 1 типа, то есть в зоне клинически точных результатов. Пределы допустимой системной погрешности изме-

Таблица 8. Результаты анкетирования пользователей глюкометра Сателлит® Online

№ п/п утверждения	Степень согласия, балл
1	4,20
2	4,06
3	3,85
4	3,95
<b>Всего</b>	<b>4,015</b>

рений соответствовали требованиям ГОСТ Р ИСО 15197-2015 в части пункта 6.3 «Точность системы». 99,6% отклонений показаний глюкометра Сателлит® Online от референсных значений соответствовали зонам клинически верных и безопасных отклонений. Оценка прецизионности и промежуточной прецизионности измерений указывала на стабильность измерений глюкозы глюкометром Сателлит® Online. Пределы допустимой системной погрешности измерений соответствовали требованиям ГОСТ Р ИСО 15197-2015 в части пункта 6.2 «Прецизионность измерения». Глюкометр Сателлит® Online спроектирован таким образом, чтобы в нормальных условиях эксплуатации непрофессиональным пользователем соответствовать целям применения по назначению, определенному производителем. ☺

### Информация о финансовой поддержке работы и благодарности

Клинико-лабораторное испытание и подготовка публикации проведены при поддержке ООО «Компания „ЭЛТА“» (Россия).

Авторы выражают благодарность ректору ФГБОУ ВО «Тверской государственной медицинской университет» Минздрава России, д.м.н., профессору Л.В. Чичановской за помощь в организации и проведении исследования.

### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие иных явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.



## Литература

1. Klaff L., Shelat P., Zondorak D., et al. Accuracy and user performance of a new blood glucose monitoring system. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2021; 15 (6): 1382–1389.
2. Katz L.B., Macleod K., Grady M., et al. A comprehensive evaluation of strip performance in multiple blood glucose monitoring systems. *Expert Rev. Med. Devices.* 2015; 12 (3): 263–271.
3. Baumstark A., Jendrike N., Pleus S., et al. Evaluation of accuracy of six blood glucose monitoring systems and modeling of possibly related insulin dosing errors. *Diabetes Technol. Ther.* 2017; 19 (10): 580–588.
4. Eichenlaub M., Pleus S., Shaginian R., et al. Impact of blood glucose monitoring system accuracy on clinical decision making for diabetes management. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2023; 17 (3): 683–689.
5. Arabadjief D., Nichols J.H. Assessing glucose meter accuracy. *Curr. Med. Res. Opin.* 2006; 22 (11): 2167–2174.
6. Heinemann L. Quality of glucose measurement with blood glucose meters at the point-of-care: relevance of interfering factors. *Diabetes Technol. Ther.* 2010; 12 (11): 847–857.
7. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск. Сахарный диабет. 2021; 24 (1S): 1–148.
8. ГОСТ Р ИСО 15197-2015. Тест-системы для диагностики *in vitro*. Требования к системам мониторинга глюкозы в крови для самоконтроля при лечении сахарного диабета. М.: Стандартинформ, 2015.
9. Freckmann G., Schmid C., Baumstark A., et al. Analytical performance requirements for systems for self-monitoring of blood glucose with focus on system accuracy: relevant differences among ISO 15197:2003, ISO 15197:2013, and current FDA recommendations. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2015; 9 (4): 885–894.

### Results of Clinical and Laboratory Testing of the Satellite® Online Glucose Meter in Children with Diabetes Mellitus

O.A. Dianov, PhD, R.A. Pustovalova, PhD, R.V. Majorov, MD, PhD, V.S. Kamesh

*Tver State Medical University*

Contact person: Oleg A. Dianov, dianol@list.ru

*Self-control is one of the components of achieving the target values of glycemia in patients with diabetes mellitus. When conducting self-monitoring, the accuracy and reliability of blood glucose measurements are primarily important, especially in children.*

**Aim** – to evaluate the use of a medical device for *in vitro* diagnostics “Blood glucose monitoring system (hereinafter referred to as glucometer) Satellite® Online” for compliance with the requirements of GOST R ISO 15197-2015 for the quality and safety of glycemic control in children with diabetes mellitus.

**Material and methods.** The accuracy of measurements of glycemia using the Satellite® Online glucose meter, as well as its functional characteristics, was evaluated in a group consisting of 120 children aged one month to 17 years inclusive, who suffered from type 1 and type 2 diabetes mellitus.

**Results.** Analysis of precision (repeatability) and intermediate measurement precision on the Satellite® Online glucometer showed a high degree of similarity of results. When comparing the results of 761 blood samples using a Consistent Error Grid for diabetes mellitus, it was found that all values were in zone A, that is, 100% clinically correct values were obtained. 99.6% of the Satellite® Online glucometer readings were within the permissible system error from the reference values, which corresponds to clinically correct and safe deviations (> 95%).

*The functional characteristics of the Satellite® Online glucose meter provided accurate measurements of glycemia by users.*

**Conclusion.** The use of the Satellite® Online glucometer allows high-quality and safe control of glycemia in children with diabetes mellitus aged 1 month to 17 years inclusive.

**Keywords:** diabetes mellitus, children, glycemic control, glucometer

- ✓ Первый российский глюкометр с синхронизацией с приложением смартфона
- ✓ Инновация в телемедицине
- ✓ Персональный медицинский помощник



-  Электронный дневник измерений
-  Синхронизация с приложением смартфона
-  Компактный размер
-  Использует маленькую каплю крови
-  Доступная стоимость тест-полосок



В ПРОДАЖЕ

## КАК ЭТО РАБОТАЕТ?

4

### МИС\* врача

Сервис для телемедицинских консультаций (\*медицинская информационная система)

3

### Веб-портал vdiabete.com

Собственная система хранения и передачи данных о компенсации диабета



1

### Глюкометр Сателлит Online

Система мониторинга уровня глюкозы в крови

 Bluetooth®

2

### Мобильное приложение для Android / iOS



Сателлит Online

ТУ 26.60.12-001-78939528-2021 РУ № МИ-RUBYKZ-000028 от 09.12.2022 г.

Товарный знак Bluetooth® принадлежит Bluetooth® SIG, Inc. App Store® является товарным знаком Apple Inc, зарегистрированным в США и других странах. Google Play™ является товарным знаком Google, Inc.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ ПОЛУЧИТЬ КОНСУЛЬТАЦИЮ СПЕЦИАЛИСТА



<sup>1</sup> Самарский  
государственный  
медицинский  
университет

<sup>2</sup> Самарская  
областная  
детская  
клиническая  
больница  
им. Н.Н. Ивановой

# Клинико-метаболическая характеристика детей с разными фенотипами ожирения

О.В. Скворцова<sup>1, 2</sup>, Н.Б. Мигачева, д.м.н.<sup>1</sup>, Е.Г. Михайлова, к.м.н.<sup>1, 2</sup>

Адрес для переписки: Ольга Викторовна Скворцова, skvorcova\_a@bk.ru

Для цитирования: Скворцова О.В., Мигачева Н.Б., Михайлова Е.Г. Клинико-метаболическая характеристика детей с разными фенотипами ожирения. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (13): 16–22.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-13-16-22

**Цель** исследования – определить частоту развития метаболических осложнений ожирения у детей, а также их клинико-метаболический профиль в зависимости от фенотипа заболевания.

**Материал и методы.** Проведено одномоментное проспективное контролируемое исследование с участием 188 детей с ожирением и 23 детей без такового (контрольная группа).

Проведены сбор анамнеза, расчет антропометрических показателей и обследование с целью диагностики метаболических осложнений ожирения и определения его фенотипа. В качестве дополнительного диагностического метода использовали биоимпедансометрию.

**Результаты.** У 20,74% детей выявлено метаболически здоровое ожирение, у 79,96% – метаболически нездоровое.

У пациентов с осложнениями ожирения вес и рост оказались больше, чем у детей без осложнений ожирения и детей контрольной группы.

Среди осложнений ожирения чаще встречались гиперурикемия (46,4%) и инсулинорезистентность (38,9%). Несколько реже выявлялись артериальная гипертензия, нарушение углеводного обмена, дислипидемия и метаболически ассоциированная жировая болезнь печени. У 44,1% обследованных имели место три и более осложнений ожирения.

Согласно оценке компонентного состава тела, у детей с метаболически нездоровым ожирением содержание висцерального жира, скорость базального метаболизма и процентное содержание жира в организме были выше.

**Заключение.** Результаты исследования демонстрируют высокую распространенность осложнений ожирения в детском возрасте, особенно при метаболически нездоровом фенотипе. Поэтому необходимо дальнейшее изучение клинико-метаболического профиля таких пациентов и способов его коррекции.

**Ключевые слова:** дети, ожирение, осложнения ожирения, клинико-метаболический профиль

## Введение

Ожирение признано неинфекционной пандемией XXI в. При этом детское ожирение – одна из важнейших ее составляющих. Именно поэтому среди обсуждаемых ведущими учеными и практикующими врачами вопросов лидируют вопросы, связанные с детским ожирением.

Согласно данным эпидемиологических исследований, в 2016 г. в США распространенность ожирения среди детей достигла 18,5%, в странах Европы и Китае – 16,0% [1–3]. В России ситуация складывалась аналогичным образом. Так, в 2019 г. в Свердловской области частота выявления ожирения у детей в возрасте до 14 лет составила 16,3% [4].



В период пандемии COVID-19 из-за резкого изменения образа жизни (дистанционное обучение школьников с последующим снижением физической активности, ограничением занятиями спортом, уменьшением времени пребывания на свежем воздухе и т.д.) в совокупности со следованием принципам нерационального питания был отмечен значительный прирост новых случаев детского ожирения. Согласно результатам масштабного многоцентрового американского исследования, в ходе которого были обследованы более 432 тыс. детей, в период пандемии COVID-19 количество детей с ожирением ежемесячно увеличивалось практически вдвое. В 2020 г. этим заболеванием страдали уже 22,4% из наблюдаемой группы [5]. Кроме того, некоторые исследователи сообщили, что у детей с ожирением в анамнезе значительно ускорились темпы прибавки веса, что повышало риск развития выраженных метаболических нарушений [6]. Чешские ученые установили, что частота встречаемости ожирения у детей в возрасте семи лет составила 17,1%, в 13 лет – 23,1%, что крайне неблагоприятно с точки зрения формирования множественных осложнений заболевания в молодом возрасте [7]. В России в постпандемийный период также наблюдалась неблагоприятная ситуация в отношении детского ожирения. Так, в 2021 г. в Самаре было выявлено 13,5% детей с ожирением [8]. Пик заболеваемости приходился на ранний школьный возраст – 32,5%. К подростковому возрасту частота встречаемости ожирения снижалась. Среди 14-летних детей она достигала 9,1%. Как следствие, среди детей повышается риск распространенности осложнений ожирения, способных привести к утрате трудоспособности и инвалидизации в молодом возрасте.

У таких пациентов развиваются инсулинорезистентность, нарушения углеводного обмена, а затем и сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистая патология (артериальная гипертензия и дислипидемия), а также метаболически ассоциированная жировая болезнь печени. Так, согласно данным систематического обзора, среди более чем 180 тыс. детей артериальная гипертензия имела место у 15,27% с избыточным весом [9]. Частота выявления метаболически ассоциированной жировой болезни печени у детей с ожирением достигала 34,2% [10]. За последние три десятилетия число случаев развития сахарного диабета 2 типа в педиатрической популяции увеличилось на 7,1%. В настоящее время распространенность данной патологии варьируется от 31 до 94 случаев на 100 тыс. детского населения [11].

К сожалению, несмотря на значительные усилия со стороны медицинских сообществ и социальных служб, серьезных успехов в решении глобальной проблемы ожирения достичь пока не удается. В педиатрической практике это усугубляется еще более ограниченным перечнем возможных методов воздействия. На данный момент времени лишь небольшое количество препаратов может применяться у детей как для лечения и профилактики ожирения,

так и для коррекции сформировавшихся осложнений. Большая их часть назначается off-label.

Ведутся также активные дискуссии в отношении целесообразности разделения ожирения на метаболически здоровое и нездоровое [12, 13]. Метаболически здоровое ожирение (МЗО) – это ожирение, при котором не выявляются клиничко-метаболические осложнения. Метаболически нездоровое ожирение (МНЗО) ассоциировано с одним или несколькими метаболическими нарушениями.

Известно, что ожирение сопряжено с высоким риском развития осложнений, в частности сердечно-сосудистых, независимо от наличия или отсутствия метаболических нарушений [14]. В апреле 2023 г. были опубликованы данные крупномасштабного многоцентрового исследования, проведенного в рамках Проекта по борьбе с метаболическим синдромом и охватившего более 797 тыс. европейцев из шести когорт, в отношении риска развития любого вида рака в зависимости от фенотипа ожирения. Установлено, что МНЗО связано с более высоким риском развития любого вида рака, ассоциированного с ожирением (рака прямой или толстой кишки, печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, эндометрия), а также с несколькими видами рака, не ассоциированными с ожирением [15].

Следовательно, МНЗО как фактор риска развития различных, в том числе неочевидных, осложнений требует раннего выявления. Кроме того, необходимо дальнейшее изучение клиничко-метаболических аспектов заболевания.

Высокая распространенность ожирения и его осложнений, в том числе в детской популяции, противоречия в вопросах выделения фенотипов ожирения и недостаточное количество педиатрических исследований послужили поводом для проведения настоящего исследования.

Целью исследования стала оценка частоты возникновения метаболических осложнений ожирения у детей, а также их клиничко-метаболического профиля при разных фенотипах ожирения.

### Материал и методы

На базе ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России и ГБУЗ «Самарская областная детская клиническая больница им. Н.Н. Ивановой» с февраля по июль 2023 г. было проведено одномоментное проспективное контролируемое исследование, в которое были включены 188 детей с экзогенно-конституциональным ожирением и 23 здоровых ребенка, составивших контрольную группу (КГ).

Исследование было одобрено локальным комитетом по биоэтике ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (выписка из протокола № 253 от 14.09.2022).

Критерии включения в исследование:

- ✓ возраст пациентов от 7 до 17 лет включительно;
- ✓ наличие диагноза «экзогенно-конституциональное ожирение»;

- ✓ отсутствие синдромальных и моногенных форм ожирения;
- ✓ отсутствие соматических заболеваний, влияющих на рост и развитие ребенка;
- ✓ подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения:

- ✓ возраст менее 7 лет, а также 18 лет и более;
- ✓ перенесенные вирусные и инфекционные заболевания в течение последнего месяца;
- ✓ наличие патологии, влияющей на рост и развитие (детский церебральный паралич, преждевременное половое созревание, задержка физического развития и т.д.);
- ✓ наличие синдромальных или моногенных форм ожирения.

Критерий исключения – невозможность соблюдения протокола исследования пациентом.

Здоровые дети были сопоставимы по возрасту с детьми, страдающими ожирением. Отсутствие у детей КГ ожирения или избытка массы тела, хронических заболеваний и метаболических нарушений подтверждалось данными лабораторных и инструментальных методов исследования.

Изучена первичная медицинская документация на предмет выявления сопутствующей патологии. Собраны данные о росте и весе детей при рождении и длительности грудного вскармливания, наличии или отсутствии отягощенного семейного анамнеза в отношении ожирения.

Проведена антропометрия с определением степени ожирения по критериям Всемирной организации здравоохранения исходя из расчета стандартного сигмального отклонения (standard deviation score, SDS). С этой целью использовали программу AnthroPLUS.

Для диагностики артериальной гипертензии дважды в день контролировали артериальное давление с использованием автоматического тонометра. При ухудшении самочувствия проводили дополнительное измерение. Диагноз «артериальная гипертензия» устанавливали в соответствии с клиническими рекомендациями «Артериальная гипертензия у детей», утвержденными Минздравом России [16].

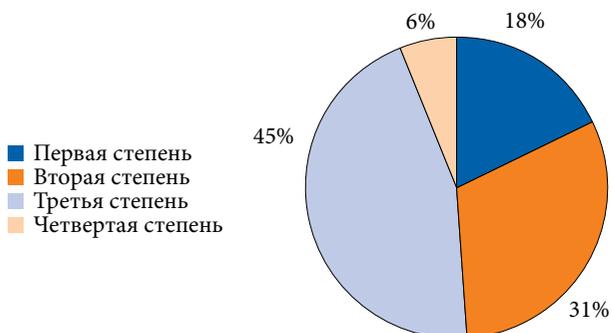


Рис. 1. Частота встречаемости разных степеней ожирения у обследованных детей

С целью оценки метаболического профиля проведено комплексное лабораторно-инструментальное обследование пациентов.

Для диагностики дислипидемии, синдрома цитолита и гиперурикемии определяли уровень транс-аминаз, холестерина и его производных, а также мочевого кислоты, нарушений углеводного обмена – уровень гликированного гемоглобина, С-пептида, инсулина натощак и инсулина после нагрузки глюкозой. Всем пациентам также был проведен глюкозотолерантный тест. В результате были выявлены такие осложнения, как инсулинорезистентность, нарушение углеводного обмена или сахарный диабет 2 типа. Критерии постановки диагноза соответствовали клиническим рекомендациям «Ожирение у детей» [17].

При ультразвуковом исследовании гепатобилиарной системы обнаружена метаболически ассоциированная жировая болезнь печени.

Кроме того, была проведена биоимпедансометрия с определением содержания висцерального жира (процент от общего содержания жира в организме), общего процентного содержания жира и скорости базального метаболизма. Для оценки композиционного состава использовали аппарат InBody-770.

Полученные данные легли в основу разработки дизайна исследования, создания и регистрации базы данных (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023624468 от 07.12.2023). Статистический анализ результатов проводили с использованием программы StatTech v. 3.1.10 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению по критерию Колмогорова – Смирнова, так как пациентов было больше 50. Значения, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средней арифметической величины (M) и стандартного отклонения (SD), а также 95%-ного доверительного интервала (ДИ). В отсутствие нормального распределения количественные данные представляли в виде медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. В нашей работе распределение показателей отличалось от нормального, поэтому сравнение трех и более групп выполнялось с помощью критерия Краскела – Уоллиса. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности осуществлялось с помощью хи-квадрата Пирсона. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна – Уитни.

## Результаты

Исходя из результатов обследования все участники исследования были разделены на три группы. Первая группа включала 41 ребенка с ожирением, но без осложнений или метаболических наруше-



ний, ассоциированных с заболеванием (ГМЗО), вторая группа – 147 детей с ожирением, а также с одним или несколькими осложнениями или лабораторными изменениями (гиперурикемия, синдром цитолиза), ассоциированными с данным заболеванием (ГМНЗО), третья группа – 23 здоровых ребенка (КГ).

Средний возраст участников исследования составил 14 (10–15) лет, рост – 1,59 (1,39–1,72) м, вес – 80 (61–96) кг, индекс массы тела (ИМТ) – 30 (27–35) кг/м<sup>2</sup>, SDS ИМТ – 3,0 (2,0–3,0) ед.

Среди детей было 113 (53,55%) мальчиков и 98 (46,44%) девочек.

Средний вес детей при рождении составлял 3300 (3002–3600) г, продолжительность грудного вскармливания – 6 (1–12) месяцев. Ожирение в семье пробандов имело место у 56,4 (ДИ 49,4–63,2)%, отсутствовало – у 43,6 (ДИ 36,8–50,6)%.

Из 188 детей у 11 (5,85%) диагностировано ожирение четвертой степени, у 84 (44,68%) – третьей степени, у 58 (30,85%) – второй степени, у 35 (18,61%) – первой степени (рис. 1). Таким образом, преобладали участники с третьей степенью ожирения.

Среди метаболических осложнений ожирения выявлены артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, нарушение углеводного обмена или сахарный диабет 2 типа, дислипидемия, метаболически ассоциированная жировая болезнь печени и гиперурикемия. Наиболее часто встречались гиперурикемия (98 (46,4%) случаев), инсулинорезистентность (82 (38,9%)), метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (83 (39,3%)). Дислипидемия диагностирована у 54 (25,6%) детей, нарушение углеводного обмена или сахарный диабет 2 типа – у 53 (25,1%). Артериальная гипертензия была наиболее редким осложнением – 48 (22,7%) детей (рис. 2).

Одно осложнение было зарегистрировано у 36 (24,16%) детей, два осложнения – у 35 (23,48%), три осложнения также были зарегистрированы у 35 (23,48%) пациентов. Множественные осложнения встречались довольно редко: четыре – у 21 (14,09%) ребенка, пять – у 15 (10,06%) детей, шесть – у 7 (4,69%) (рис. 3).

Таким образом, МЗО обнаружено у 20,74%, МНЗО – у 79,96%.

Согласно оценке компонентного состава тела, средний уровень висцерального жира у обследованных составил 16 (10–20)%, скорость базального метаболизма – 1393 (1183–1554) ккал/сут, содержание жира в организме – 42 (36–47)%.

При сравнении исследуемых показателей статистически значимые различия по количеству детей обоего пола между группами с разными фенотипами ожирения отсутствовали. В отношении различий параметров веса, устанавливаемых с помощью критерия Краскела – Уоллиса и F-критерия Фишера для SDS ИМТ, выявлено, что вес и SDS ИМТ в ГМНЗО были значимо выше, чем в ГМЗО и КГ (табл. 1 и 2).



Рис. 2. Частота встречаемости осложнений ожирения у обследованных детей

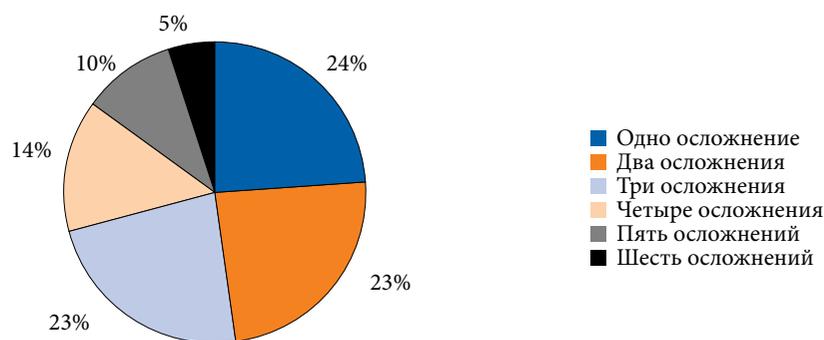


Рис. 3. Количество детей в зависимости от числа выявленных осложнений

Таблица 1. Сравнительный анализ веса в разных группах, кг

Группа	Вес		Количество пациентов	p
	Me	Q1–Q3		
Контрольная	44	28–60	23	< 0,001 p <sub>ГМЗО-КГ</sub> = 0,003 p <sub>ГМНЗО-КГ</sub> < 0,001 p <sub>ГМНЗО-ГМЗО</sub> < 0,001
МЗО	73	49–82	41	
МНЗО	89	72–101	147	

Таблица 2. Сравнительный анализ SDS ИМТ в разных группах, ед.

Группа	SDS ИМТ		Количество пациентов	p
	M ± SD	95% ДИ		
Контрольная	0 ± 1	-0–0	23	< 0,001 p <sub>КГ-ГМЗО</sub> < 0,001 p <sub>КГ-ГМНЗО</sub> < 0,001 p <sub>ГМНЗО-ГМЗО</sub> < 0,001
МЗО	3 ± 0	3–3	41	
МНЗО	3 ± 1	3–3	147	

Таблица 3. Анализ зависимости степени ожирения от его фенотипа

Степень ожирения	Группа			p
	контрольная	МЗО	МНЗО	
Нулевая	23 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	< 0,001 p <sub>КГ-ГМЗО</sub> < 0,001 p <sub>КГ-ГМНЗО</sub> < 0,001
Первая	0 (0,0)	16 (39,0)	19 (12,9)	
Вторая	0 (0,0)	13 (31,7)	45 (30,6)	
Третья	0 (0,0)	11 (26,8)	73 (49,7)	
Четвертая	0 (0,0)	1 (2,4)	10 (6,8)	



**Таблица 4. Сравнительный анализ показателей биоимпедансометрии в разных группах**

Показатель	Группа	Me	Q1-Q3	Количество пациентов	p
Содержание висцерального жира, %	Контрольная	2	1-3	23	< 0,001
	МЗО	13	8-17	41	$R_{\text{МЗО-кг}} < 0,001$
	МНЗО	19	14-20	147	$R_{\text{МНЗО-кг}} < 0,001$ $R_{\text{МНЗО-гМЗО}} < 0,001$
Скорость базального метаболизма, ккал/сут	Контрольная	1094	848-1400	23	< 0,001
	МЗО	1272	1077-1428	41	$R_{\text{МНЗО-кг}} < 0,001$
	МНЗО	1431	1254-1650	147	$R_{\text{МНЗО-гМЗО}} = 0,005$
Общее содержание жира в организме, %	Контрольная	12	8-16	23	< 0,001
	МЗО	40	36-44	41	$R_{\text{МЗО-кг}} < 0,001$
	МНЗО	44	40-48	147	$R_{\text{МНЗО-кг}} < 0,001$ $R_{\text{МНЗО-гМЗО}} = 0,005$

При оценке зависимости роста от наличия/отсутствия ожирения установлено, что дети с ожирением были значимо выше здоровых детей ( $p < 0,001$ ), а дети с МНЗО – статистически значимо выше детей с МЗО ( $p = 0,003$ ).

Анализ зависимости степени ожирения от его фенотипа, проведенный с помощью хи-квадрата Пирсона, продемонстрировал, что у пациентов с первой и второй степенями ожирения преимущественно определялось МЗО и меньшее количество осложнений, в то время как у пациентов с третьей и четвертой степенями преобладало МНЗО, однако эти данные оказались статистически незначимыми (табл. 3).

При оценке продолжительности грудного вскармливания с помощью критерия Краскела – Уоллиса оказалось, что у здоровых детей продолжительность грудного вскармливания была значимо больше и в среднем достигала 12 (6–18) месяцев по сравнению с детьми с ожирением ( $p = 0,008$ ). У больных детей средняя продолжительность грудного вскармливания составляла 6 (1–12) месяцев. Достоверной разницы рассматриваемого показателя между группами с разными фенотипами ожирения выявлено не было.

С помощью хи-квадрата Пирсона был проведен анализ зависимости между семейным анамнезом в отношении ожирения и его фенотипом. У детей с МЗО и МНЗО в отношении семейного анамнеза статистически значимых различий не отмечено. Однако в данной когорте в отличие от здоровых детей ожирение у ближайших родственников (родителей и сибсов) встречалось значимо чаще ( $p < 0,001$ ).

С помощью критерия Краскела – Уоллиса мы сравнили результаты биоимпедансометрии, а именно процент висцерального жира, скорость базального метаболизма и общее процентное содержание жира в организме у детей с ожирением и без. Все три показателя были больше в группе МНЗО по сравнению с группой МЗО ( $p < 0,001$ ,  $p = 0,005$  и  $p = 0,005$  соответственно) (табл. 4).

## Обсуждение

Результаты проведенного исследования продемонстрировали довольно высокую частоту встречаемости МНЗО (79,96%), что соответствует современным эпидемиологическим трендам. Так, в одном из крупнейших многоцентровых европейских исследований с участием более 163 тыс. человек на МЗО приходилось от 7 до 19%, на МНЗО – в среднем 78% [18].

Одним из ожидаемых результатов нашей работы стала положительная корреляция всех весовых параметров (вес, ИМТ, SDS ИМТ) с наличием осложнений ожирения. При более высоких значениях веса частота встречаемости МНЗО увеличивалась. Однако статистически значимых различий между частотой выявления метаболических осложнений и степенью ожирения нами обнаружено не было. Полученные нами данные важны в продолжение дискуссии о том, почему у некоторых пациентов даже при высокой степени ожирения может формироваться фенотип без метаболических осложнений.

В ходе нашего исследования также выявлено опережение линейного роста пациентов с ожирением. При этом у детей с МНЗО рост был выше, чем у детей с МЗО. Причиной такого может быть инсулинорезистентность, более выраженная при МНЗО. В условиях инсулинорезистентности наблюдается повышенная стимуляция инсулиноподобного фактора роста 1, основными функциями которого являются пролиферация клеток, дифференцировка тканей и влияние на линейный рост. В ряде исследований отмечен более высокий уровень инсулиноподобного фактора роста 1 у детей с ожирением по сравнению со здоровыми детьми [19] и ускоренный линейный рост на фоне ожирения [20].

Анализ анамнестических данных позволил обнаружить обратную корреляцию между продолжительностью грудного вскармливания и развитием ожирения. Это может свидетельствовать о влиянии характера вскармливания ребенка на формирование заболевания. Аналогичные результаты были получены во многих зарубежных исследованиях. В одном из них, включившем данные в отношении 4740 детей из 12 стран, убедительно продемонстрировано, что продолжительность грудного вскармливания ассоциирована с развитием ожирения у детей [21]. В другом подобном исследовании, которое было проведено на меньшей выборке, но с более точной и подробной оценкой возраста введения прикорма, показано, что грудное вскармливание менее трех месяцев увеличивало риск развития ожирения у детей двух-трех лет в четыре раза. Более того, его авторы отметили влияние на риск развития ожирения времени введения прикорма и длительности употребления молочной смеси [22]. Безусловно, представленные результаты могут быть полезны для разработки и внедрения эффективных профилактических вмешательств.

Предсказуемыми оказались данные, полученные при анализе связи семейного анамнеза в отноше-



нии ожирения и развития его осложнений. Отягощенный семейный анамнез у детей с ожирением имел место достоверно чаще, чем у здоровых детей. В то же время по частоте случаев ожирения в семьях группы МЗО и МНЗО значимо не различались. Несомненно, важную роль в развитии ожирения играют образ жизни и характер питания всей семьи, формирование пищевых привычек с раннего возраста и другие медицинские, психологические и социальные аспекты, на которые должны быть направлены профилактические мероприятия.

С учетом недостаточного количества данных о распространенности метаболических осложнений в детской популяции представляется важным обратить внимание на частоту их выявления в нашем исследовании. Так, у 22,7% детей с ожирением имела место артериальная гипертензия. В ранее упомянутом систематическом обзоре их насчитывалось 15,27% [9]. Столь значимую разницу можно объяснить разными подходами к диагностике. В нашем исследовании дети находились под пристальным наблюдением с постоянным и своевременным контролем артериального давления в течение всего периода наблюдения.

Довольно высокой оказалась и частота выявления дислипидемии (25,6%), гиперурикемии (46,4%) и нарушения углеводного обмена (25,1%), которые в совокупности с артериальной гипертензией являются компонентами метаболического синдрома.

Количество детей с МНЗО, у которых имели место три и более осложнений ожирения, также оказалось значительным – 41,44%. Осложнения ожирения способны значимо снижать качество жизни и увеличивать риск неблагоприятных прогнозов в молодом возрасте.

Согласно результатам биоимпедансометрии, у пациентов с МНЗО показатели общего процентного содержания жира в организме и процентного содержания висцерального жира были более высокими. Важно отметить, что до периода пубертата не следует делать вывод об абдоминальном типе ожирения, которое сопряжено с более высоким риском формирования осложнений и метаболического синдрома. Однако с учетом высокого уровня висцерального жира у многих наших пациентов можно прогнозировать именно такой тип отложения жировой ткани в будущем. У пациентов с МНЗО также была выше скорость базального метаболизма, что может объяснить более высокую массу тела. Данный показатель косвенно позволяет судить об этиологии ожирения, в частности о наличии экзогенно-конституциональной причины, так как у пациентов с генетическими формами ожирения (синдромы Прадера – Вилли и Барде – Бидля) он будет более низким вследствие замедления обменных процессов и мышечной гипотонии [23].

### Заключение

Нами были изучены некоторые аспекты детского ожирения, касающиеся частоты выявления разных его фенотипов и особенностей клинико-метаболических показателей. Установлена высокая частота встречаемости у детей МНЗО, а также нескольких осложнений заболевания. Кроме того, выявлена связь метаболически нездорового фенотипа ожирения с весо-ростовыми показателями и данными биоимпедансометрии.

Некоторые результаты исследования остаются в области активно обсуждаемых вопросов, требующих решения, а следовательно, дальнейшего проведения исследований. ❁

### Литература

- Deal B.J., Huffman M.D., Binns H., Stone N.J. Perspective: childhood obesity requires new strategies for prevention. *Adv. Nutr.* 2020; 11 (5): 1071–1078.
- Todorova S.A. Prevalence of overweight and obesity among adolescents in Bulgaria. *Clin. Pract. Pediatr.* 2022; 17 (1): 122–127.
- Hong Y., Ullah R., Wang J.B., Fu J.F. Trends of obesity and overweight among children and adolescents in China. *World J. Pediatr.* 2023; 19 (12): 1115–1126.
- Ануфриева Е.В., Неупокоева Л.Ю., Ковтун О.П. Тенденции распространенности ожирения у детей и подростков в Свердловской области. *Российский педиатрический журнал.* 2020; 1 (2): 5–9.
- Lange S.J., Kompaniyets L., Freedman D.S., et al. Longitudinal trends in body mass index before and during the COVID-19 pandemic among persons aged 2–19 years – United States, 2018–2020. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2021; 70 (37): 1278–1283.
- Knapp E.A., Dong Y., Dunlop A.L., et al. Changes in BMI during the COVID-19 pandemic. *Pediatrics.* 2022; 150 (3): e2022056552.
- Vážná A., Vignerová J., Brabec M., et al. Influence of COVID-19-related restrictions on the prevalence of overweight and obese Czech children. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2022; 19 (19): 11902.
- Сворцова О.В., Мигачева Н.Б., Михайлова Е.Г., Каткова Л.И. Оценка распространенности избытка массы тела и ожирения среди детей школьного возраста в г. Самаре. *Медицинский вестник Юга России.* 2022; 13 (4): 106–113.
- Song P., Zhang Y., Yu J., et al. Global Prevalence of hypertension in children: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2019; 173 (12): 1154–1163.



10. Castillo-Leon E., Cioffi C.E., Vos M.B. Perspectives on youth-onset nonalcoholic fatty liver disease. *Endocrinol. Diabetes Metab.* 2020; 3 (4): e00184.
11. Alfaraidi H., Samaan M.C. Metformin therapy in pediatric type 2 diabetes mellitus and its comorbidities: a review. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2023; 13: 1072879.
12. Vukovic R., Dos Santos T.J., Ybarra M., Atar M. Children with metabolically healthy obesity: a review. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2019; 10: 865.
13. Смирнова Н.Н., Куприенко Н.Б., Новикова В.П. и др. Молекулярные основы фенотипов ожирения. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2021; 100 (4): 98–105.
14. Gao M., Lv J., Yu C., et al. Metabolically healthy obesity, transition to unhealthy metabolic status, and vascular disease in Chinese adults: a cohort study. *PLoS Med.* 2020; 17 (10): e1003351.
15. Sun M., Fritz J., Häggström C., et al. Metabolically (un)healthy obesity and risk of obesity-related cancers: a pooled study. *J. Natl. Cancer Inst.* 2023; 115 (4): 456–467.
16. Агапитов Л.И., Александров А.А., Баранов А.А. и др. Артериальная гипертензия у детей. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2016.
17. Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Васюкова О.В. и др. Ожирение у детей. Клинические рекомендации. Российская ассоциация эндокринологов. М., 2021.
18. Van Vliet-Ostapchouk J.V., Nuotio M.L., Slagter S.N., et al. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocr. Disord.* 2014; 14: 9.
19. Jaksic M., Martinovic M., Gligorovic-Barhanovic N., et al. Relationship between insulin-like growth factor-1, insulin resistance and metabolic profile with pre-obesity and obesity in children. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2021; 34 (3): 301–309.
20. Chung S. Growth and puberty in obese children and implications of body composition. *J. Obes. Metab. Syndr.* 2017; 26 (4): 243–250.
21. Ma J., Qiao Y., Zhao P., et al. Breastfeeding and childhood obesity: a 12-country study. *Matern. Child. Nutr.* 2020; 16 (3): e12984.
22. Sandoval Jurado L., Jiménez Báez M.V., Olivares Juárez S., et al. Breastfeeding, complementary feeding and risk of childhood obesity. *Aten. Primaria.* 2016; 48 (9): 572–578.
23. Kim Y., Wang S.E., Jiang Y.H. Epigenetic therapy of Prader – Willi syndrome. *Transl. Res.* 2019; 208: 105–118.

## Clinical and Metabolic Characteristics of Children with Various Obesity Phenotypes

O.V. Skvortsova<sup>1,2</sup>, N.B. Migachyova, MD, PhD<sup>1</sup>, E.G. Mikhaylova, PhD<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Samara State Medical University

<sup>2</sup> Samara Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Ivanova

Contact person: Olga V. Skvortsova, skvorcova\_a@bk.ru

*The aim of the study was to determine the incidence of metabolic complications of obesity in children, as well as to evaluate their clinical and metabolic profile depending on the phenotype of the disease.*

**Material and methods.** A single-stage prospective controlled study was conducted with the participation of 188 obese children and 23 non-obese children (control group).

Anamnesis collection, calculation of anthropometric indicators and examination were carried out in order to diagnose metabolic complications of obesity and determine its phenotype. Bioimpedance measurement was used as an additional diagnostic method.

**Results.** 20.74% of children had metabolically healthy obesity, 79.96% had metabolically unhealthy obesity.

In patients with complications of obesity, weight and height were higher than in children without complications of obesity and children of the control group.

Among the complications of obesity, hyperuricemia (46.4%) and insulin resistance (38.9%) were more common. Arterial hypertension, impaired carbohydrate metabolism, dyslipidemia and metabolically associated fatty liver disease were detected somewhat less frequently. 44.1% of the surveyed had three or more complications of obesity.

According to the assessment of body component composition, children with metabolically unhealthy obesity had higher visceral fat levels, basal metabolic rate and body fat percentage.

**Conclusion.** The results of the study demonstrate high prevalence of obesity complications in childhood, especially with a metabolically unhealthy phenotype. Therefore, it is necessary to further study the clinical and metabolic profile of such patients and ways to correct it.

**Keywords:** children, obesity, complications of obesity, clinical and metabolic profile



ПЛЕНУМ ПРАВЛЕНИЯ  
РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА  
АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ

XVII Региональный  
НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ

**Мать и Дитя**

26–28 ИЮНЯ  
2024 ГОДА

# ОЧНЫЙ ФОРМАТ г. Волгоград

ПЛОЩАДЬ ПАВШИХ БОРЦОВ, Д. 1

ФГБОУ ВО «ВОЛГОГРАДСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ» МИНЗДРАВА РОССИИ



## Руководители форума



Директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, академик РАН, д.м.н., профессор  
**Сухих Г.Т.**



Президент Российского общества акушеров-гинекологов, академик РАН, д.м.н., профессор  
**Серов В.Н.**

РЕКЛАМА

Участие в научной программе

**Баранов Игорь Иванович**

[i\\_baranov@oparina4.ru](mailto:i_baranov@oparina4.ru)

Менеджер проекта

**Анастасия Князева**

+7 (495) 721-88-66 (112)

+7 (926) 611-23-94

[knyazeva@medievent.ru](mailto:knyazeva@medievent.ru)

Регистрация участников

**Николай Скибин**

+7 (495) 721-88-66 (111)

+7 (929) 646-51-66

[reg@medievent.ru](mailto:reg@medievent.ru)

Менеджер по рекламе и PR

+7 (495) 721-88-66 (125)

+7 (926) 611-23-59

[pr@medievent.ru](mailto:pr@medievent.ru)



Конгресс-оператор: ООО «МЕДИ Ивент» | +7 (495) 721-88-66 | [mail@medievent.ru](mailto:mail@medievent.ru)

Подробнее на сайте [mother-child.ru](http://mother-child.ru) и [medievent.ru](http://medievent.ru)





<sup>1</sup> Тюменский  
государственный  
медицинский  
университет

<sup>2</sup> Многопрофильный  
консультативно-  
диагностический центр,  
Тюмень

## Комплексная оценка влияния однонуклеотидного полиморфизма гена *CLOCK* rs1801260 на развитие метаболических нарушений у лиц с ожирением

Ю.В. Нелаева, к.м.н.<sup>1</sup>, А.Г. Наймушина, д.м.н.<sup>1</sup>, А.А. Нелаева, д.м.н., проф.<sup>1</sup>,  
А.А. Вострикова<sup>1</sup>, Н.С. Новопашина<sup>2</sup>, А.А. Верхованцева<sup>2</sup>, С.А. Ведерникова<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Юлия Валерьевна Нелаева, khasanova76@mail.ru

Для цитирования: Нелаева Ю.В., Наймушина А.Г., Нелаева А.А. и др. Комплексная оценка влияния однонуклеотидного полиморфизма гена *CLOCK* rs1801260 на развитие метаболических нарушений у лиц с ожирением. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (13): 24–30.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-13-24-30

**Цель** – провести комплексную оценку влияния однонуклеотидного полиморфизма гена *CLOCK* rs1801260 на развитие метаболических нарушений у лиц с ожирением.

**Материал и методы.** Обследованы 150 человек с признаками хронического десинхроноза и ожирением первой степени по критериям Всемирной организации здравоохранения (индекс массы тела (ИМТ) – 30,0–34,9 кг/м<sup>2</sup>) в возрасте от 45 до 59 лет.

Хронобиологическую составляющую и качество сна оценивали по результатам теста Хорна – Остберга, Питтсбургского индекса качества сна (PSQI) и Мюнхенского теста для оценки хронотипа, косинор-анализа гликемии. Генотипирование образцов полиморфных маркеров ключевого гена биологических часов *CLOCK* rs1801260 осуществляли с использованием метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с помощью системы iCyler Real Time System с программным обеспечением iQ5 Manager компании Bio-Rad Laboratories Inc. (Hercules, Калифорния, США). Проведены также антропометрическое исследование, измерение артериального давления, оценка профиля гликемии натощак и через два часа после еды глюкозоксидазным методом на приборе BIOSEN C\_line (Германия). С помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии на анализаторе D-10 Bio-Rad (США) определяли уровень гликированного гемоглобина. Показатели липидного профиля измеряли с помощью автоматического биохимического анализатора SAPPHERE 400.

**Результаты.** 85% обследованных предъявляли жалобы на низкое качество сна и частые пробуждения. Ночной сон составлял 6:20 ± 0:14 при доверительном интервале от 6:25 до 6:32. Амплитудно-фазовые показатели гликемии также свидетельствовали о наличии десинхроноза. У лиц с ожирением первой степени без нарушений углеводного обмена с генотипом TC *CLOCK* выявлен более высокий ИМТ – 32,5 кг/м<sup>2</sup>, что на 1,8% больше, чем у носителей генотипа CC, и на 4,0% превышает ИМТ носителей генотипа TT ( $p = 0,001$ ). У носителей гетерозиготного генотипа TC *CLOCK* окружность талии (ОТ) в среднем составляла 102 см, в отличие от носителей гомозигот TT (ОТ – 99 см ( $p = 0,001$ )) и CC (ОТ – 96 см ( $p = 0,001$ )). Согласно анализу результатов PSQI, неудовлетворительная оценка качества сна преобладала у лиц, гетерозиготных по генотипу TC. Корреляция между *CLOCK* и увеличением ОТ ( $r = 0,712$ ;  $p = 0,001$ ), *CLOCK* и вечерним хронотипом ( $r = 0,754$ ;  $p = 0,001$ ) свидетельствовала о высоком риске развития метаболических нарушений у носителей генотипа TC.

**Заключение.** В нашем исследовании однонуклеотидный полиморфизм гена *CLOCK* rs1801260 ассоциирован с развитием метаболически нездорового фенотипа ожирения у носителей генотипа TC: более высокий ИМТ – 32,5 кг/м<sup>2</sup>, корреляция с увеличением уровня липопротеинов низкой плотности и более высокой гликемией натощак. В этой же группе пациенты отмечали снижение качества сна и отсутствие ощущения бодрости в течение дня (суммарное количество баллов по PSQI более шести).

**Ключевые слова:** однонуклеотидный полиморфизм гена *CLOCK* rs1801260, ожирение, хронотип



## Введение

В настоящее время ожирение рассматривается как полигенное заболевание со сложным сочетанием генетических, метаболических, конституциональных, онтогенетических и психосоциальных факторов. При этом генетический полиморфизм и пищевое поведение в большей степени, чем само ожирение, определяют развитие нарушений углеводного обмена и сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2].

На сегодняшний день выделяют метаболически здоровый фенотип ожирения, прогностически важными критериями которого являются отсутствие или наличие менее двух из перечисленных показателей, а именно уровень триглицеридов (ТГ) – 1,7 ммоль/л и более, уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) – менее 1,29 ммоль/л для женщин и менее 1,03 ммоль/л для мужчин или использование статинов, систолическое артериальное давление (САД) – 130 мм рт. ст. и более, диастолическое артериальное давление (ДАД) – 85 мм рт. ст. и более или гипотензивная терапия, глюкоза в плазме натощак – 5,6 ммоль/л и более или сахароснижающая терапия [3–7].

Особый интерес при изучении метаболических нарушений представляет сочетанное влияние нескольких близко расположенных однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) генов биологических часов. У здоровых лиц гены и белки, обеспечивающие циркадианную регуляцию, участвуют в регуляции сна, пищевого поведения, секреции гормонов, артериального давления и температуры тела. Это позволяет поддерживать циркадианный гомеостаз и адаптироваться к изменению светового режима [8, 9]. Взаимодействие систем обратной связи транскрипции и трансляции белков, в частности генетических комплексов CLOCK/BMAL1 и PER/CRY, является основой молекулярных часов, регулирующих различные физиологические процессы посредством генерации приблизительно 24-часовых циркадных ритмов экспрессии генов. Белок, кодируемый центральным циркадным геном CLOCK (Circadian Locomotor Output Cycles Protein Kaput), кодирует фактор транскрипции семейства базовых спиралей (bHLH) и обладает ДНК-связывающей гистонацетилазной активностью. Белок CLOCK образует гетеродимер с белком BMAL1 (ARNTL), который связывает на E-box гены *Per1*, *Per2*, *Per3* и криптохромы *Cry1*, *Cry2*, активируя транскрипцию этих генов. Внутриклеточная регуляция синтеза белков, в частности CLOCK/BMAL1 и PER/CRY, подчинена закону петли обратной связи «транскрипция – трансляция» с задержкой во времени (TTF) и зависит от активности центрального осциллятора циркадианных ритмов – супрахиазматического ядра. Помимо этого существует генератор, способный захватывать пищу (FEO), который определяет так называемую предупредительную активность приема пищи (FAA) и косвенно зависит от нейрогуморальной регуляции уровня леп-

тина, грелина и орексина. Предполагают, что FEO является относительно независимым от супрахиазматического ядра регулятором пищевого поведения и периферических часовых генов кишечника [10, 11].

Дисбаланс в цикле «сон – бодрствование» может привести к нарушению обмена веществ и усилению накопления жировой ткани, а также повлиять на чувствительность тканей к инсулину и обмен глюкозы. Сокращение продолжительности сна (менее шести часов) признано независимым фактором риска развития нарушений углеводного обмена и сахарного диабета 2 типа [12, 13]. В многочисленных исследованиях установлено, что дефицит сна способствует формированию ожирения вследствие уменьшения циркадной амплитуды лептина, повышения уровня грелина, усиления чувства голода и снижения общей физической активности [14]. Риск нарушений обмена веществ повышается и при избытке сна (более девяти часов), что, возможно, связано с его качеством [15].

Длительность, эффективность и качество сна могут зависеть от генетических особенностей. Исследования конкретных полиморфизмов позволят впоследствии эти ассоциации.

Интерес могут представлять генетические вариации (замена тимина (Т) на цитозин (С) в 3'-некодирующей области) основного хронорегулятора биологических часов – гена *CLOCK* rs1801260, так как полиморфизмы в данном локусе ассоциированы с изменением пищевого поведения, увеличением окружности талии (ОТ) [16, 17].

При всем разнообразии рассмотренных нами исследований детерминирующая роль часовых генов в развитии метаболически нездорового ожирения остается неясной и требует дальнейшего изучения.

## Цель исследования

Целью настоящего исследования стала комплексная оценка влияния однонуклеотидного полиморфизма гена *CLOCK* rs1801260 на развитие метаболических нарушений у лиц с ожирением.

## Материал и методы

Исследование суточного профиля человека (хронотипа) и десинхроноза (CRSWD) предполагало ведение дневника сна и питания, измерение амплитудных и фазовых характеристик биоритмов любым инструментальным способом, использование специальных опросников [18–20]. Оценка хронобиологической составляющей и качества сна проводилась с помощью теста Хорна – Остберга, Питтсбургского индекса качества сна (PSQI) и Мюнхенского теста для оценки хронотипа. Для изучения циркадианных ритмов гликемии и температуры тела участники исследования были обучены технике измерений. Циркадианные ритмы гликемии оценивались с помощью косинор-анализа с использованием показателей статистического срединного ритма (MESOR), амплитуды (максимальной величины отклонения



показателя в обе стороны от MESOR) и акрофазы (времени максимального значения показателей в периоде).

Генетические исследования проведены с использованием полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на термочикле для амплификации нуклеиновых кислот в реальном времени с помощью системы iCycler Real Time Systemc программным обеспечением iQ5 Manager компании Bio-Rad Laboratories Inc. (Hercules, Калифорния, США). Полиморфные варианты генов идентифицированы с помощью набора SNP-Screen Kit (Syntol, Москва, Россия). Кроме того, осуществлялось генотипирование образцов полиморфных маркеров ключевых часовых генов rs1801260.

Исследование проведено согласно требованиям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 117 от 21.11.2023).

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Для выявления типа нарушения углеводного обмена проведен скрининг с антропометрическими измерениями по стандартной программе с использованием ростомера и электронных весов (SECA, Германия).

Профиль гликемии натощак и через два часа после еды оценивали глюкозооксидазным методом на приборе BIOSEN C\_line (Германия). Уровень гликированного гемоглобина определяли с помощью

высокоэффективной жидкостной хроматографии на анализаторе D-10 Bio-Rad (США).

Показатели липидного обмена (общий холестерин (ХС), триглицериды, липопротеины высокой плотности, липопротеины низкой плотности (ЛПНП)) изучали на автоматическом биохимическом анализаторе SAPPHIRE 400 ферментативным методом. Концентрацию ЛПНП рассчитывали по формуле Фридвальда: общий ХС – ЛПВП – (ТГ : 2,2).

Согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов 2010 г., измерение артериального давления и частоты сердечных сокращений осуществлялось на плечевой артерии в положении сидя в состоянии покоя с использованием полуавтоматического тонометра (AND UA-604, Россия).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ SPSS (версия 17.0) с использованием библиотеки статистических функций.

Описательная статистика представлена в виде  $Me [Q1; Q3]$  в случае не гауссова распределения и  $M \pm SD$  с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ) для значений, подчиняющихся законам нормального распределения. Гипотеза о нормальности распределения проверялась с помощью критерия Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса.

При сравнении количественных данных двух независимых выборок в случае распределения, отличного от нормального, был применен U-критерий Манна – Уитни, в случае нормального распределения – t-критерий Стьюдента.

Корреляционный анализ проведен с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена.

## Результаты

Обследовано 150 пациентов в возрасте от 45 до 59 лет. Критерии включения:

- ✓ окружность талии у женщин более 80 см, у мужчин более 94 см, ожирение первой степени по критериям Всемирной организации здравоохранения (индекс массы тела (ИМТ) – 30,0–34,9 кг/м<sup>2</sup>);
- ✓ наличие артериальной гипертензии не выше первой степени или ее отсутствие;
- ✓ отсутствие нарушений углеводного обмена (глюкоза цельной капиллярной крови натощак менее 5,6 ммоль/л и через два часа после углеводной нагрузки менее 7,8 ммоль/л).

В таблице 1 представлены антропометрические данные однородной группы, предварительная оценка которой не выявила значимых гендерных различий по основным показателям, поэтому в последующем фактор пола не учитывался. Рост женщин составлял 165 см, мужчин – 168 см.

Хронобиологическая составляющая оценивалась по результатам стандартного анкетирования. Особое внимание уделяли продолжительности и качеству ночного сна. Основные параметры, указывающие на наличие десинхроноза, представлены в табл. 2.

**Таблица 1. Исходная клиническая характеристика исследуемой группы,  $M \pm SD$  [95% ДИ]**

Показатель	Значение
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,46 ± 1,36 [31,10; 31,88]
Вес, кг	86,39 ± 6,77 [83,02; 89,75]
ОТ, см	95,72 ± 8,03 [90,73; 102,51]
САД, мм рт. ст.	126,76 ± 6,60 [123,16; 130,36]
ДАД, мм рт. ст.	81,82 ± 4,55 [79,27; 84,37]

**Таблица 2. Характеристика сна в исследуемой группе по результатам анкетирования,  $M \pm SD$  [95% ДИ]**

Показатель	Значение
Время отхода ко сну, часы и минуты	00:05 ± 0:11 [23:58; 00:04]
Время пробуждения, часы и минуты	6:53 ± 0:18 [6:49; 6:58]
Продолжительность сна, часы и минуты	6:20 ± 0:14 [6:25; 6:32]
Необходимое время для засыпания, минуты и секунды	15:14 ± 0:44 [15:00; 15:24]
Необходимое время для пробуждения, минуты и секунды	15:19 ± 1:19 [15:04; 15:34]



Более позднее время отхода ко сну и раннее время пробуждения свидетельствовали о недостаточности ночного сна. При наличии времени, проведенного в постели до момента засыпания, этот показатель был еще меньше фактически учитываемого.

В таблице 3 приведены данные за последний месяц о качестве сна, оцениваемом по PSQI. У большинства обследуемых отмечены неудовлетворительность сном и снижение ощущения бодрости в течение дня. Известно, что время воздействия естественного и искусственного освещения, поведение во сне и время активного бодрствования оказывают существенное влияние на метаболическое здоровье.

Обеспечение гомеостаза и регуляция обмена углеводов в организме здорового человека обусловлены высокой стабильностью и низкой вариабельностью уровня глюкозы в крови в течение суток. В нашем исследовании уровень глюкозы в крови натощак у пациентов составил  $4,94 \pm 0,37$  [ДИ 4,86; 5,02] ммоль/л, гликированного гемоглобина –  $5,75 \pm 0,31$  [ДИ 5,69; 5,82]%. Амплитудно-фазовые показатели гликемии представлены в табл. 4. Среднесуточный уровень глюкозы не выходил за рамки референсных значений, однако акрофаза гликемии приходилась на позднее вечернее время – 23:52 [23:37; 0:05].

Для понимания циркадной регуляции метаболических нарушений проведено генотипирование rs1801260 гена *CLOCK*. Как упоминалось ранее, этот полиморфизм может влиять на активность гена *CLOCK* и приводить к изменению физиологических процессов, а также повышению метаболического риска. В таблице 5 отражены частоты генотипов и аллелей ОНП гена *CLOCK* rs1801260.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что большая часть исследуемых представлена генотипом TC *CLOCK* rs1801260 – 90 (60%). На генотип TT приходилось 42 (28%) случая, генотип CC – 18 (12%).

При анализе ассоциаций генетических вариаций *CLOCK* с индексом массы тела у лиц с ожирением первой степени без нарушения углеводного обмена с генотипом TC *CLOCK* выявлен более высокий ИМТ –  $32,5 \text{ кг/м}^2$ , что оказалось на 1,8% больше, чем у носителей генотипа CC, и на 4,0% больше, чем у носителей генотипа TT ( $p = 0,001$ ). У носителей гетерозиготного генотипа TC *CLOCK* окружность талии в среднем составляла 102 см, у носителей гомозигот TT – 99 см ( $p = 0,001$ ), у носителей гомозигот CC – 96 см ( $p = 0,001$ ).

Выявлены также корреляции генотипа TC гена *CLOCK* rs1801260 с ключевыми факторами метаболического риска. Так, зафиксировано увеличение ОТ –  $102,3 \pm 1,1$  см ( $r = 0,712$ ;  $p = 0,001$ ), уровня ЛПНП –  $2,77$  ммоль/л ( $r = 0,624$ ;  $p = 0,001$ ), САД –  $129,4 \pm 0,31$  мм рт. ст. ( $r = 0,509$ ;  $p = 0,037$ ). В то же время определялась тенденция к повышению гликемии натощак –  $5,04 \pm 0,27$  ммоль/л ( $r = 0,609$ ;  $p = 0,037$ ),

Таблица 3. Характеристика качества сна за последний месяц в исследуемой группе по результатам PSQI

Показатель	Количество, %
Пользование будильником	90
Ночные пробуждения	67
Пользование ванной комнатой ночью	26
Пробуждение от чувства жара/холода	24
Пробуждение от сновидений	30
Неудовлетворительная оценка качества сна	85
Бодрость за рулем/в течение дня после сна	35

Таблица 4. Хронобиологические параметры гликемии в исследуемой группе, Me [Q1; Q3]

Показатель гликемии	Значение
MESOR, ммоль/л	5,06 [4,72; 5,23]
Амплитуда, ммоль/л	0,63 [0,32; 0,99]
Акрофаза, часы и минуты	23:52 [23:37; 0:05]

Таблица 5. Частоты генотипов и аллелей однонуклеотидного полиморфизма гена *CLOCK* rs1801260

Ген	ОНП	Генотип/ аллель	Количество	
			абс.	%
<i>CLOCK</i>	rs1801260	TT	42	28
		TC	90	60
		CC	18	12
		T	174	58
		C	126	42

несмотря на сохранение ее показателя в референсном диапазоне.

У лиц, гетерозиготных по генотипу TC *CLOCK*, также преобладала неудовлетворительная оценка качества сна (короткая продолжительность, регулярное пользование будильником, ночные пробуждения в связи с чувством жара/холода, регулярные пробуждения от сновидений и снижение ощущения бодрости в течение дня) (в сумме более шести баллов по PSQI). В то же время большая часть обследованных с генотипами TT и CC характеризовали свой сон как удовлетворительный (суммарное количество баллов по PSQI менее пяти).

Обнаружена также устойчивая ассоциация генотипа TC *CLOCK* с вечерним хронотипом ( $r = 0,754$ ;  $p = 0,001$ ), что при перераспределении объема и калорийности пищи на вторую половину дня может стать предиктором ожирения.



## Обсуждение

Изучение основных факторов, определяющих энергетический обмен, неизменно приводит исследователей к оценке роли такого хронобиологического феномена, как эндогенные циркадианные ритмы. Синхронизация циркадианных ритмов обеспечивается не только центральным контуром регуляции – супрахиазматическим ядром гипоталамуса (СХЯ), но и периферическими осцилляторами, зависимыми от пищевого поведения и физической активности. Сложные отношения центральных и периферических механизмов регуляции психофизиологических феноменов питания обусловлены, во-первых, системой СХЯ и циркадианных ритмов метаболических тканей, во-вторых, влиянием циркадианных ритмов пищевого поведения и синхронизации метаболических процессов, связанных с патогенезом ожирения и нарушений углеводного обмена. В одном из последних обзоров литературы, посвященном долгосрочной терапии ожирения, большое внимание уделено не только медикаментозной коррекции, но и поиску инновационных методов ведения пациентов с избыточной массой тела, в частности нормализации формулы сна [1].

Нарушения сна и метаболические нарушения напрямую связаны друг с другом. Так, дефицит сна повышает риск развития инсулинорезистентности и ожирения, а сахарный диабет 2 типа ухудшает качество сна и меняет формулу цикла «сон – бодрствование», уменьшает общую продолжительность сна, а за счет снижения резистентности к инсулину в утренние часы увеличивает постпрандиальную гликемию в обеденное время [21].

Однонуклеотидный полиморфизм гена *CLOCK* rs1801260 часто ассоциирован с высоким риском развития метаболического синдрома, нарушениями сна и психоэмоциональным состоянием. В нашем исследовании генотип ТС *CLOCK* rs1801260 у лиц с ожирением коррелировал с более высоким ИМТ ( $32,5 \text{ кг/м}^2$ ), увеличением ОТ ( $102,3 \pm 1,1 \text{ см}$ ), уровня ЛПНП ( $2,77 \text{ ммоль/л}$ ) и гликемии натощак ( $5,04 \pm 0,27 \text{ ммоль/л}$ ) ( $p = 0,001$ ).

Наблюдаемые взаимосвязи дают основание считать генотип ТС гена *CLOCK* rs1801260 фактором метаболического риска. Данный вывод согласуется с результатами проведенных ранее исследований. Так, полиморфизм гена *CLOCK* был связан с высоким употреблением углеводов в вечернее время и более высокими показателями ИМТ, выраженным потреблением калорий в течение дня и более низким уровнем физических нагрузок [16, 17].

В 2023 г. М. Franzago и соавт. при оценке связи между полиморфизмом гена *CLOCK* rs1801260, потреблением макроэлементов, факторами, связанными с аппетитом, циркадианным ритмом, продолжительностью сна, а также временем приема пищи у участников с избыточным весом и ожирением установили, что носители аллеля С предпочитали более поздний прием пищи, что по сравнению с носителями аллеля Т значительно увеличивало их общее потребление энергии [9].

В 13 независимых исследованиях, напротив, продемонстрирована отрицательная связь ОНП гена *CLOCK* rs1801260 и риска развития метаболических нарушений [22]. Очевидное противоречие, выявленное при анализе публикаций, посвященных влиянию ОНП гена *CLOCK* rs1801260, можно объяснить неоднозначной трактовкой поведенческих и молекулярно-генетических факторов развития ожирения и метаболических нарушений, в частности нарушений углеводного обмена. Невозможно определить, что же является первичным в формировании метаболического здоровья и ожирения – нутригеномика или хронобиологические детерминанты пищевого поведения. На наш взгляд, именно воздействие на пищевое поведение может способствовать терапии десинхроноза и ожирения, так как формирование новых пищевых привычек напрямую влияет на активность осциллятора предупредительной активности приема пищи и нейрогуморальную регуляцию метаболических процессов. Кроме того, регуляция пищевого поведения будет способствовать нормализации продолжительности ночного сна.

В нашем исследовании пациенты с генотипом ТС гена *CLOCK* rs1801260 оценивали свой сон как неудовлетворительный, отмечая снижение ощущения бодрости в течение дня (в сумме более шести баллов по PSQI). В 2023 г. М. Ма и соавт. опубликовали регрессионный анализ, согласно которому продолжительность сна была независимым фактором риска нарушения углеводного обмена и ухудшения секреции инсулина [13]. Возможно, это связано с изменением пищевого поведения в течение суток в виде потребления большего количества калорий, снижением общей физической активности на фоне дефицита сна.

Ожирение как заболевание, определяемое характером питания с недостаточным расходом энергии, зависит и от полиморфизма генов, регулирующих пищевое поведение [23].

В последнее время возросло число публикаций о потенциальной связи между различными хронотипами и рационом питания. Согласно результатам нашего исследования, генотип ТС *CLOCK* ассоциирован с вечерним хронотипом ( $r = 0,754$ ;  $p = 0,001$ ). В работе М. Bodur и соавт. (2021 г.) у лиц с вечерним хронотипом выявлено снижение качества сна ( $p = 0,040$ ) и ощущения бодрости в течение дня, а также более высокое потребление жиров ( $p = 0,021$ ) и углеводов ( $p = 0,033$ ), увеличение общей суточной калорийности пищи ( $p = 0,013$ ) [24].

Е. Molina-Montes и соавт. (2022 г.) при оценке хронотипа и значимости влияния однонуклеотидного полиморфизма гена *CLOCK* rs1801260 отметили высокую риск-ориентированную роль в формировании метаболических нарушений позднего вечернего хронотипа [25]. Поздний вечерний хронотип был ассоциирован с ожирением и уменьшением продолжительности ночного сна.



## Заключение

Метаболическая роль полиморфизма гена *CLOCK* в локусе rs1801260, описанная в данном исследовании, обозначает вектор дальнейших исследований по оценке влияния наследуемых факторов риска развития и прогрессирования метаболически нездорового ожирения. Изучение хронобиологических параметров и генетических вариаций генов би-

ологических часов у пациентов с ожирением может привести к значительным прорывам в понимании механизмов регуляции биологических процессов, а также к разработке новых способов профилактики, диагностики и коррекции метаболических нарушений. Это будет способствовать улучшению качества и продолжительности жизни таких больных. 🌐

## Литература

1. Blüher M., Aras M., Aronne L.J., et al. New insights into the treatment of obesity. *Diabetes Obes. Metab.* 2023; 25 (8): 2058–2072.
2. De Lorenzo A., Romano L., Di Renzo L., et al. Obesity: a preventable, treatable, but relapsing disease. *Nutrition.* 2020; 71: 110615.
3. Hosseinpanah F., Tasdighi E., Barzin M., et al. The association between transition from metabolically healthy obesity to metabolic syndrome, and incidence of cardiovascular disease: tehran lipid and glucose study. *PLoS One.* 2020; 15 (9): e0239164.
4. Tsatsoulis A., Paschou S.A. Metabolically healthy obesity: criteria, epidemiology, controversies, and consequences. *Curr. Obes. Rep.* 2020; 9 (2): 109–120.
5. Lonardo A., Mantovani A., Lugari S., Targher G. Epidemiology and pathophysiology of the association between NAFLD and metabolically healthy or metabolically unhealthy obesity. *Ann. Hepatol.* 2020; 19 (4): 359–366.
6. Jahromi M.K., Ebadinejad A., Barzin M., et al. Association of cumulative excess weight and waist circumference exposure with transition from metabolically healthy obesity to metabolically unhealthy. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2022; 32 (11): 2544–2552.
7. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002; 106 (25): 3143–3421.
8. Цветкова Е.С., Романцова Т.И., Полуэктов М.Г. и др. Значение мелатонина в регуляции метаболизма, пищевого поведения, сна и перспективы его применения при экзогенно-конституциональном ожирении. *Ожирение и метаболизм.* 2021; 18 (2): 112–124.
9. Franzago M., Borrelli P., Di Nicola M., et al. Genetic variants in CD36 involved in fat taste perception: association with anthropometric and clinical parameters in overweight and obese subjects affected by type 2 diabetes or dysglycemia – a pilot study. *Nutrients.* 2023; 15 (21): 4656.
10. Белявский О.В., Пашинская Е.С., Побяржин В.В. Роль циркадной системы в поддержании гомеостаза организма млекопитающих (обзор литературы). *Вестник Витебского государственного медицинского университета.* 2022; 21 (5): 33–44.
11. Cornelissen G., Sackett-Lundeen L., Chase Turner A., et al. Introduction to chronobiology. *Вестник Международной академии наук. Русская секция.* 2021; 1: 64–76.
12. Yan B., Fan Y., Zhao B., et al. Association between late bedtime and diabetes mellitus: a large community-based study. *J. Clin. Sleep. Med.* 2019; 15 (11): 1621–1627.
13. Ma M., Jiang T., Zhang D., et al. Association of bedtime with early-onset diabetes and islet beta cell function in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Nat. Sci. Sleep.* 2023; 15: 653–662.
14. Агальцов М.В., Арутюнян Г.Г., Драпкина О.М. Ожирение и сон: влияние дефицита сна на массу тела. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2019; 1 (1): 10–15.
15. Li Q. The association between sleep duration and excess body weight of the American adult population: a cross-sectional study of the national health and nutrition examination survey 2015–2016. *BMC Public Health.* 2021; 21 (1): 335.
16. Cambor Murube M., Borregon-Rivilla E., Colmenarejo G., et al. Polymorphism of *CLOCK* gene rs3749474 as a modulator of the circadian evening carbohydrate intake impact on nutritional status in an adult sample. *Nutrients.* 2020; 12 (4): 1142.
17. Rahati S., Qorbani M., Naghavi A., et al. Association between *CLOCK* 3111 T/C polymorphism with ghrelin, GLP-1, food timing, sleep and chronotype in overweight and obese Iranian adults. *BMC Endocr. Disord.* 2022; 22 (1): 147.
18. Южакова А.Е., Нелаева А.А., Нелаева Ю.В., Губин Д.Г. Использование амплитудно-фазовых параметров циркадианных ритмов в качестве диагностических маркеров нарушений углеводного обмена. *Ожирение и метаболизм.* 2022; 19 (1): 83–91.
19. Sun S.Y., Chen G.H. Treatment of circadian rhythm sleep-wake disorders. *Curr. Neuropharmacol.* 2022; 20 (6): 1022–1034.



20. Her T.K., Li J., Lin H., et al. Circadian disruption across lifespan impairs glucose homeostasis and insulin sensitivity in adult mice. *Metabolites*. 2024; 14 (2): 126.
21. Hutchison A.T., Wittert G.A., Heilbronn L.K. Matching meals to body clocks-impact on weight and glucose metabolism. *Nutrients*. 2017; 9 (3): 222.
22. Škrlec I., Talapko J., Džijan S., et al. The association between circadian clock gene polymorphisms and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Biology (Basel)*. 2021; 11 (1): 20.
23. Kiani A.K., Bonetti G., Donato K., et al. Polymorphisms, diet and nutrigenomics. *J. Prev. Med. Hyg.* 2022; 63 (2 Suppl. 3): E125–E141.
24. Bodur M., Bidar N., Yardimci H. Effect of chronotype on diet and sleep quality in healthy female students: night lark versus early bird. *Nutr. Food Sci.* 2021; 51: 1138–1149.
25. Molina-Montes E., Rodríguez-Barranco M., Ching-López A., et al. Circadian clock gene variants and their link with chronotype, chrononutrition, sleeping patterns and obesity in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC) study. *Clin. Nutr.* 2022; 41 (9): 1977–1990.

## Comprehensive Assessment of the Effect of Single Nucleotide Polymorphism of the *CLOCK* Gene rs1801260 on the Development of Metabolic Disorders in Obese Individuals

Ju.V. Nelaeva, PhD<sup>1</sup>, A.G. Naimushina, MD, PhD<sup>1</sup>, A.A. Nelaeva, MD, PhD, Prof.<sup>1</sup>, A.A. Vostrikova<sup>1</sup>, N.S. Novopashina<sup>2</sup>, A.A. Verholanceva<sup>2</sup>, S.A. Vedernikova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Tyumen State Medical University

<sup>2</sup> Multidisciplinary Consultative and Diagnostic Center, Tyumen

Contact person: Julija V. Nelaeva, khasanova76@mail.ru

**Aim** – to conduct a comprehensive assessment of the impact of single nucleotide polymorphism of the *CLOCK* rs1801260 gene on the development of metabolic disorders in obese individuals.

**Material and methods.** We examined 150 people with signs of chronic desynchronization and obesity of the first degree according to the criteria of the World Health Organization (body mass index (BMI) – 30.0–34.9 kg/m<sup>2</sup>) aged 45 to 59 years.

The chronobiological component and sleep quality were assessed based on the results of the Horn – Ostberg test, the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), the Munich Chronotype Test and cosinor-analysis of glycemia. Genotyping of samples of polymorphic markers of the key biological clock gene *CLOCK* rs1801260 using real-time polymerase chain reaction iCycler Real Time Systemc with iQ5 Manager software from Bio-Rad Laboratories Inc. (Hercules, CA, USA). An anthropometric study, blood pressure measurement, study of the glycemic profile on an empty stomach and 2 hours after a meal were carried out using the glucose oxidase method on a BIOSEN C\_line device (Germany), and glycated hemoglobin was determined using the high-performance liquid chromatography method on a D-10 Bio-Rad analyzer (USA). Lipid profile indicators were measured on an automatic biochemical analyzer SAPHIRE 400.

**Research.** 85% of the patients examined complained of poor sleep quality and frequent awakenings. Night sleep was only 6:20 ± 0:14 with a confidence interval of 6:25–6:32. Amplitude-phase indicators of glycemia also indicated the presence of desynchronization. In persons with degree I obesity without carbohydrate metabolism disorders with the TC *CLOCK* genotype, a higher BMI of 32.5 kg/m<sup>2</sup> was revealed, which is 1.8% more than in carriers of the CC genotype, and 4% exceeds the BMI of carriers of the TT genotype ( $p = 0.001$ ). In carriers of the heterozygous genotype TC *CLOCK*, the average waist circumference (WC) was 102 cm, in contrast to homozygotes TT (WC – 99 cm ( $p = 0.001$ )) and CC (WC – 96 cm ( $p = 0.001$ )). Based on the results of the analysis of the PSQI, it was found that unsatisfactory assessment of sleep quality predominated in individuals heterozygous for the TC genotype. The correlation between *CLOCK* and an increase in WC ( $r = 0.712$ ,  $p = 0.001$ ), *CLOCK* and evening chronotype ( $r = 0.754$ ,  $p = 0.001$ ) indicated an unfavorable course of obesity in carriers of the TC genotype and a high risk of developing metabolic disorders.

**Conclusion.** In our study, an assessment of the impact of single nucleotide polymorphism of the *CLOCK* gene rs1801260 showed a high risk of developing a metabolically unhealthy obesity phenotype in carriers of the TC genotype: higher BMI (32.5 kg/m<sup>2</sup>), correlation with an increase in low-density lipoprotein levels cholesterol and a higher level of fasting glycemia. In the same group, patients noted a decrease in sleep quality and lack of vigor during the day (PSQI > 6).

**Keywords:** single nucleotide polymorphism of the *CLOCK* gene rs1801260, obesity, chronotype

**25–27 СЕНТЯБРЯ 2024**

**ХII ПЕТЕРБУРГСКИЙ  
МЕЖДУНАРОДНЫЙ**

**ПМФЗ ФОРУМ  
ЗДОРОВЬЯ**

**ПМФЗ-2024**

**КЛЮЧЕВОЕ СОБЫТИЕ ГОДА  
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**



**ВЫСТАВКА  
КОНГРЕСС  
ФЕСТИВАЛЬ  
МОЛОДЕЖНЫЙ  
ФОРУМ**

**САНКТ-ПЕТЕРБУРГ  
КВЦ «ЭКСПОФОРУМ»**

**12+**





# За гранью гликемического контроля: плеiotропные эффекты ситаглиптина

О.Д. Дыгун, к.м.н., А.Р. Волкова, д.м.н., проф., Ю.Ш. Халимов, д.м.н., проф., С.В. Дора, д.м.н.

Адрес для переписки: Ольга Дмитриевна Дыгун, dod.90@mail.ru

Для цитирования: Дыгун О.Д., Волкова А.Р., Халимов Ю.Ш., Дора С.В. За гранью гликемического контроля: плеiotропные эффекты ситаглиптина. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (13): 32–36.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-13-32-36

*Ситаглиптин применяется для улучшения гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Однако современные исследования раскрывают его способность оказывать значительное влияние на другие системы организма, выходящее за рамки управления уровнем глюкозы. Установлено, что ситаглиптин может снижать риск развития сердечно-сосудистых осложнений, влияя на липидный спектр крови и вес больных, замедлять прогрессирование хронической болезни почек и фиброза печени. Препарат может быть полезен при лечении заболеваний, вызванных нарушением работы иммунной, репродуктивной и центральной нервной систем. В статье приведена актуальная информация клинических исследований ситаглиптина в разных когортах пациентов.*

**Ключевые слова:** ситаглиптин, сахарный диабет, плеiotропные эффекты

## Введение

Согласно данным Росстата и Минздрава России, в нашей стране распространенность сахарного диабета (СД) 2 типа продолжает увеличиваться. На 2022 г. в России было зарегистрировано 5,2776 млн больных СД 2 типа. Количество новых случаев составило 373,4 тыс. [1].

Заболеваемость сахарным диабетом 2 типа в значительной степени влияет на социально-экономическую ситуацию. Известно, что данная патология сопряжена с высокими расходами на здравоохранение, как прямыми, так и косвенными, включая оплату медикаментов, диагностических процедур, госпитализаций и утраты трудоспособности.

В контексте возрастающей распространенности СД 2 типа в России актуальной становится разработка и реализация эффективных программ профилактики и управления заболеванием. Эффективное управле-

ние гликемией считается ключевым аспектом лечения и профилактики развития осложнений, ассоциированных с диабетом.

В связи со сказанным ранее особое внимание в терапевтических стратегиях заслуживают ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4).

Ингибиторы ДПП-4 – класс сахароснижающих препаратов, способствующих увеличению уровня инкретинных гормонов, таких как глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид (ГИП).

Преимуществами иДПП-4 при лечении СД 2 типа являются минимальный риск развития гипогликемии, нейтральный эффект на массу тела, хорошая переносимость и удобство использования (как правило, один раз в день). Кроме того, препараты данной группы могут применяться как в виде моно-, так и в виде комбинированной терапии с другими сахароснижающими средствами.



Согласно данным Федерального регистра больных сахарным диабетом, в реальной клинической практике иДПП-4 являются наиболее часто назначаемыми по сравнению с другими новыми классами сахароснижающими препаратами. С 2010 по 2022 г. среди новейших классов сахароснижающих препаратов на иДПП-4 приходилось 13,3% назначений, на ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 – 8,7%, на агонисты рецепторов ГПП-1 – 1,0% [2].

Ситаглиптин стал первым иДПП-4, одобренным экспертами Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США [3]. Столь быстрая популярность и признание в клинической практике обусловлены хорошей эффективностью и профилем безопасности [4–6].

Согласно официальной инструкции, ситаглиптин характеризуется высокой биодоступностью и достигает максимальной концентрации в крови примерно через один – четыре часа после приема. Препарат метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов и выводится из организма преимущественно почками. Период полувыведения ситаглиптина составляет около 12,4 часа, что позволяет принимать его один раз в день.

### Эффекты ситаглиптина

#### Гликемический контроль

Ситаглиптин воздействует на уровень гликированного гемоглобина, глюкозы в плазме натощак и после приема пищи.

В исследовании TECOS ситаглиптин продемонстрировал уменьшение абсолютного значения гликированного гемоглобина на 0,24–0,60% через четыре месяца от начала терапии в зависимости от расовой принадлежности пациента [7].

#### Масса тела

В условиях реальной клинической практики использование ситаглиптина, как правило, не сопровождается изменением массы тела, что согласуется с данными литературы. Так, метаанализ результатов 18 клинических исследований, проведенный L. Japani и соавт. [8], показал, что ситаглиптин в сочетании с метформином или без него приводил к уменьшению веса и индекса массы тела при длительности лечения более шести месяцев.

#### Сердечно-сосудистая система

В исследовании TECOS было продемонстрировано, что ситаглиптин не увеличивает риск наступления сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями [4, 9]. Более глубокий анализ данных показал, что ситаглиптин способен оказывать некоторые положительные эффекты на сердечно-сосудистую систему. Один из механизмов протективного воздействия может быть связан с улучшением функции эндотелия сосудов.

Эндотелий играет важную роль в регуляции сосудистого тонуса и функционировании сердечно-сосудистой системы. В некоторых исследованиях отмечено, что ситаглиптин может стимулировать выработку оксида азота в эндотелии, что способствует расширению сосудов и улучшению кровотока. В исследовании M. Xu и соавт. было установлено, что ситаглиптин увеличивал количество эндотелиальных прогениторных клеток в периферической крови [10]. Количество эндотелиальных прогениторных клеток положительно коррелировало с уровнем периферического ГПП-1, оксида азота и стромального производного фактора 1α. Наблюдаемые эффекты важны для снижения сосудистого риска на ранних стадиях диабета, до появления макрососудистых осложнений. Согласно результатам исследования Y. Zhao и соавт., ситаглиптин замедлял утолщение комплекса «интима – медиа» сонных артерий у пациентов с СД 2 типа и повышенным сывороточным уровнем мочевой кислоты [11].

Благодаря улучшению гликемического контроля и влиянию на эндотелий сосудов ситаглиптин способен замедлять прогрессирование атеросклероза. Так, в исследовании B. Li и соавт. лечение данным препаратом значительно снизило скорость прогрессирования коронарного атеросклероза у лиц с СД 2 типа и ишемической болезнью сердца [12].

Кроме того, ситаглиптин не влиял на уровень таких маркеров воспаления, как высокочувствительный С-реактивный белок, лейкоциты и интерлейкин 6 (ИЛ-6) [13]. Лечение ситаглиптином также не оказывало значимого влияния на параметры оксидативного стресса у пациентов с СД 2 типа [14].

#### Липидный спектр крови

В настоящее время убедительные данные в пользу того, что терапия ситаглиптином влияет на уровень общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, холестерина липопротеинов высокой плотности или триглицеридов, отсутствуют. Чтобы подтвердить благоприятное воздействие ситаглиптина на липидный профиль крови, анализируются белки, входящие в состав липопротеинов. Так, K. Tanimura-Inagaki и соавт. в течение шести месяцев оценивали параметры липидного спектра крови у 81 пациента с СД 2 типа, получавшего ситаглиптин, и у 83 пациентов с СД 2 типа, не получавших ситаглиптина [15]. Уровень общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой плотности и липопротеинов высокой плотности, а также аполипопротеина В остался неизменным в обеих группах. Однако показатели аполипопротеинов В-48, С-II и С-III уменьшились только у применявших ситаглиптин.

Известно, что аполипопротеин В-48 синтезируется в кишечнике. Значительное уменьшение уровня аполипопротеина В-48 в отсутствие изменения уровня аполипопротеина В может свидетельствовать о том, что иДПП-4 более существенно воздействуют на кишечный путь, чем на печеночный.



## Функция почек

В большинстве исследований ситаглиптин не оказывал значительного влияния на скорость клубочковой фильтрации, что указывает на его относительную безопасность при длительном применении у пациентов с нормальной или умеренно сниженной функцией почек [16–18].

Установлено также, что ситаглиптин может уменьшать альбуминурию – показатель, который часто ассоциируется с ухудшением функции почек у пациентов с СД. Так, в исследовании К. Rajesh и соавт. в группе ситаглиптина наблюдалось значительное уменьшение соотношения «альбумин/креатинин» в моче, уровня гликированного гемоглобина, тощаковой гликемии, постпрандиальной гликемии и систолического давления [19]. Аналогичные результаты были получены в исследовании R. Narimani и соавт. [17].

## Функция печени

На сегодняшний день получены данные, подтверждающие потенциальную пользу ситаглиптина при неалкогольной жировой болезни печени. Так, в исследовании А. Doustmohammadian и соавт. у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, получавших терапию ситаглиптином, было подтверждено значимое снижение показателей фиброза печени, а также аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы по сравнению с применявшимися плацебо [20]. Х. Wang и соавт. установили, что ситаглиптин эффективно корректировал нарушения метаболизма глюкозы, однако не влиял на уровень внутрипеченочных липидов у страдавших СД 2 типа и неалкогольной жировой болезнью печени [21].

Для окончательных выводов о влиянии ситаглиптина на функцию печени требуются более масштабные и долгосрочные клинические испытания.

## Иммунная система

Фермент ДПП-4, также известный как CD26, играет важную роль в иммунной системе. Установлено, что он участвует в модуляции иммунного ответа путем взаимодействия с рядом иммунных медиаторов.

В исследовании М. Lusch и соавт. были включены 118 пациентов с псориазом, не страдавших СД 2 типа [22]. Лечение ситаглиптином в комбинации с фототерапией узкополосным ультрафиолетом В привело к статистически значимому, хотя не очень клинически выраженному, улучшению симптомов по сравнению с использованием только фототерапии у пациентов с умеренной степенью псориаза. Однако значимой положительной динамики уровня цитокинов в сыворотке крови (фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), ИЛ-23 и ИЛ-17A), адипокинов (резистина, лептина, адипонектина) или гормонов (инсулина, ГИП, ГПП-1) не зафиксировано. Не было также выявлено значимых различий в отношении экспрессии мРНК генов ИЛ-23, ФНО- $\alpha$  и ДПП-4 в мононуклеарных клетках периферической крови или коже.

Вопрос о влиянии терапии ситаглиптином на течение COVID-19 остается актуальным, особенно с учетом того, что сахарный диабет является одним из факторов риска тяжелого течения инфекции. Е.М. Mikhael и соавт. представили подробный обзор 14 статей, в девяти из которых подтверждена эффективность ситаглиптина при COVID-19, в трех – ситаглиптин указан как неэффективный или даже опасный препарат при COVID-19, в одном – четкая позиция авторов исследования об использовании ситаглиптина при COVID-19 отсутствовала [23]. Оценке безопасности ситаглиптина в период пандемии было посвящено только одно исследование, подтвердившее безопасность препарата.

Чтобы установить преимущества ситаглиптина при лечении COVID-19 у пациентов с СД 2 типа или без такового, необходимо проведение рандомизированных клинических исследований.

## Репродуктивные нарушения у женщин

На данный момент времени убедительных данных о прямом влиянии ситаглиптина на репродуктивную функцию у женщин не получено.

S. Tewary и соавт., которые занимались проблемой привычного невынашивания беременности, обнаружили, что такое связано с потерей мезенхимальных клеток-предшественников эндометрия [24]. Ингибиторы ДПП-4 могут увеличивать доминирование и приживление клеток, происходящих из костного мозга, в местах тканевого повреждения. Ситаглиптин повышал количество мезенхимальных клеток-предшественников эндометрия и замедлял децидуальное старение. К недостаткам исследования было отнесено использование малой выборки пациенток (15 в группе ситаглиптина и 17 в группе плацебо). Тем не менее данное исследование обосновывало целесообразность проведения дальнейших клинических исследований в этом направлении.

Исследование, проведенное J.K. Devin и соавт., включало 18 пациенток, страдавших синдромом поликистозных яичников [25]. Терапия ситаглиптином способствовала уменьшению пиковой концентрации глюкозы в крови в ответ на пероральный глюкозотолерантный тест, а также количества висцеральной жировой ткани. У женщин с повышенным содержанием висцеральной жировой ткани выявлено четырехкратное снижение среднего уровня соматотропного гормона (СТГ) по сравнению с пациентками, у которых не отмечалось избытка висцеральной жировой ткани. Ранее авторы исследования доказали, что низкий уровень СТГ связан с нарушением функции дилатации артериальных кондуитов, снижением активности тканевого активатора плазминогена, изменением фибринолитической реакции на венозную окклюзию. Эти нарушения можно корректировать терапией СТГ. Нормализация секреции СТГ представляется одним из способов решения проблемы избыточного количества висцеральной жировой ткани и увели-



чения сердечно-сосудистых рисков. Хотя ситаглиптин не повышал ночной уровень СТГ, он увеличил период полураспада СТГ и интервал между пиками его секреции.

### Болезнь Альцгеймера

Одним из факторов риска развития болезни Альцгеймера и деменции является СД 2 типа. Инсулин участвует в пролиферации нейронов, их дифференцировке и формировании памяти [26].

Известно, что у пациентов с болезнью Альцгеймера в разных областях головного мозга (например, в мозжечке и гиппокампе) выявляется повышенная инсулинорезистентность вне зависимости от наличия диабета [27]. Поэтому логично предположить, что сахароснижающие препараты могли бы влиять на риск развития болезни Альцгеймера.

В связи со сказанным ранее особый интерес может представлять исследование Н. Akimoto и соавт. [28]. В исследовании «случай – контроль» приняли участие 66 085 пациентов, получавших терапию одним сахароснижающим препаратом. Возраст пациентов составил 65 лет и старше. Из 66 085 пациентов 1250 страдали болезнью Альцгеймера и получали соответствующую терапию (случай), у 64 835 – данная патология отсутствовала (контроль). Исследователи оценивали риск возникновения болезни Альцгеймера у пациентов, получавших монотерапию метформином или другими сахароснижающими препаратами. Применение ситаглиптина ассоциировалось с более низким риском возникновения болезни Альцгеймера по сравнению с использованием метформина.

Для более точного определения влияния ситаглиптина на функцию центральной нервной системы требуются дополнительные исследования.

### Портрет пациента

На основании проведенного анализа литературы можно составить портрет пациента с СД 2 типа, у которого назначение ситаглиптина может иметь определенные преимущества:

- пожилой и старческий возраст [29];
- недостижение целевой гликемии на фоне модификации образа жизни;
- минимизация риска возникновения гипогликемии (в частности, пациенты с хронической болезнью почек или старшего возраста для снижения вероятности развития деменции);
- отсутствие потребности в снижении массы тела;
- наличие сердечно-сосудистых заболеваний без серьезных сердечно-сосудистых осложнений;
- легкое или умеренное нарушение функции почек.

### Заключение

Ингибиторы ДПП-4 – важный класс препаратов для лечения СД 2 типа, в котором ситаглиптин является одним из наиболее изученных и широко используемых.

На сегодняшний день установлено, что ситаглиптин обладает эффектами, выходящими за рамки его основного действия – снижения уровня глюкозы в крови. Плейотропное действие препарата делает его привлекательной опцией для лечения СД 2 типа у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений и других сопутствующих заболеваний.

Несмотря на значительный объем данных о дополнительных потенциальных возможностях ситаглиптина, необходимо проведение дальнейших исследований для полного понимания механизмов таковых. 🌐

### Литература

1. Федеральная служба государственной статистики. Здравоохранение в России 2023 г. // <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooohran-2023.pdf>.
2. Демидова Т.Ю., Ушанова Ф.О. Роль и место ингибиторов дипептидилпептидазы-4 в современных подходах к ведению сахарного диабета 2-го типа. *Терапия*. 2023; 9: 117–124.
3. Куркин Д.В., Бакулин Д.А., Морковин Е.И. и др. Физиология, фармакология и перспективы применения ингибиторов дипептидилпептидазы-4. *Фармация и фармакология*. 2023; 11 (1): 19–47.
4. Green J.B., Bethel M.A., Armstrong P.W., et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373 (3): 232–242.
5. Aschner P., Kipnes M.S., Lunceford J.K., et al. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29 (12): 2632–2637.
6. Bossi A.C., De Mori V., Galeone C., et al. PERSistent Sitagliptin treatment & Outcomes (PERS&O 2.0) study, long-term results: a real-world observation on DPP4-inhibitor effectiveness. *BMJ Open Diabetes Res. Care*. 2020; 8 (1): e001507.
7. Davis T.M.E., Mulder H., Lokhnygina Y., et al. Effect of race on the glycaemic response to sitagliptin: insights from the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS). *Diabetes Obes. Metab.* 2018; 20 (6): 1427–1434.
8. Janani L., Bamehr H., Tanha K., et al. Effects of sitagliptin as monotherapy and add-on to metformin on weight loss among overweight and obese patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Drug Res. (Stuttg.)*. 2021; 71 (9): 477–488.
9. Scirica B.M., Im K., Murphy S.A., et al. Re-adjudication of the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS) with study-level meta-analysis of hospitalization for heart failure from cardiovascular outcomes trials with dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors. *Clin. Cardiol.* 2022; 45 (7): 794–801.



10. Xu M., Zhao X., Zheng M., et al. Acute effects of sitagliptin on progenitor cells and soluble mediators in newly diagnosed type 2 diabetes. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2020; 58 (9): 491–503.
11. Zhao Y., Wang H., Ke D., et al. Sitagliptin on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes and hyperuricemia patients: a subgroup analysis of the PROLOGUE study. *Ther. Adv. Chronic Dis.* 2021; 12: 20406223211026993.
12. Li B., Luo Y.R., Tian F., et al. Sitagliptin attenuates the progression of coronary atherosclerosis in patients with coronary disease and type 2 diabetes. *Atherosclerosis.* 2020; 300: 10–18.
13. Teragawa H., Morimoto T., Fujii Y., et al. Effect of anagliptin versus sitagliptin on inflammatory markers: sub-analysis from the REASON trial. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2020; 13: 4993–5001.
14. Sivalingam S., Larsen E.L., van Raalte D.H., et al. The effect of liraglutide and sitagliptin on oxidative stress in persons with type 2 diabetes. *Sci. Rep.* 2021; 11 (1): 10624.
15. Tanimura-Inagaki K., Nagao M., Harada T., et al. Sitagliptin improves plasma apolipoprotein profile in type 2 diabetes: a randomized clinical trial of sitagliptin effect on lipid and glucose metabolism (SLIM) study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020; 162: 108119.
16. Cornel J.H., Bakris G.L., Stevens S.R., et al. Effect of sitagliptin on kidney function and respective cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: outcomes from TECOS. *Diabetes Care.* 2016; 39 (12): 2304–2310.
17. Narimani R., Kachuei A., Rezvanian H., et al. Effect of sitagliptin on proteinuria in patients with type 2 diabetes – a renoprotective effect of sitagliptin. *J. Res. Med. Sci.* 2021; 26: 35.
18. Tomonaga O., Sakura H., Hashimoto N., et al. Renal function during an open-label prospective observational trial of sitagliptin in patients with diabetes: a sub-analysis of the JAMP study. *J. Clin. Med. Res.* 2018; 10 (1): 32–40.
19. Rajesh K., Asuvathi R. Randomized and comparative study analyzing efficacy and safety profile of sitagliptin in early diabetic nephropathy. *Natl. J. Physiol. Pharm. Pharmacol.* 2023; 13 (9): 1933–1937.
20. Doustmohammadian A., Nezhadisalami A., Safarnezhad Tameshke F., et al. A randomized triple-blind controlled clinical trial evaluation of sitagliptin in the treatment of patients with non-alcoholic fatty liver diseases without diabetes. *Front. Med. (Lausanne).* 2022; 9: 937554.
21. Wang X., Zhao B., Sun H., et al. Effects of sitagliptin on intrahepatic lipid content in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022; 13: 866189.
22. Lynch M., Malara A., Timoney I., et al. Sitagliptin and Narrow-Band Ultraviolet-B for Moderate Psoriasis (DINUP): a randomised controlled clinical trial. *Dermatology.* 2022; 238 (1): 140–147.
23. Mikhael E.M., Ong S.C., Sheikh Ghadzi S.M. Efficacy and safety of sitagliptin in the treatment of COVID-19. *J. Pharm. Pract.* 2023; 36 (4): 980–987.
24. Tewary S., Lucas E.S., Fujihara R., et al. Impact of sitagliptin on endometrial mesenchymal stem-like progenitor cells: a randomised, double-blind placebo-controlled feasibility trial. *EBioMedicine.* 2020; 51: 102597.
25. Devin J.K., Nian H., Celedonio J.E., et al. Sitagliptin decreases visceral fat and blood glucose in women with polycystic ovarian syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020; 105 (1): 136–151.
26. Ghasemi R., Haeri A., Dargahi L., et al. Insulin in the brain: sources, localization and functions. *Mol. Neurobiol.* 2013; 47 (1): 145–171.
27. Talbot K., Wang H.Y., Kazi H., et al. Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline. *J. Clin. Invest.* 2012; 122 (4): 1316–1338.
28. Akimoto H., Negishi A., Oshima S., et al. Antidiabetic drugs for the risk of Alzheimer disease in patients with type 2 dm using FAERS. *Am. J. Alzheimers Dis. Other. Demen.* 2020; 35: 1533317519899546.
29. Шестакова М.В., Варапова 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.

## Beyond Glycemic Control: Pleiotropic Effects of Sitagliptin

O.D. Dygun, PhD, A.R. Volkova, MD, PhD, Prof., Yu.Sh. Khalimov, MD, PhD, Prof., S.V. Dora, MD, PhD

*Pavlov First Saint Petersburg State Medical University*

Contact person: Olga D. Dygun, dod.90@mail.ru

*Sitagliptin is used to improve glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. However, modern research is revealing its ability to have significant effects on other systems of the body, going beyond simply managing glucose levels. Sitagliptin can reduce the risk of cardiovascular complications, affect the blood lipid spectrum, and the patient's weight. Sitagliptin has also been demonstrated to slow the progression of chronic kidney disease. Sitagliptin may slow the progression of liver fibrosis. It may also be useful in treating diseases caused by disorders of the immune system, reproductive system and central nervous system.*

*The review summarizes current information on clinical trials using sitagliptin in different patient cohorts.*

**Keywords:** sitagliptin, diabetes mellitus, pleiotropic effects

# Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар



Агентство «Медфорум» ведет трансляции на <https://umedp.ru/online-events/> из видеостудий и подключает спикеров дистанционно (из рабочего кабинета, дома). По всем основным направлениям медицины мы создаем интегрированные программы, используя собственные ресурсы и привлекая лучшую экспертизу отрасли.



## Преимущества



**Качественная аудитория – в нашей базе действительно врачи** – более 100 тыс. контактов из всех регионов РФ. Источники контактов – регистрация на врачебных конференциях, регистрация на сайте с загрузкой скана диплома, подписки на научные журналы



**Таргетированная рассылка** – выбор врачей для приглашения по специальности, узкой специализации и региону



**Собственная оборудованная видеостудия** в Москве



**Качество подключений** к трансляции на неограниченное число участников



**Обратная связь с аудиторией** – текстовые комментарии (чат) во время трансляции для вопросов спикеру. Ответы в прямом эфире



**Учет подключений к просмотру и итоговая статистика**



**Запись видео публикуется** на <https://umedp.ru/> – портале с высокой посещаемостью (открытая статистика Яндекс.Метрики – 12 000 посетителей в день)

Реклама



МЕДИЦИНСКИЙ  
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ  
UMEDP.RU



**Диалог**  
с экспертом



**1000+**  
онлайн-участников

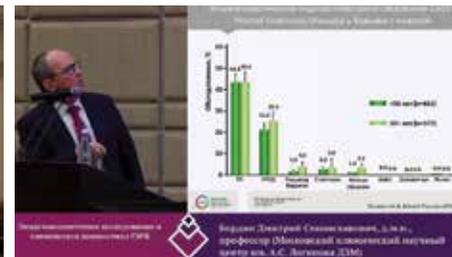


**Изображения в 2 окнах**  
(презентация, спикер)



**700+**  
просмотров записи  
вебинара на YouTube

## Еще больше возможностей предложим по вашему запросу



Технический организатор ООО «Медфорум»,  
телефон (495) 234-07-34

[www.medforum-agency.ru](http://www.medforum-agency.ru)  
[info@medforum-agency.ru](mailto:info@medforum-agency.ru)



# Сравнение эффективности ингибиторов дипептидилпептидазы 4 в достижении целевого уровня гликированного гемоглобина: систематический обзор и сетевой метаанализ

Н.А. Петунина, член-корр. РАН, д.м.н., проф., Э.А. Эльмурзаева, М.В. Хачатуров

Адрес для переписки: Нина Александровна Петунина, napetunina@mail.ru

Для цитирования: Петунина Н.А., Эльмурзаева Э.А., Хачатуров М.В. Сравнение эффективности ингибиторов дипептидилпептидазы 4 в достижении целевого уровня гликированного гемоглобина: систематический обзор и сетевой метаанализ. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (13): 38–49.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-13-38-49

**Цель** – сравнить эффективность ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) в виде моно- или комбинированной терапии с метформином в отношении компенсации углеводного обмена и достижения целевых значений гликированного гемоглобина (HbA1c) у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа.

**Материал и методы.** Проведен систематический обзор и сетевой метаанализ рандомизированных клинических исследований (РКИ). В обзор включены сравнительные исследования эффективности ингибиторов ДПП-4 (глиптинов) и плацебо, а также комбинации ингибиторов ДПП-4 с метформином и метформина в виде монотерапии у пациентов с СД 2 типа. Конечной точкой эффективности выбран процент достигших целевого уровня HbA1c. Размер эффекта представлен в виде логарифмической шкалы отношения шансов (ОШ). Рассматриваемые препараты ранжированы исходя из значений площади под кумулятивной кривой распределения (surface under the cumulative ranking curve, SUCRA).

**Результаты.** Статистическому анализу подверглись данные 38 РКИ ситаглиптина, вилдаглиптина, саксаглиптина, линаглиптина, алоглиптина, гозоглиптина, эвоглиптина. Установлено статистически значимое преимущество алоглиптина в виде монотерапии (ОШ по сравнению с плацебо – 5,77), а также в виде комбинации с метформином как в общей популяции (ОШ по сравнению с метформином – 7,45), так и в популяции наивных и не наивных пациентов с СД 2 типа (ОШ по сравнению с метформином – 2,84 и 12,61 соответственно). При расчете SUCRA наиболее высокий рейтинг среди ингибиторов ДПП-4 также получен для алоглиптина во всех подгруппах.

**Заключение.** Алоглиптин превосходит другие ингибиторы ДПП-4 в виде монотерапии, а также в виде комбинированной терапии с метформином в отношении достижения целевого HbA1c как в общей популяции, так и в популяции наивных и не наивных больных СД 2 типа.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, ингибиторы дипептидилпептидазы 4, алоглиптин, целевой уровень гликированного гемоглобина

## Введение

Темпы распространения сахарного диабета (СД) 2 типа вызывают беспокойство медицинского сообщества. По состоянию на 2024 г., в Российской Федерации количество лиц с установленным диагнозом СД 2 типа превысило 4,8 млн, что составляет более 3200 больных на 100 тыс. населения [1]. Наибольшее число случаев приходилось на возрастную группу от 65 до 69 лет [2].

Известно, что при СД 2 типа развивается комплекс осложнений, обусловленных поражением микро- и макрососудов [3]. В настоящее время доказана

связь нарушения углеводного обмена с развитием ожирения, артериальной гипертензии, дислипидемии [4]. Длительное течение СД 2 типа ассоциировано с повышенным риском развития ишемической болезни сердца. Так, при длительности СД 2 типа до пяти лет ишемическая болезнь сердца отмечалась у 5,80% больных, более 15 лет – у 29,45% [5]. Согласно данным экспертов Американской кардиологической ассоциации, к наиболее частым сердечно-сосудистым осложнениям диабета относятся сердечная недостаточность, нефатальный острый инфаркт миокарда и ишемический инсульт [6].



Исходя из сказанного выше, лечение СД 2 типа должно быть максимально эффективным. Для оценки эффективности применяются разные показатели, в первую очередь уровень гликированного гемоглобина (HbA1c). Согласно современным рекомендациям, для большинства пациентов целевым считается уровень HbA1c менее 7%, достигаемый без выраженной гипогликемии, что позволяет снизить риск развития и прогрессирования микрососудистых осложнений [7]. Однако данные реальной клинической практики свидетельствуют о том, что только у 50% пациентов удается достичь уровня HbA1c менее 7% [2]. Поэтому сохраняет актуальность проблема подбора режима сахароснижающей терапии, способствующего раннему достижению гликемического контроля и длительному удержанию HbA1c в целевых значениях, а также обеспечивающего высокую степень безопасности в отношении гипогликемии.

Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4), или глиптины, оказывают инкретиннаправленное воздействие. Их сахароснижающий потенциал связан с избирательным ингибированием ДПП-4, расщепляющей глюкагоноподобный пептид 1 и глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид [8]. Для этой группы препаратов характерно сбалансированное снижение глюкозы в крови и протективное влияние на  $\beta$ -клетки поджелудочной железы [9]. Ингибиторы ДПП-4 обладают благоприятным профилем безопасности. Так, они отличаются низким риском развития гипогликемии и нейтральным влиянием на массу тела. Препараты данной группы могут назначаться при снижении функции почек [10].

Эффективность ингибиторов ДПП-4 не зависит от возраста больных. Их применение довольно хорошо изучено у лиц пожилого возраста [10].

В современных клинических рекомендациях и алгоритмах ведения пациентов с СД 2 типа указывается на целесообразность применения ингибиторов ДПП-4 при невозможности приема метформина и в комбинации с метформином как в качестве стартовой терапии, так и в качестве терапии второй линии. При этом назначение комбинации метформина и ингибитора ДПП-4 на старте лечения имеет преимущества в отношении сохранения инсулинсекреторной функции поджелудочной железы [9, 11].

На данный момент времени группа ингибиторов ДПП-4 представлена ситаглиптином, вилдаглиптином, саксаглиптином, линаглиптином, алоглиптином, гозоглиптином и эвоглиптином. Несмотря на то что данные препараты обладают сопоставимыми профилями эффективности и безопасности, между ними имеются некоторые различия, в том числе в достижении компенсации углеводного обмена.

Поскольку прямым сравнением ингибиторов ДПП-4 между собой практически не проводилось, целью нашего исследования стала оценка эффективности компенсации углеводного обмена с использованием ингибиторов ДПП-4 в виде моно- или комбиниро-

ванной терапии с метформином у пациентов с СД 2 типа.

## Материал и методы

Проведен систематический обзор рандомизированных клинических исследований (РКИ) и синтез его результатов на основе сетевого метаанализа.

Систематический обзор соответствовал требованиям Кокрейновского руководства по систематическим обзорам вмешательств для рандомизированных исследований [12].

Стратегия поиска в формате PICO включала следующие ключевые параметры:

- ✓ популяция: пациенты с СД 2 типа;
- ✓ вмешательство: ингибитор ДПП-4 в виде монотерапии, комбинация ингибитора ДПП-4 и метформина;
- ✓ контроль: плацебо, метформин;
- ✓ параметры результата: доля пациентов, достигших целевого уровня HbA1c (< 7%) к концу исследования.

Поиск публикаций осуществлялся за период до 15 июня 2023 г. в базах данных PubMed с использованием фильтров «randomized clinical trial», «humans» и поисковых слов «diabetes», «alogliptin», «vildagliptin», «sitagliptin», «linagliptin», «saxagliptin», «gosogliptin», «placebo», «metformin» и Google Scholar с использованием поисковых слов в разных комбинациях «diabetes», «alogliptin», «vildagliptin», «sitagliptin», «linagliptin», «saxagliptin», «gosogliptin», «placebo», «диабет», «исследование», «алоглиптин», «вилдаглиптин», «ситаглиптин», «линаглиптин», «саксаглиптин», «гозоглиптин», «плацебо», «метформин».

Изучены названия и полные тексты записей электронного поиска, после чего были исключены записи, не соответствующие критериям анализа.

Отдельно собиралась информация о наивных и не наивных пациентах. Первые не получали медикаментозную терапию СД до начала участия в исследовании.

Методологическое качество найденных публикаций анализировали с помощью Кокрановского инструмента оценки риска систематической ошибки для рандомизированных исследований (версия 2) [13]. Визуализация данных проведена с помощью приложения ROAVIS [14]. Для каждого отобранного исследования риск систематической ошибки по каждому домену

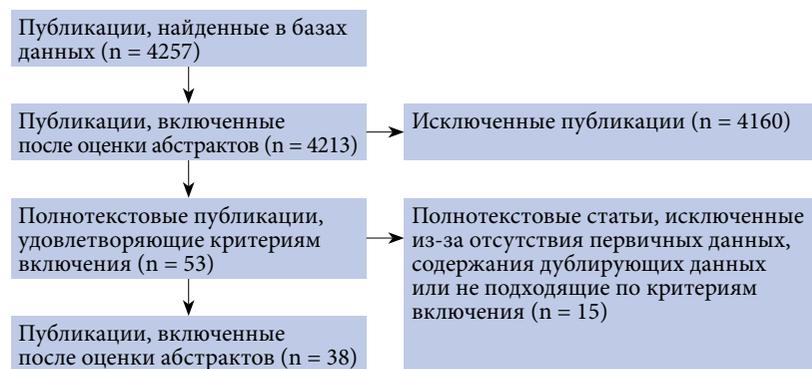


Рис. 1. Схема результатов поиска публикаций для анализа

Таблица 1. Основные характеристики исследований, включенных в анализ

Автор, год	Наивность пациентов	Возраст, лет	Количество мужчин, %	Время наблюдения, нед.	Исходный уровень HbA1c, %	Исходный уровень глюкозы натощак
Y. Seino, 2011	Н/а	58,90 (10,18) <sup>1</sup>	71,9	12	7,93 (0,91) <sup>1</sup>	Н/и
N. Inagaki, 2015	Н/а	Н/и	Н/и	24	Н/и	Н/и
C. Pan, 2016	Н/а	Н/и	Н/и	16	Н/и	Н/и
C. Pan, 2016	Не наивные	Н/и	Н/и	16	Н/и	Н/и
W.A. Scherbaum, 2008	Н/а	63	Н/и	52	6,7	7,1 ммоль/л
F.X. Pi-Sunyer, 2007	Н/а	51	Н/и	24	8,4	10,6 ммоль/л
W.D. Strain, 2013	Н/а	74,8	Н/и	24	Н/и	Н/и
V. Mohan, 2009	Н/а	Н/и	Н/и	18	8,7	10,5 ммоль/л
K. Nonaka, 2008	Н/а	55,3 (8,3) <sup>1</sup>	63	12	7,6 (0,9) <sup>1</sup>	163,5 мг/дл
N. Barzilai, 2011	Н/а	72	Н/и	24	7,8	173 мг/дл
A.H. Barnett, 2012	Н/а	56,5 (10,3) <sup>1</sup>	38,8	18	8,1 (0,9) <sup>1</sup>	10,1 (2,5) ммоль/л <sup>1</sup>
S. Del Prato, 2011	Н/а	55,7 (10,2) <sup>1</sup>	48,3	24	Н/и	Н/и
Y. Chen, 2015	Н/а	Н/и	Н/и	24	Н/и	Н/и
R. Kawamori, 2012	Н/а	60,0 (9,7) <sup>1</sup>	Н/и	12	Н/и	8,01 (0,68) ммоль/л <sup>1</sup>
J. Rosenstock, 2008	Н/а	Н/и	Н/и	12	Н/и	168,90 (50,39) мг/дл
C.H. Jung, 2015	Н/а	53	59	12	7,6	8,28 ммоль/л
J. Park, 2017	Н/а	Н/и	Н/и	24	7,2	Н/и
J. Rosenstock, 2011	Н/а	56,5	Н/и	12	8,2	Н/и
R.E. Pratley, 2014	Наивные	53,50 (10,33) <sup>1</sup>	47,7	26	7,5–10,0	Н/и
M.A. Nauck, 2008	Не наивные	Н/и	Н/и	26	Н/и	Н/и
E. Bosi, 2009	Наивные	52,8 (19,0–78,0)	Н/и	24	8,7	10,4 ммоль/л
C. Pan, 2012	Не наивные	54,1	Н/и	24	8,05	8,76 ммоль/л
M. Goodman, 2009	Не наивные	Н/и	Н/и	24	Н/и	Н/и
L.-N. Ji, 2016	Не наивные	56,5 (10,7) <sup>1</sup>	53,6	24	7,2 (0,9) <sup>1</sup>	7,6 (1,9) ммоль/л <sup>1</sup>
M. Odawara, 2014	Не наивные	58,10 (9,47) <sup>1</sup>	66,2	12	8,0 (0,9) <sup>1</sup>	9,20 (2,12) ммоль/л <sup>1</sup>
D. Williams-Herman, 2010	Не наивные	Н/и	Н/и	104	Н/и	Н/и
W. Yang, 2012	Не наивные	Н/и	Н/и	24	8,5 (6,2–11,4)	9,6 (2,2) ммоль/л <sup>1</sup>
I. Raz, 2008	Не наивные	Н/и	Н/и	30	9,2 (8,0–11,0)	11,1 ммоль/л
J.P. Frias, 2019	Не наивные	55,5	40	20	8,7	Н/и
E. Ferrannini, 2013	Не наивные	Н/и	Н/и	78	Н/и	Н/и
Y. Mu, 2017	Не наивные	51,3 (10,0) <sup>1</sup>	59,9	24	8,7 (1,0) <sup>1</sup>	169,0 (39,5) г/дл <sup>1</sup>
W. Wang, 2016	Не наивные	Н/и	Н/и	24	8,0 (0,8) <sup>1</sup>	Н/и
T. Haak, 2013	Не наивные	55,8	54,8	52	Н/и	Н/и
L. Ji, 2015	Не наивные	53,0 (10,7) <sup>1</sup>	Н/и	14	8,0 (0,9) <sup>1</sup>	Н/и
M. Jadzinsky, 2009	Не наивные	Н/и	Н/и	24	Н/и	Н/и
A. Pfützner, 2011	Наивные	Н/и	Н/и	76	Н/и	Н/и
V. Fonseca, 2012	Не наивные	Н/и	Н/и	18	Н/и	Н/и
M.P. Hermans, 2012	Не наивные	58,7 (10,6) <sup>1</sup>	57,3	24	7,8 (0,8) <sup>1</sup>	9,38 (2,49) ммоль/л <sup>1</sup>
S.G. Terra, 2011	Не наивные	Н/и	Н/и	12	Н/и	Н/и

Примечание: 1 – стандартное отклонение; Н/а – не анализировалось; Н/и – нет информации.



Основная группа			Контрольная группа		
препарат и доза, мг	количество участников с целевым уровнем HbA1c после лечения	количество участников	препарат и доза, мг	количество участников с целевым уровнем HbA1c после лечения	количество участников
Алоглиптин 25	35	80	Плацебо	6	75
Алоглиптин 25	33	92	Плацебо	2	50
Алоглиптин 25	53	83	Плацебо	26	85
Алоглиптин 25	55	99	Плацебо	25	98
Метформин					
Вилдаглиптин 50	70	156	Плацебо	32	150
Вилдаглиптин 100	31	79	Плацебо	12	88
Вилдаглиптин 100	72	137	Плацебо	37	137
Ситаглиптин 100	70	339	Плацебо	9	169
Ситаглиптин 100	44	75	Плацебо	11	75
Ситаглиптин 100	35	101	Плацебо	14	91
Линаглиптин 5	42	151	Плацебо	11	76
Линаглиптин 5	84	333	Плацебо	19	163
Линаглиптин 5	89	196	Плацебо	24	94
Линаглиптин 5	42	159	Плацебо	8	80
Саксаглиптин 5	16	34	Плацебо	13	63
Эвоглиптин 5	27	43	Плацебо	17	34
Эвоглиптин 5	27	80	Плацебо	12	80
Гозоглиптин 20	53	95	Плацебо	13	54
Алоглиптин 25	68	114	Метформин 2000	38	111
Метформин 2000					
Алоглиптин 25	92	207	Метформин	20	104
Метформин					
Вилдаглиптин 100	186	285	Метформин 2000	124	285
Метформин 2000					
Вилдаглиптин 100	78	146	Метформин	50	144
Метформин					
Вилдаглиптин 100	82	125	Метформин	38	122
Метформин					
Вилдаглиптин 100	1323	2501	Метформин 2000	214	484
Метформин 2000					
Вилдаглиптин 100	44	69	Метформин 250–500	11	70
Метформин 250–500					
Ситаглиптин 100	63	105	Метформин 2000	39	87
Метформин 2000					
Ситаглиптин 100	60	191	Метформин 1000–1700	16	194
Метформин 1000–1700					
Ситаглиптин 100	21	96	Метформин 1500	3	92
Метформин 1500					
Ситаглиптин 100	151	229	Метформин 2000	87	229
Метформин 2000					
Ситаглиптин	21	56	Метформин	15	56
Метформин					
Линаглиптин 5	109	141	Метформин 2000	92	133
Метформин 2000					
Линаглиптин 5	71	191	Метформин	9	88
Метформин					
Линаглиптин 5	67	111	Метформин 1000	37	105
Метформин 1000					
Линаглиптин 5	195	344	Метформин 1000	194	345
Метформин 1000					
Саксаглиптин 5	193	320	Метформин 500	100	243
Метформин 500					
Саксаглиптин 5	157	307	Метформин 500	109	314
Метформин 500					
Саксаглиптин	51	137	Метформин XR	37	142
Метформин XR					
Саксаглиптин 5	64	146	Метформин 1000–2500	48	137
Метформин					
Гозоглиптин 20	22	63	Метформин	23	65
Метформин					

Автор, год	D1	D2	D3	D4	D5	Общий риск
Y. Seino, 2011	+	+	+	+	+	+
N. Inagaki, 2015	+	+	+	+	+	+
C. Pan, 2016	+	+	+	+	+	+
W.A. Scherbaum, 2008	+	+	+	+	+	+
F.X. Pi-Sunyer, 2007	+	+	+	+	+	+
W.D. Strain, 2013	+	+	+	+	+	+
V. Mohan, 2009	+	+	+	+	+	+
K. Nonaka, 2008	+	+	+	+	+	+
N. Barzilai, 2011	+	+	+	+	+	+
A.H. Barnett, 2012	+	+	+	+	+	+
S. Del Prato, 2011	+	+	+	+	+	+
Y. Chen, 2015	+	+	+	+	+	+
R. Kawamori, 2012	+	+	+	+	+	+
J. Rosenstock, 2008	+	+	+	+	-	-
C.H. Jung, 2015	+	+	+	+	-	-
J. Park, 2017	+	+	+	+	+	+
J. Rosenstock, 2011	+	+	+	+	+	+
R.E. Pratley, 2014	+	+	+	+	+	+
M.A. Nauck, 2008	+	+	+	+	+	+
E. Bosi, 2009	+	+	+	+	+	+
C. Pan, 2012	+	+	+	+	+	+
M. Goodman, 2009	+	+	+	+	+	+
L.-N. Ji, 2016	+	-	+	+	+	-
M. Odawara, 2014	+	+	+	+	+	+
D. Williams-Herman, 2010	+	+	+	+	+	+
W. Yang, 2012	+	+	+	+	+	+
I. Raz, 2008	+	+	+	+	+	+
J.P. Frias, 2019	+	+	+	+	+	+
E. Ferrannini, 2013	+	-	+	+	+	-
Y. Mu, 2017	+	+	+	+	+	+
W. Wang, 2016	+	+	+	+	+	+
T. Haak, 2013	+	+	+	+	+	+
L. Ji, 2015	+	+	+	+	+	+
M. Jadzinsky, 2009	+	+	+	+	+	+
A. Pfützner, 2011	+	+	+	+	+	+
V. Fonseca, 2012	+	+	+	+	+	+
M.P. Hermans, 2012	+	+	+	+	+	+
S.G. Terra, 2011	+	+	+	+	-	-

Примечание: D1 – предвзятость, возникающая в результате процесса рандомизации; D2 – предвзятость из-за отклонений от запланированных вмешательств; D3 – предвзятость из-за отсутствия данных о результатах; D4 – предвзятость при измерении результата; D5 – предвзятость при выборе сообщаемого результата; «-» – некоторые проблемы; «+» – низкий риск.

Рис. 2. Оценка риска систематической ошибки включенных в анализ исследований

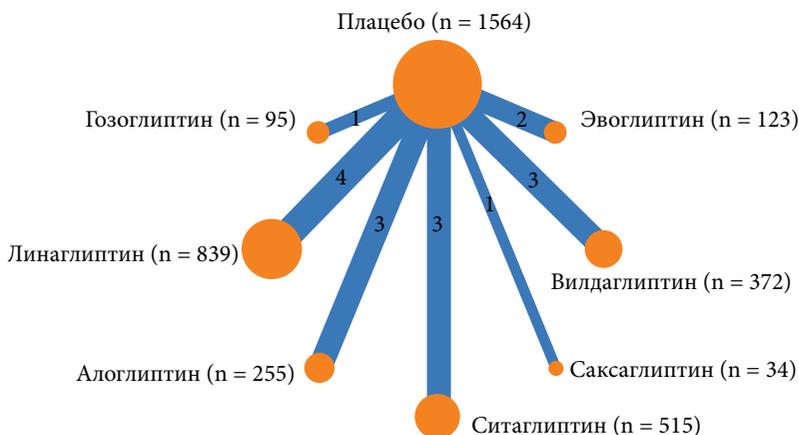


Рис. 3. Сетевая структура анализа доли пациентов с целевым уровнем HbA1c после монотерапии глиптинами

в отдельности и доменам в совокупности был оценен как низкий, высокий или как некоторые проблемы. При проведении сетевого анализа допускалась транзитивность. Допущение транзитивности означает, что группы, имеющиеся в одних рандомизированных клинических исследованиях, используемых для построения сети доказательств, и отсутствующие в других, могли бы в них быть, а их отсутствие является случайным. Степень гетерогенности оценивалась визуально при построении графиков forest plots. Проводилась также количественная оценка с расчетом индекса I<sup>2</sup> и Кокрановской Q-статистики. Для значений I<sup>2</sup> применена следующая интерпретация неоднородности: 0–25% – нет гетерогенности, 25–50% – гетерогенность низкая, 50–75% – умеренная, более 75% – высокая [12]. Статистический анализ выполнен с помощью языка программирования R 4.2.2 с использованием специализированного пакета netmeta. Применялась модель случайных эффектов, обеспечивающая по сравнению с моделью фиксированных эффектов более консервативную оценку разнородных результатов исследований. В настоящем анализе график доверительных интервалов forest plots для оценки размера эффекта в исследованиях представлен на логарифмической шкале отношения шансов (ОШ). Нейтральное значение для сравнения видов лечения признано равным единице. Расположение 95%-ного доверительного интервала (ДИ) слева или справа от нейтрального значения, не включая последний, на уровне 0,05 указывало на статистическую значимость в пользу первого или второго препарата соответственно. Для определения эффективности препаратов рассчитывалась площадь под кумулятивной ранжирующей кривой (surface under the cumulative ranking curve, SUCRA). Увеличение SUCRA свидетельствовало о возрастании вероятности у препарата стать лучшим в классе, то есть оказаться эффективнее других.

## Результаты

При первоначальном поиске найдено 4257 публикаций. На основании названия и описания исследований для изучения полного текста отобраны 53. После полнотекстового просмотра 38 публикаций, удовлетворяющих критериям включения, рассмотрены на предмет включения в обзор, остальные исключены в связи с отсутствием необходимых данных для проведения статистического анализа (рис. 1). Суммарно анализ включал результаты 38 РКИ с количеством участников 13 431. Исследования были опубликованы на русском и английском языках в период с 2006 по 2019 г. Основные характеристики исследований представлены в табл. 1 [15–52]. При оценке риска большинство включенных исследований были расценены как имеющие низкий риск систематической ошибки, несколько исследований – как имеющие некоторые проблемы (в основном из-за отсутствия описания запланированных конечных точек и ссылки на протокол исследования). Результаты оценки риска систематической ошибки представлены на рис. 2 [15–52].

**Сравниваемая терапия**      **ОШ (95% ДИ)**

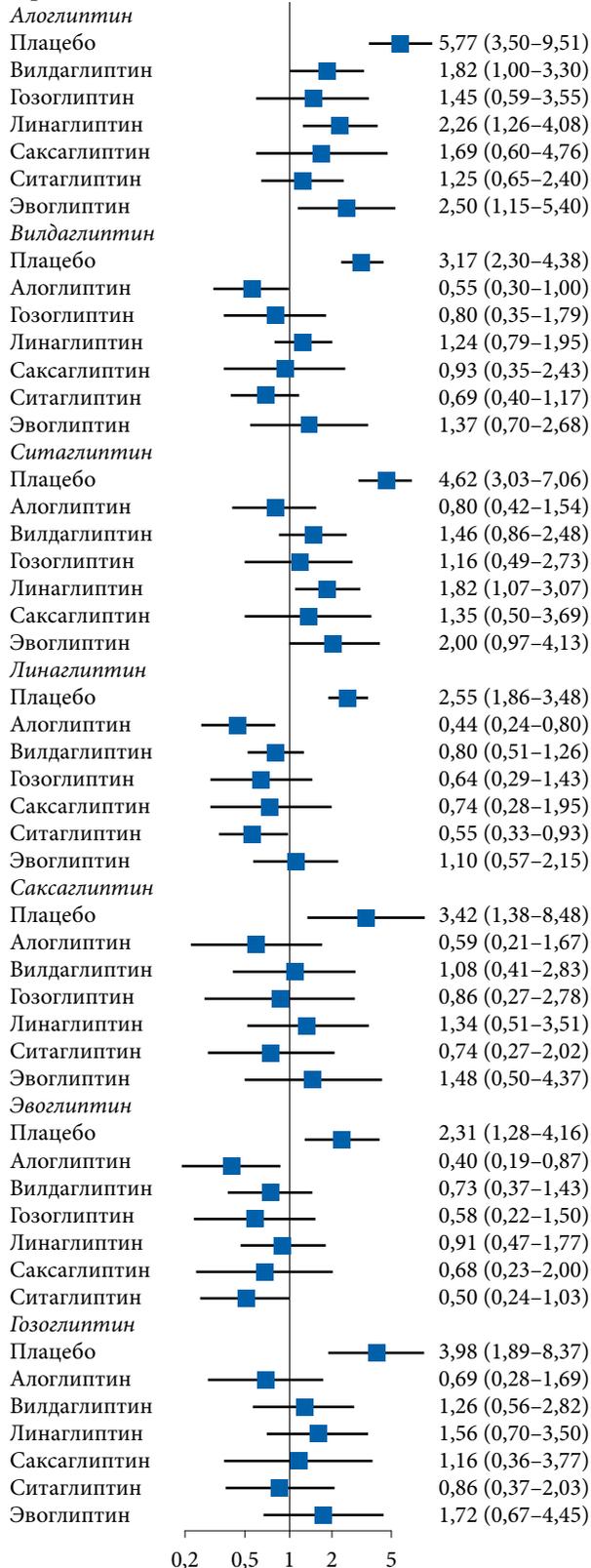


Рис. 4. Forest plots сравнения доли пациентов с целевым уровнем HbA1c после монотерапии глиптинами

Таблица 2. Результат расчета SUCRA в отношении доли пациентов с целевым уровнем HbA1c после монотерапии глиптинами

Группа	SUCRA
Алоглиптин	0,90
Ситаглиптин	0,79
Гозоглиптин	0,66
Саксаглиптин	0,55
Вилдаглиптин	0,50
Линаглиптин	0,32
Эвоглиптин	0,28
Плацебо	0

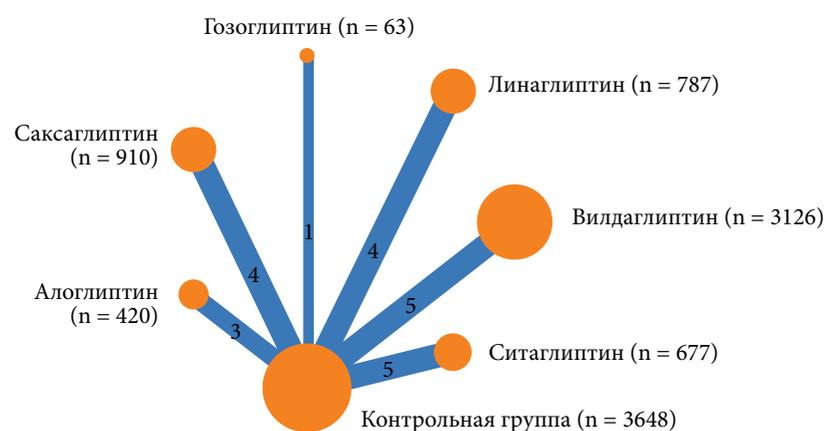


Рис. 5. Сетевая структура анализа доли пациентов с целевым уровнем HbA1c после лечения комбинацией глиптинов и метформина

**Доля пациентов с целевым уровнем HbA1c после монотерапии глиптинами**

В анализ вошли результаты 17 исследований, содержащих сведения об эффективности алоглиптина, ситаглиптина, гозоглиптина, саксаглиптина, вилдаглиптина, линаглиптина и эвоглиптина по сравнению с эффективностью плацебо. Сетевая структура анализа представлена на рис. 3.

При проведении сетевого анализа с использованием модели случайных эффектов для алоглиптина получен самый высокий показатель в отношении доли пациентов с целевым уровнем HbA1c после лечения (ОШ по сравнению с плацебо – 5,77 (95% ДИ 3,50–9,51) ( $p = 0$ ) (рис. 4). При расчете SUCRA наиболее высокий рейтинг также был у алоглиптина – 0,90 (табл. 2). Гетерогенность данных отсутствует ( $I^2 = 0\%$ ), публикационное смещение не выявлено.

**Доля пациентов с целевым уровнем HbA1c после лечения комбинацией глиптинов и метформина**

Для анализа отобраны 22 исследования, в которых содержались сведения об эффективности комбинации метформина и алоглиптина, ситаглиптина, гозоглиптина, саксаглиптина, вилдаглиптина, линаглиптина по сравнению с эффективностью метформина (контрольная группа). Сетевая структура анализа представлена на рис. 5.

При проведении сетевого анализа с использованием модели случайных эффектов на фоне применения

комбинации алоглиптина с метформином доля пациентов, достигших целевого уровня HbA1c после лечения, оказалась наиболее высокой (ОШ по сравнению с метформином – 7,45 (95% ДИ 3,51–15,80) ( $p = 0$ ) (рис. 6). После расчета SUCRA наиболее высокий рейтинг также получен для данной комбинации – 0,99 (табл. 3). Гетерогенность данных расценена как высокая и значимая ( $I^2 = 86\%$ ), выявлено возможное публикационное смещение.

Доля достигших целевого уровня HbA1c после лечения комбинацией глиптинов и метформина в популяции наивных пациентов

Проанализированы три исследования, в которых были сведения об эффективности комбинации метформина и алоглиптина, саксаглиптина, вилдаглип-

тина по сравнению с эффективностью метформина (контрольная группа) у наивных пациентов. Сетевая структура представлена на рис. 7.

Согласно результатам сетевого анализа с использованием модели случайных эффектов, для комбинации алоглиптина с метформином получено самое высокое значение доли пациентов с целевым уровнем HbA1c после лечения (ОШ по сравнению с метформином – 2,84 (95% ДИ 1,65–4,88) ( $p < 0,05$ ) (рис. 8). При расчете SUCRA наиболее высокий рейтинг также продемонстрировала данная комбинация – 0,85 (табл. 4). Оценка гетерогенности не проводилась из-за недостаточного количества исследований.

Доля достигших целевого уровня HbA1c после лечения комбинацией глиптинов и метформина в популяции не наивных пациентов

В анализ включены 19 исследований, содержащих сведения об эффективности комбинации метформина и алоглиптина, саксаглиптина, вилдаглиптина, гозоглиптина, линаглиптина и монотерапии метформином у не наивных пациентов. Сетевая структура представлена на рис. 9.

Согласно сетевому анализу с использованием модели случайных эффектов, комбинация алоглиптина с метформином обладала самым высоким показателем в отношении достигших целевого уровня HbA1c после лечения (ОШ по сравнению с метформином – 12,61 (95% ДИ 4,57–34,82) ( $p = 0$ ) (рис. 10).

Согласно результатам расчета SUCRA, наиболее высокий рейтинг также имел место у комбинации алоглиптина и метформина – 0,99 (табл. 5). Гетерогенность данных оценена как высокая и статистически значимая ( $I^2 = 86\%$ ), выявлено возможное публикационное смещение.

### Обсуждение

На момент сбора данных для проведения сетевого анализа нами не было найдено ни одной публикации по сетевому анализу эффективности ингибиторов ДПП-4 в отношении достижения целевого уровня HbA1c у наивных и не наивных пациентов.

Целью данного систематического обзора стала оценка эффективности ингибиторов ДПП-4 в виде моно- и комбинированной терапии с метформином в достижении целевого уровня HbA1c, в том числе в подгруппах наивных и не наивных пациентов. Наивными считались пациенты, не получавшие сахароснижающей терапии до начала приема ингибиторов ДПП-4.

Установлено, что алоглиптин в виде монотерапии превосходил другие ингибиторы ДПП-4 в отношении частоты случаев снижения HbA1c до рекомендованного уровня. Аналогичные результаты получены при сравнении комбинаций разных ингибиторов ДПП-4 с метформином. В частности, отмечено преимущество комбинации метформина с алоглиптином. При анализе по подгруппам наивных и не наивных пациентов наибольшая частота достижения целевого уровня HbA1c также зафиксирована у комбинации алоглиптина и метформина.

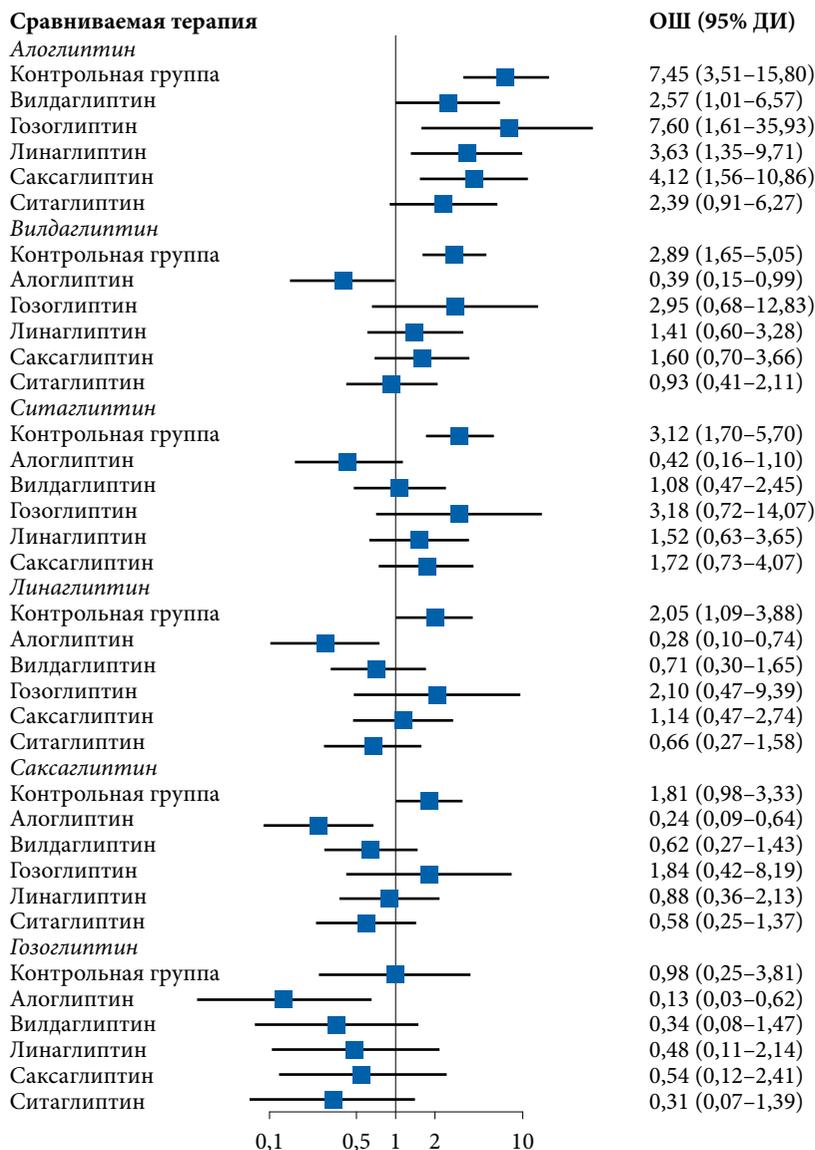


Рис. 6. Forest plots сравнения доли пациентов с целевым уровнем HbA1c после лечения комбинацией глиптинов и метформина



Таблица 3. Результат расчета SUCRA в отношении доли пациентов с целевым уровнем HbA1c после лечения комбинацией глиптинов и метформина

Группа	SUCRA
Алоглиптин	0,99
Ситаглиптин	0,72
Вилдаглиптин	0,67
Саксаглиптин	0,48
Линаглиптин	0,39
Гозоглиптин	0,17
Контрольная группа	0,09

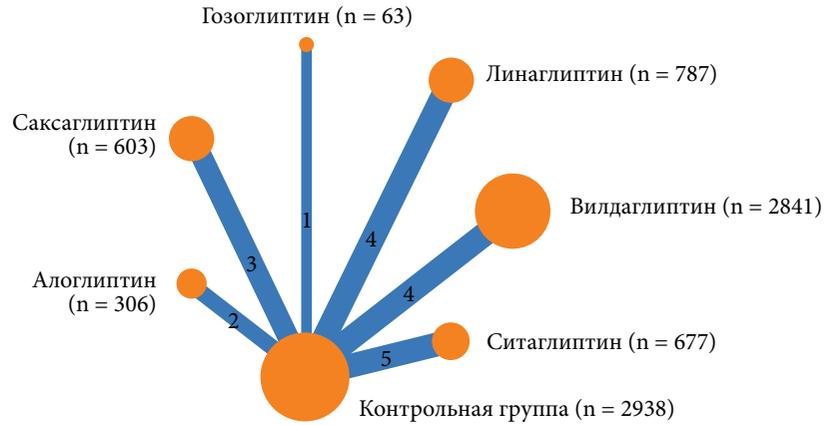


Рис. 9. Сетевая структура анализа достигших целевого уровня HbA1c после лечения комбинацией глиптинов и метформина среди не наивных пациентов

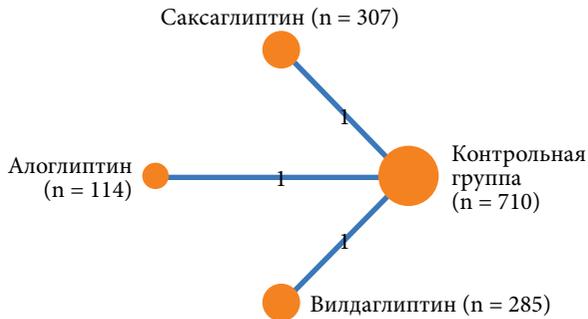


Рис. 7. Сетевая структура анализа доли достигших целевого уровня HbA1c после лечения комбинацией глиптинов и метформина среди наивных пациентов

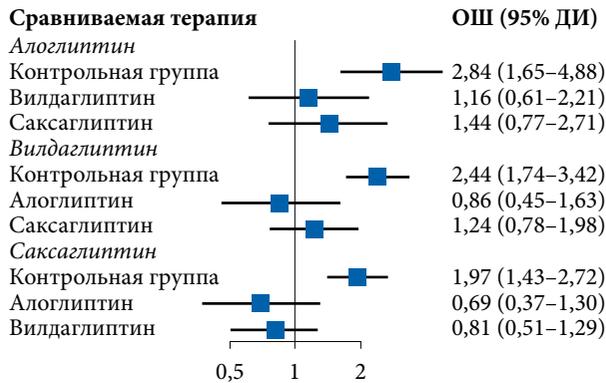


Рис. 8. Forest plots сравнения достигших целевого уровня HbA1c после лечения комбинацией глиптинов и метформина среди наивных пациентов

Таблица 4. Результат расчета SUCRA в отношении доли достигших целевого уровня HbA1c после лечения комбинацией глиптинов и метформина среди наивных пациентов

Группа	SUCRA
Алоглиптин	0,85
Вилдаглиптин	0,71
Саксаглиптин	0,44
Контрольная группа	0

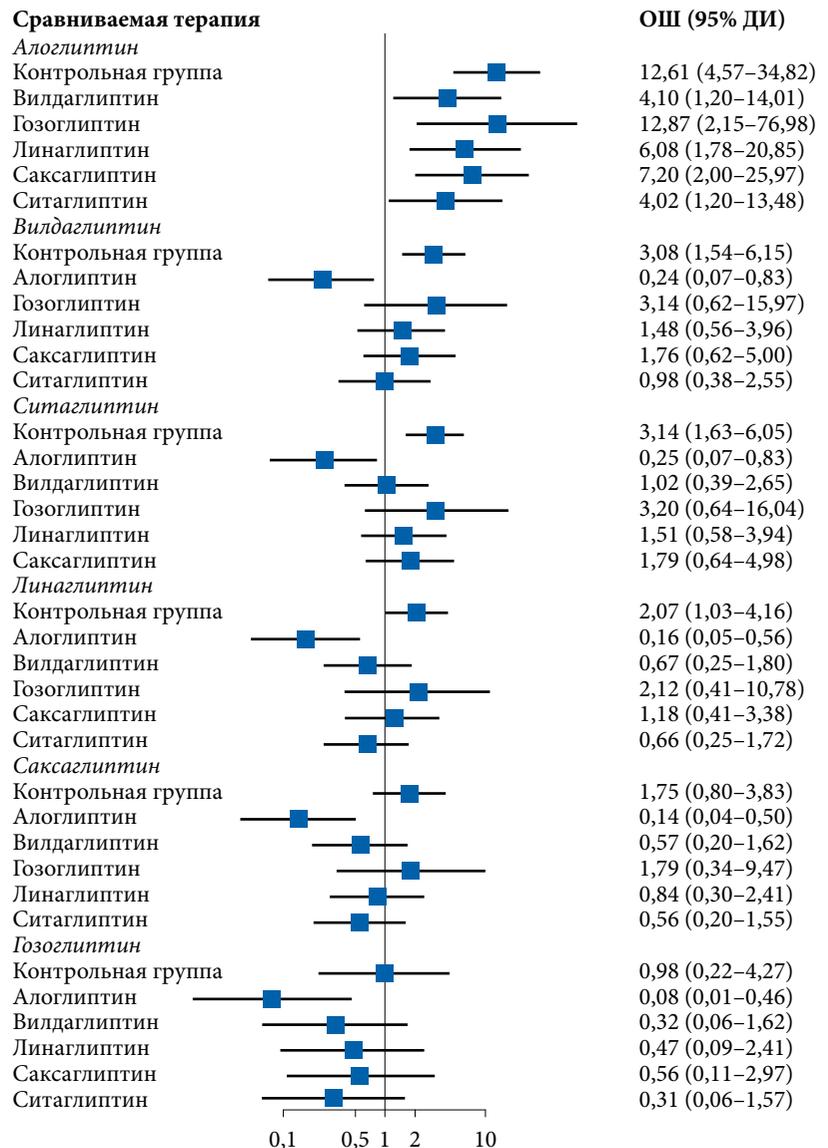


Рис. 10. Forest plots сравнения доли достигших целевого уровня HbA1c после лечения комбинацией глиптинов и метформина среди не наивных пациентов

**Таблица 5. Результат расчета SUCRA в отношении доли достигших целевого уровня HbA1c после лечения комбинацией глиптинов и метформина среди не наивных пациентов**

Группа	SUCRA
Алоглиптин	0,99
Ситаглиптин	0,69
Саксаглиптин	0,67
Вилдаглиптин	0,48
Линаглиптин	0,38
Гозоглиптин	0,18
Контрольная группа	0,10

Результаты метаанализа, проведенного D. Wu и соавт. в 2013 г., свидетельствуют о преимуществе начала терапии с комбинации ингибиторов ДПП-4 с метформином по сравнению с монотерапией метформином в отношении снижения уровня HbA1c [53]. Однако в данной работе не оценивалась эффективность каждого ингибитора ДПП-4 в отдельности.

Сетевой анализ эффективности сахароснижающих препаратов, проведенный E.S. Mearns и соавт. в 2015 г., продемонстрировал преимущество монотерапии алоглиптином над монотерапией саксаглиптином, но меньшую эффективность по сравнению с монотерапией ситаглиптином и вилдаглиптином [54]. Необходимо отметить, что в данной работе оценивалась только величина снижения HbA1c. Согласно нашим данным, алоглиптин превосходил ситаглиптин и вилдаглиптин в достижении целевых значений HbA1c.

## Литература

1. Диарегистр // <https://sd.diaregistry.ru/content/o-proekte.html#content> (дата доступа – 17.03.2024).
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. Сахарный диабет. 2021; 24 (3): 204–221.
3. Стародубова А.В., Вараева Ю.Р., Черний А.В. и др. Возможности медикаментозной коррекции нарушений липидного обмена у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Лечебное дело. 2019; 2: 48–55.
4. Emdin C.A., Anderson S.G., Woodward M., Rahimi K. Usual blood pressure and risk of new-onset diabetes: evidence from 4.1 million adults and a meta-analysis of prospective studies. J. Am. Coll. Cardiol. 2015; 66 (14): 1552–1562.
5. Бельчикова Л.Н. Динамика распространенности ишемической болезни сердца у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в Тюменской области за 5-летний период. Материалы конгресса «Сахарный диабет и ожирение – неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века», 2022. С. 35–35.
6. Tsoo C.W., Aday A.W., Almarzooq Z.I., et al. Heart disease and stroke statistics – 2023 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2023; 147 (8): e93–e621.
7. ElSayed N.A., Aleppo G., Aroda V.R., et al. 6. Glycemic Targets: Standards of Care in Diabetes – 2023. Diabetes Care. 2023; 46 (Suppl. 1): S97–S110.
8. Scheen A.J. A review of gliptins in 2011. Expert Opin. Pharmacother. 2012; 13 (1): 81–99.
9. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические рекомендации // [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/290\\_2?ysclid=ltvahs527y734739733](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/290_2?ysclid=ltvahs527y734739733) (дата доступа – 17.03.2024).
10. Gallwitz B. Clinical use of DPP-4 inhibitors. Front. Endocrinol. (Lausanne). 2019; 10: 389.
11. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск. Сахарный диабет. 2023; 26 (2S): 1–157.
12. Higgins J., Thomas J. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions // <https://training.cochrane.org/handbook/current> (дата доступа – 17.03.2024).
13. RoB 2: A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials | Cochrane Bias // <https://methods.cochrane.org/bias/resources/rob-2-revised-cochrane-risk-bias-tool-randomized-trials> (дата доступа – 05.03.2024).

Полученные нами данные аналогичны результатам метаанализа по сравнению эффективности ингибиторов ДПП-4 и плацебо в достижении целевого уровня HbA1c, проведенного К. Esposito и соавт. в 2011 г. [55]. Ученые отметили преимущество алоглиптина над вилдаглиптином, ситаглиптином и саксаглиптином. Другие глиптины в анализ не включались. Необходимо подчеркнуть, что исследования ограничивались 2010 г.

Метаанализ Р. Craddy и соавт. 2014 г. [56] включал те же конечные точки, что и наше исследование. Оценка результатов РКИ позволила выявить, что ОШ достижения целевого уровня HbA1c выше на фоне монотерапии алоглиптином и комбинации алоглиптина с метформином по сравнению с монотерапией линаглиптином, саксаглиптином, ситаглиптином и вилдаглиптином и их комбинацией с метформином. Однако исследователи использовали данные сравнения с разными контрольными сахароснижающими препаратами.

## Заключение

Анализ результатов РКИ, включенных в систематический обзор, показал преимущество использования алоглиптина в виде монотерапии, а также в виде комбинации с метформином в отношении достижения целевого HbA1c как в общей популяции, так и в популяции наивных и не наивных пациентов с ДД 2 типа. 🌐

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# ВИПИДИЯ® ВИПДОМЕТ®

Длительный контроль СД2 с доказанным снижением СС-риска<sup>1-3</sup>



Снижение  
нефатального ИМ\*

**-14%<sup>1</sup>**

Снижение  
MACE<sup>\*,\*\*</sup>

**-19%<sup>1</sup>**

Снижение  
СС-смертности

**-39%<sup>1</sup>**

\* По результатам проведенного субанализа исследования EXAMINE<sup>2</sup> в подгруппе пациентов с СКФ  $\geq 60$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, ИМ - инфаркт миокарда.

\*\* Конечная точка MACE – большие нежелательные (неблагоприятные) сердечно-сосудистые события. Комбинированная конечная точка времени до развития всех случаев сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда без смертельного исхода и инсульта без смертельного исхода.

1. Ferreira, J.P., Mehta, C., Sharma, A. et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes: a renal function stratified analysis of the EXAMINE trial. BMC Med 18, 165 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01616-8>. 2. Пациенты с СКФ  $\geq 60$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. 3. Del Prato S et al. Diabetes Obes Metab. 2014 Dec;16(12):1239-46. doi: 10.1111/dom.12377.

Випидия (алоглиптин)

Випдомет (алоглиптин+метформин)



АО «Нижфарм», 603105, РФ, г. Нижний Новгород, ул. Салганская, 7.  
Тел. : +7 (831) 278-80-88, +7 (800) 250-50-00. Факс: +7 (831) 430-72-13.  
[www.nizhpharm.ru](http://www.nizhpharm.ru)

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

Реклама



Для просмотра инструкции по применению отсканируйте QR-код  
Дата выпуска: апрель 2024  
POS-20250629-0981

Больше информации на сайте  
[www.endocrinology.ru](http://www.endocrinology.ru)  
отсканируйте QR-код



14. Risk of bias tools – robvis (visualization tool) // <https://www.riskofbias.info/welcome/robvis-visualization-tool> (дата доступа – 17.03.2024).
15. Seino Y, Fujita T, Hiroi S, et al. Efficacy and safety of alogliptin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, dose-ranging comparison with placebo, followed by a long-term extension study. *Curr. Med. Res. Opin.* 2011; 27 (9): 1781–1792.
16. Inagaki N., Onouchi H., Maezawa H., et al. Once-weekly trelagliptin versus daily alogliptin in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3 (3): 191–197.
17. Pan C., Han P., Ji Q., et al. Efficacy and safety of alogliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a multicentre randomized double-blind placebo-controlled phase 3 study in mainland China, Taiwan, and Hong Kong. *J. Diabetes.* 2017; 9 (4): 386–395.
18. Scherbaum W.A., Schweizer A., Mari A., et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin in drug-naïve patients with type 2 diabetes and mild hyperglycaemia. *Diabetes Obes. Metab.* 2008; 10 (8): 675–682.
19. Pi-Sunyer F.X., Schweizer A., Mills D., Dejager S. Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2007; 76 (1): 132–138.
20. Strain W.D., Lukashevich V., Kothny W., et al. Individualised treatment targets for elderly patients with type 2 diabetes using vildagliptin add-on or lone therapy (INTERVAL): a 24 week, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet.* 2013; 382 (9890): 409–416.
21. Mohan V., Yang W., Son H.-Y., et al. Efficacy and safety of sitagliptin in the treatment of patients with type 2 diabetes in China, India, and Korea. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2009; 83 (1): 106–116.
22. Nonaka K., Kakikawa T., Sato A., et al. Efficacy and safety of sitagliptin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2008; 79 (2): 291–298.
23. Barzilai N., Guo H., Mahoney E.M., et al. Efficacy and tolerability of sitagliptin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr. Med. Res. Opin.* 2011; 27 (5): 1049–1058.
24. Barnett A.H., Patel S., Harper R., et al. Linagliptin monotherapy in type 2 diabetes patients for whom metformin is inappropriate: an 18-week randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial with a 34-week active-controlled extension. *Diabetes Obes. Metab.* 2012; 14 (12): 1145–1154.
25. Del Prato S., Barnett A.H., Huisman H., et al. Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of  $\beta$ -cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes. Metab.* 2011; 13 (3): 258–267.
26. Chen Y., Ning G., Wang C., et al. Efficacy and safety of linagliptin monotherapy in Asian patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus: a multinational, 24-week, randomized, clinical trial. *J. Diabetes Investig.* 2015; 6 (6): 692–698.
27. Kawamori R., Inagaki N., Araki E., et al. Linagliptin monotherapy provides superior glycaemic control versus placebo or voglibose with comparable safety in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, placebo and active comparator-controlled, double-blind study. *Diabetes Obes. Metab.* 2012; 14 (4): 348–357.
28. Rosenstock J., Sankoh S., List J.F. Glucose-lowering activity of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2008; 10 (5): 376–386.
29. Jung C.H., Park C.-Y., Ahn K.-J., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial to investigate the efficacy and safety of oral DA-1229 in patients with type 2 diabetes mellitus who have inadequate glycaemic control with diet and exercise. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2015; 31 (3): 295–306.
30. Park J., Park S.W., Yoon K.H., et al. Efficacy and safety of evogliptin monotherapy in patients with type 2 diabetes and moderately elevated glycated haemoglobin levels after diet and exercise. *Diabetes Obes. Metab.* 2017; 19 (12): 1681–1687.
31. Rosenstock J., Lewin A.J., Norwood P., et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor PF-734200 added to metformin in type 2 diabetes. *Diabet. Med.* 2011; 28 (4): 464–469.
32. Pratley R.E., Fleck P., Wilson C. Efficacy and safety of initial combination therapy with alogliptin plus metformin versus either as monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, 6-month study. *Diabetes Obes. Metab.* 2014; 16 (7): 613–621.
33. Nauck M.A., Ellis G.C., Fleck P.R., et al. Efficacy and safety of adding the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin to metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Int. J. Clin. Pract.* 2009; 63 (1): 46–55.
34. Bosi E., Dotta F., Jia Y., Goodman M. Vildagliptin plus metformin combination therapy provides superior glycaemic control to individual monotherapy in treatment-naïve patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes. Metab.* 2009; 11 (5): 506–515.
35. Pan C., Xing X., Han P., et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin as add-on therapy to metformin in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes. Metab.* 2012; 14 (8): 737–744.
36. Goodman M., Thurston H., Penman J. Efficacy and tolerability of vildagliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy. *Horm. Metab. Res.* 2009; 41 (5): 368–373.
37. Ji L.-N., Pan C.-Y., Lu J.-M., et al. Efficacy and safety of combination therapy with vildagliptin and metformin versus metformin uptitration in Chinese patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a randomized, open-label, prospective study (VISION). *Diabetes Obes. Metab.* 2016; 18 (8): 775–782.
38. Odawara M., Hamada I., Suzuki M. Efficacy and safety of vildagliptin as add-on to metformin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Ther.* 2014; 5 (1): 169–181.
39. Williams-Herman D., Johnson J., Teng R., et al. Efficacy and safety of sitagliptin and metformin as initial combination therapy and as monotherapy over 2 years in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2010; 12 (5): 442–451.
40. Yang W., Guan Y., Shentu Y., et al. The addition of sitagliptin to ongoing metformin therapy significantly improves glycemic control in Chinese patients with type 2 diabetes. *J. Diabetes.* 2012; 4 (3): 227–237.



41. Raz I., Chen Y., Wu M., et al. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Curr. Med. Res. Opin.* 2008; 24 (2): 537–550.
42. Frias J.P., Zimmer Z., Lam R.L.H., et al. Double-blind, randomized clinical trial assessing the efficacy and safety of early initiation of sitagliptin during metformin uptitration in the treatment of patients with type 2 diabetes: the CompoSIT-M study. *Diabetes Obes. Metab.* 2019; 21 (5): 1128–1135.
43. Ferrannini E., Berk A., Hantel S., et al. Long-term safety and efficacy of empagliflozin, sitagliptin, and metformin: an active-controlled, parallel-group, randomized, 78-week open-label extension study in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2013; 36 (12): 4015–4021.
44. Mu Y., Pan C., Fan B., et al. Efficacy and safety of linagliptin/metformin single-pill combination as initial therapy in drug-naïve Asian patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2017; 124: 48–56.
45. Wang W., Yang J., Yang G., et al. Efficacy and safety of linagliptin in Asian patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by metformin: a multinational 24-week, randomized clinical trial. *J. Diabetes.* 2016; 8 (2): 229–237.
46. Haak T., Meinicke T., Jones R., et al. Initial combination of linagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes: efficacy and safety in a randomised, double-blind 1-year extension study. *Int. J. Clin. Pract.* 2013; 67 (12): 1283–1293.
47. Ji L., Zinman B., Patel S., et al. Efficacy and safety of linagliptin co-administered with low-dose metformin once daily versus high-dose metformin twice daily in treatment-naïve patients with type 2 diabetes: a double-blind randomized trial. *Adv. Ther.* 2015; 32 (3): 201–215.
48. Jadzinsky M., Pfützner A., Paz-Pacheco E., et al. Saxagliptin given in combination with metformin as initial therapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes compared with either monotherapy: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes. Metab.* 2009; 11 (6): 611–622.
49. Pfützner A., Paz-Pacheco E., Allen E., et al. Initial combination therapy with saxagliptin and metformin provides sustained glycaemic control and is well tolerated for up to 76 weeks. *Diabetes Obes. Metab.* 2011; 13 (6): 567–576.
50. Fonseca V., Zhu T., Karyekar C., Hirshberg B. Adding saxagliptin to extended-release metformin vs. uptitrating metformin dosage. *Diabetes Obes. Metab.* 2012; 14 (4): 365–371.
51. Hermans M.P., Delibasi T., Farmer I., et al. Effects of saxagliptin added to sub-maximal doses of metformin compared with uptitration of metformin in type 2 diabetes: the PROMPT study. *Curr. Med. Res. Opin.* 2012; 28 (10): 1635–1645.
52. Terra S.G., Somayaji V., Schwartz S., et al. A dose-ranging study of the DPP-IV inhibitor PF-734200 added to metformin in subjects with type 2 diabetes\*. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2011; 119 (7): 401–407.
53. Wu D., Li L., Liu C. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and metformin as initial combination therapy and as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Obes. Metab.* 2014; 16 (1): 30–37.
54. Mearns E.S., Sobieraj D.M., White C.M., et al. Comparative efficacy and safety of antidiabetic drug regimens added to metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. *PLoS One.* 2015; 10 (4): e0125879.
55. Esposito K., Cozzolino D., Bellastella G., et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and HbA1c target of < 7% in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes. Metab.* 2011; 13 (7): 594–603.
56. Craddy P., Palin H.-J., Johnson K.I. Comparative effectiveness of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and mixed treatment comparison. *Diabetes Ther.* 2014; 5 (1): 1–41.

## Comparison of the Effectiveness of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors in Achieving the Target Level of Glycated Hemoglobin: a Systematic Review and Network Meta-Analysis

N.A. Petunina, Corresponding member of the RASci., MD, PhD, Prof., E.A. Elmurzayeva, M.V. Khachaturov

*N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University*

Contact person: Nina A. Petunina, napetunina@mail.ru

**Aims** – to compare the efficacy of dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors in achieving the target for glycated hemoglobin (HbA1c) level in patients with type 2 diabetes by monotherapy or by combination with metformin.

**Material and methods.** This is a systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials (RCTs). Studies on the effectiveness of DPP-4 inhibitors (gliptins) compared with placebo and the combination of DPP-4 inhibitors with metformin compared with metformin were included. The endpoint was the percentage of patients (%) who achieved target HbA1c level. The size effect was represented by the logarithmic scale of the odds ratio (OR). The gliptins were ranked based on the values of surface under the cumulative ranking curve (SUCRA).

**Results.** The 38 RCTs of sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin, alogliptin, gozogliptin, evogliptin were analyzed. The results showed a statistically significant benefit of alogliptin in monotherapy (OR compared with placebo – 5.77), in combination with metformin, both in the general population (OR compared with metformin – 7.45), and in naïve and non-naïve patients (OR – 2.84 and 12.61 compared to metformin, respectively). According to the SUCRA, alogliptin had the highest rating among DPP-4 inhibitors for in all subgroups.

**Conclusion.** Thus, the systematic review showed the superiority of alogliptin over other DPP-4 inhibitors in monotherapy, as well as in combination with metformin, both in the general population and in naïve and previously treated subgroups of patients with type 2 diabetes.

**Keywords:** diabetes mellitus, dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, alogliptin, target level of glycated hemoglobin



# Терминальная стадия хронической болезни почек в практике врача-эндокринолога

*Хроническая болезнь почек (ХБП) считается мультидисциплинарной проблемой, поскольку риск ее развития повышается при сахарном диабете, ожирении, артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваниях.*

*Возможностям нефропротекции при терапии ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 было посвящено совместное выступление профессора кафедры эндокринологии и диабетологии Российского университета медицины, заведующей эндокринологическим отделением городской клинической больницы № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы, д.м.н. Татьяны Николаевны МАРКОВОЙ и руководителя Московского городского научно-практического центра нефрологии и патологии трансплантированной почки городской клинической больницы № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы, главного внештатного специалиста-нефролога Департамента здравоохранения г. Москвы, д.м.н. Олега Николаевича КОТЕНКО. Выступление экспертов состоялось при поддержке компании «АстраЗенека» в рамках цикла «Клинические разборы с профессором Т.Н. Марковой „От знаний к практике, от практики к результату“» (Москва, 9 апреля 2024 г.).*





Клинические разборы с профессором Т.Н. Марковой  
«От знаний к практике, от практики к результату»

Как отметила профессор Т.Н. Маркова, хроническая болезнь почек (ХБП) по праву считается глобальной проблемой здравоохранения. Согласно эпидемиологическим данным, в мире более 840 млн человек страдают ХБП. К 2026 г. ожидается рост распространенности диализа и трансплантации почки до 24%<sup>1,2</sup>. Сахарный диабет (СД) признан наиболее значимой причиной развития ХБП и достижения терминальной стадии почечной недостаточности<sup>3</sup>. Установлена также прямая корреляция между длительностью СД и развитием ХБП<sup>4</sup>.

Каковы основные причины возрастания частоты встречаемости ХБП? Возможно ли в ближайшее время решить данную проблему? По словам О.Н. Котенко, повышение заболеваемости ХБП обусловлено, во-первых, более качественной диагностикой патологии, во-вторых, успехами современной диабетологии. Прорыв в терапии СД позволил увеличить продолжительность жизни пациентов. Как следствие, значительная часть больных доживает до развития почечной недостаточности.

Хроническую болезнь почек можно назвать болезнью современной цивилизации. Речь, в частности, идет о разнообразии продуктов питания и напитков с консервантами, а также об избыточном их употреблении. Однако

эволюционно почки не способны справляться с таким объемом шлаков, токсинов и ненужных веществ. Существенный вред также наносит прием нефротоксичных препаратов. Установлено, что даже нерегулярный прием нестероидных противовоспалительных препаратов способен привести к развитию хронического интерстициального нефрита, который длительное время может протекать бессимптомно.

К основным факторам прогрессирования ХБП относят ожирение, курение, возраст, пол, сердечно-сосудистые заболевания, дислипидемию, сахарный диабет, артериальную гипертензию<sup>5</sup>.

По мнению О.Н. Котенко, сахарный диабет и артериальная гипертензия в равной мере влияют на функцию почек. К сожалению, подавляющее большинство пациентов с диабетом страдают артериальной гипертензией, поэтому вероятность развития почечной дисфункции у них выше.

Маркерами ХБП являются снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и повышенная альбуминурия. По словам профессора Т.Н. Марковой, в последних рекомендациях, в том числе в рекомендациях Американской диабетической ассоциации по профилактике и лечению кардиоренометаболических заболеваний 2023 г., выделена группа высокого риска, в которой необходимо

определять расчетную СКФ (рСКФ) и соотношение альбумина/креатинина (А/Кр) в моче. К этой группе прежде всего относятся лица с сердечно-сосудистыми заболеваниями, артериальной гипертензией и сахарным диабетом. Настороженность в отношении ХБП могут вызывать рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и соотношение А/Кр 30 мг/г и более. Диагноз ХБП считается подтвержденным при наличии одного из этих маркеров в течение трех и более месяцев<sup>6,7</sup>.

Далее О.Н. Котенко уточнил, что в последние годы в фокусе внимания специалистов находятся ранние стадии почечных заболеваний, так как даже незначительное снижение функциональной способности почек ассоциировано с повышением сердечно-сосудистого риска и требует незамедлительного вмешательства.

Профессор Т.Н. Маркова добавила, что нарушения углеводного обмена напрямую связаны с развитием сердечно-сосудистой и почечной патологии. Поэтому было закономерным появление терминов «диабетическая нефропатия» и «диабетическая болезнь почек»<sup>8</sup>. Эксперты согласились с тем, что термин «диабетическая болезнь почек» полнее отражает сложный патологический процесс, который происходит в почках у пациентов с СД.

Далее профессор Т.Н. Маркова представила клинический слу-

<sup>1</sup> Jager K.J., Kovesdy C., Langham R., et al. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Kidney Int.* 2019; 96 (5): 1048–1050.

<sup>2</sup> Mennini F.S., Cabrera C.S., Card-Gowers J., et al. POSB68 Inside CKD: Projecting the Economic Burden of Chronic Kidney Disease Using Patient-Level Microsimulation. Presented at ISPOR Europe, 2021 // <https://www.ispor.org/publications/journals/value-in-health/abstract/Volume-25--Supplemental-Issue-1S/POSB68-Inside-CKD--Projecting-the-Economic-Burden-of-Chronic-Kidney-Disease-Using-Patient-Level-Microsimulation>.

<sup>3</sup> Xie Y., Bowe B., Mokdad A.H., et al. Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016. *Kidney Int.* 2018; 94 (3): 567–581.

<sup>4</sup> Zelnick L.R., Weiss N.S., Kestenbaum B.R., et al. Diabetes and CKD in the United States population, 2009–2014. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2017; 12 (12): 1984–1990.

<sup>5</sup> Kidney Disease: Improving Global Outcomes. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int. Suppl.* 2013; 3 (1): 1–163.

<sup>6</sup> Shlipak M.G., Tummalaipalli S.L., Boulware L.E., et al. The case for early identification and intervention of chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2021; 99 (1): 34–47.

<sup>7</sup> [https://diabetesjournals.org/care/issue/46/Supplement\\_1](https://diabetesjournals.org/care/issue/46/Supplement_1).

<sup>8</sup> Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск. Сахарный диабет. 2023; 26 (2S): 1–157.



## Клинические разборы с профессором Т.Н. Марковой «От знаний к практике, от практики к результату»

чай пациентки Д. 48 лет. Больная поступила в отделение эндокринологии городской клинической больницы № 52 (ГКБ № 52) в связи с нестабильной гликемией. При поступлении она жаловалась на общую слабость, повышение артериального давления до 220/100 мм рт. ст., одышку при незначительной физической нагрузке, колебания гликемии в течение дня от 8 до 22 ммоль/л.

Из анамнеза установлено, что пациентка Д. страдает СД 2 типа около девяти лет. На момент постановки диагноза гликемия составляла 20 ммоль/л, что свидетельствовало о более длительном стаже заболевания. На старте терапии назначены метформин и гликлазид. Примерно за год до поступления в отделение эндокринологии ГКБ № 52 метформин был отменен из-за прогрессирования ХБП (СКФ – 35 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Поэтому принято решение об инициации инсулинотерапии в сочетании с дапаглифлозином и гликлазидом.

На момент поступления в отделение эндокринологии ГКБ № 52 пациентка Д. получала лечение инсулином делгудек в дозе 46 Ед (подкожно вечером), гликлазидом в дозе 60 мг (утром), дапаглифлозином в дозе 10 мг (утром), валсартаном в дозе 160 мг (утром), лерканидипином в дозе 20 мг (вечером) и аторвастатином в дозе 10 мг (вечером).

Исходя из данных анамнеза, в 19 лет у пациентки Д. имело место ожирение (индекс массы тела (ИМТ) – 32 кг/м<sup>2</sup>), в 30 лет – артериальная гипертензия и незначительное снижение СКФ (84 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), в 39 лет – СД 2 типа и значимое снижение СКФ. В 48 лет, на момент поступления в эндокринологическое отделение ГКБ № 52, СКФ составляла уже 16 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Напомним, что за год до указанного события СКФ достигала 35 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Комментируя представленные данные, О.Н. Котенко констатировал, что ожирение сопряжено

с гибелью нефронов и развитием олиgoneфронии, поэтому пациентку Д. необходимо было обследовать еще на этапе формирования избыточной массы тела. Характерной особенностью начального поражения почек в условиях избыточного отложения жира является клубочковая гиперфльтрация. Как следствие, основной целью ренопротективной терапии при ХБП является снижение клубочковой гиперфльтрации, что позволит продлить жизнь почке. Безусловно, ведение коморбидного больного с почечной дисфункцией является междисциплинарной проблемой. При прогрессировании почечной недостаточности необходима консультация нефролога. При рСКФ 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и более лечение осуществляет специалист по основному профилю заболевания, при рСКФ менее 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – нефролог.

Профессор Т.Н. Маркова представила данные объективного статуса пациентки Д.: рост – 175 см, вес – 136 кг, ИМТ – 44,4 кг/м<sup>2</sup>, окружность талии – 132 см, дыхание ослабленное, хрипы не выслушиваются, тоны сердца глухие, ритмичные, частота сердечных сокращений – 86 в минуту, артериальное давление – 180/100 мм рт. ст., живот при пальпации безболезненный, увеличен за счет избыточно развитой подкожной жировой клетчатки, имеются умеренные отеки голеней и стоп.

Лабораторные данные при поступлении: гемоглобин – 112 г/л, глюкоза – 16,2 ммоль/л, гликированный гемоглобин – 11%, мочевины – 14,1 ммоль/л, креатинин – 280 мкмоль/л, соотношение А/Кр – 132 мг/ммоль, аланинаминотрансфераза – 55 Ед/л, аспаратаминотрансфераза – 20 Ед/л, мочевая кислота – 470 мкмоль/л, холестерин – 6,34 ммоль/л, липопротеины низкой плотности – 4,57 ммоль/л, триглицериды – 2,38 ммоль/л, калий – 5 ммоль/л, натрий – 145 ммоль/л, общий кальций, скорректированный по альбумину, – 2,2 ммоль/л, неор-

ганический фосфор – 1,1 ммоль/л, паратгормон – 91 пг/мл, 25(ОН)D – 12 нг/мл, железо – 4,2 нмоль/л, ферритин – 88 нг/мл.

Обнаружены непролиферативная диабетическая ретинопатия и диабетическая сенсорная дистальная нейропатия конечностей.

Ультразвуковое исследование почек отклонений не выявило.

Эхокардиография показала нарушение функции диастолического расслабления миокарда левого желудочка (ЛЖ). Фракция выброса (ФВ) ЛЖ – 50%, индекс массы миокарда ЛЖ – 121 г/м<sup>2</sup>, систолическое давление в легочной артерии – 39 мм рт. ст., степень диастолической дисфункции ЛЖ – 14.

Основной диагноз – СД 2 типа. Осложнения основного заболевания: диабетическая микроангиопатия – непролиферативная ретинопатия, нефропатия смешанного генеза, ХБП С4А3 (СКФ – 16 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), диабетическая дистальная полинейропатия, стадия клинических проявлений. Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь второй стадии, артериальная гипертензия третьей степени, риск сердечно-сосудистых осложнений четвертый, хроническая сердечная недостаточность с сохраненной ФВ (50%) второго функционального класса по критериям Нью-Йоркской ассоциации сердца, умеренная легочная гипертензия, морбидное ожирение (ИМТ – 44,4 кг/м<sup>2</sup>), вторичный гиперпаратиреоз на фоне дефицита витамина D, гиперурикемия, железодефицитная анемия легкой степени.

По словам профессора Т.Н. Марковой, первоочередной задачей является влияние на факторы риска развития ХБП. Это предполагает изменение образа жизни с повышением физической активности и соблюдением рекомендаций по контролю соли, фосфатов и кальция, снижению потребления белка, достижению контроля артериального давления и гликемии, сведение к минимуму риска острого повреждения почек<sup>5</sup>.



Клинические разборы с профессором Т.Н. Марковой  
«От знаний к практике, от практики к результату»

Насколько значимо следует снижать количество потребляемого белка и как это реально сделать?

По мнению О.Н. Котенко, следует сбалансировать питание. Белок должен быть ограничен, но не исключен из рациона полностью, потому что только в животном белке содержится ряд незаменимых аминокислот, необходимых организму. Важно соблюдать баланс между потребляемой энергией и потребляемым белком, исключив белковые удары. Пища должна быть сбалансирована по количеству белков, жиров и углеводов.

Эксперт также сделал акцент на отрицательном влиянии гиперкалиемии в условиях почечной недостаточности на возможность применения эффективной терапии. Избыточный уровень калия в организме ограничивает использование таких препаратов, как блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС): ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА).

Пациентам с гиперкалиемией следует соблюдать диету с пониженным содержанием калия.

В продолжение темы профессор Т.Н. Маркова отметила: несмотря на то что ведущие руководства рекомендуют титрацию ингибиторов АПФ и БРА до целевых доз, большинство пациентов с ХБП не получают эти препараты в целевой дозе. Риск гиперкалиемии также может стать барьером для назначения оптимальной дозы ингибиторов РААС. Согласно результатам исследования, у одного из трех пациентов на фоне

терапии блокаторами РААС отмечался один и более эпизодов гиперкалиемии. В 38% случаев фиксировалась гиперкалиемия легкой степени (5,1–5,4 ммоль/л), в 47% случаев – среднетяжелой степени (5,5 ммоль/л и более). В то же время у пациентов с ХБП С3 или С4 или хронической сердечной недостаточностью, у которых была снижена доза блокаторов РААС или их прием прекращен, риск смерти оказался выше, чем у получавших блокаторы РААС в максимальной дозе<sup>9</sup>.

Какие сахароснижающие препараты с позиции нефролога можно считать нефропротективными? По мнению О.Н. Котенко, нефропротективными препаратами являются ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ-2). Эксперт пояснил, что уникальный эффект иНГЛТ-2 обусловлен способностью снижать реабсорбцию не только глюкозы, но и натрия из клубочкового фильтра в почечных канальцах, выведение его с мочой и осмотический диурез.

Со своей стороны профессор Т.Н. Маркова подчеркнула, что появление иНГЛТ-2 стало определенным прорывом в нефропротекции, снижении риска почечных и сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2 типа. Неслучайно в Алгоритмах оказания медицинской помощи больным сахарным диабетом 2023 г. иНГЛТ-2 с доказанными преимуществами указаны как приоритетные при лечении пациентов с СД 2 типа и высоким риском развития или наличием атеросклеротических сердечно-сосудистых заболева-

ний, хронической болезни почек и хронической сердечной недостаточности<sup>8</sup>.

Согласно клиническим рекомендациям KDIGO по лечению ХБП 2024 г., иНГЛТ-2 считаются препаратами первой линии у большинства пациентов с ХБП, начатую терапию необходимо продолжать до диализа или трансплантации почки<sup>10</sup>. Инициировать лечение дапаглифлозином можно с рСКФ 25 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и более<sup>11</sup>. Рекомендуется также снижать систолическое артериальное давление менее 120 мм рт. ст. с помощью блокаторов РААС в максимально переносимой дозе. Кроме того, показана терапия статинами умеренной или высокой интенсивности<sup>10</sup>. Дапаглифлозин относится к наиболее изученным представителям иНГЛТ-2. Знаковым стало крупное рандомизированное исследование DECLARE-TIMI 58 (n = 17 160), в котором продемонстрированы кардиоренальные преимущества дапаглифлозина (препарата Форсига®) у пациентов с СД 2 типа. Препарат Форсига® снижает риск событий конечной комбинации в исследовании на 47%<sup>12, 13</sup>. Такая высокая эффективность предполагает снижение рСКФ, развитие терминальной стадии почечной недостаточности или смерть от почечной причины.

Исследование DAPA-CKD стало первым исследованием по оценке кардиоренальных эффектов иНГЛТ-2 при ХБП независимо от диабетического статуса. В исследовании DAPA-CKD были включены 4304 больных ХБП с СД 2 типа и без него, которых распределили в соотношении 1:1 для получения дапаглифлозина в дозе

<sup>9</sup> Epstein M., Reaven N.L., Funk S.E., et al. Evaluation of the treatment gap between clinical guidelines and the utilization of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *Am. J. Manag. Care.* 2015; 21 (11 Suppl.): S212–220.

<sup>10</sup> Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024; 105 (4S): S117–S314.

<sup>11</sup> Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение № ЛП 002596 от 21.08.2014 (переоформлено 16.03.2022).

<sup>12</sup> Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P., et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380 (4): 347–357.

<sup>13</sup> Mosenson O., Wiviott S.D., Heerspink H.J.L., et al. The effect of dapagliflozin on albuminuria in DECLARE-TIMI 58. *Diabetes Care.* 2021; 44 (8): 1805–1815.



## Клинические разборы с профессором Т.Н. Марковой «От знаний к практике, от практики к результату»

10 мг/сут или плацебо. Дапаглифлозин продемонстрировал снижение риска наступления событий первичной комбинированной конечной точки, включавшей стойкое уменьшение рСКФ на 50%, развитие терминальной стадии почечной недостаточности или смерти от сердечно-сосудистых или почечных причин<sup>14, 15</sup>.

Возвращаясь к клиническому примеру, профессор Т.Н. Маркова представила схему лечения пациентки Д., назначенную в отделении эндокринологии:

- сахароснижающая терапия – дулаглитид в дозе 1,5 мг подкожно один раз в неделю, дапаглифлозин в дозе 10 мг перорально утром, инсулин деглудек в дозе 20 Ед подкожно вечером;
- сердечно-сосудистая терапия – валсартан в дозе 160 мг утром, нифедипин в дозе 20 мг два раза в день, метопролол в дозе 25 мг утром и вечером, торасемид в дозе 5 мг утром;
- гипохолестеринемическая терапия – аторвастатин в дозе 10 мг вечером;
- гипоурикемическая терапия – фебувосустат в дозе 80 мг вечером;
- коррекция фосфорно-калиевого обмена – колекальциферол в дозе 8000 МЕ/сут в течение четырех недель, затем – поддерживающая доза;
- терапия анемии – сульфат железа и аскорбиновая кислота в дозе 100 мг утром под контролем показателей общего анализа крови, сывороточного железа, ферритина через месяц.

В свою очередь О.Н. Котенко, учитывая натрийуретический эффект иНГЛТ-2, который получает пациентка, рекомендовал скоррек-

Появление иНГЛТ-2 стало прорывом в нефропротекции, снижении риска почечных и сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2 типа. Неслучайно в Алгоритмах оказания медицинской помощи больным сахарным диабетом 2023 г. иНГЛТ-2 указаны как приоритетные при лечении пациентов с СД 2 типа и высоким риском или наличием атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, хронической болезни почек и хронической сердечной недостаточности

тировать схему лечения, отказавшись от назначения торасемида.

О.Н. Котенко также предложил заменить таблетированную форму железа, которое при рСКФ 16 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> не всасывается, на раствор для внутривенного введения один раз в шесть месяцев.

Со своей стороны профессор Т.Н. Маркова поинтересовалась: чьей прерогативой является лечение вторичного гиперпаратиреоза, развившегося на фоне ХБП, – эндокринолога или нефролога?

По словам О.Н. Котенко, вторичный гиперпаратиреоз возникает на фоне нефрологической патологии, поэтому его терапия является прерогативой нефрологов.

Согласно клиническим рекомендациям Ассоциации нефрологов 2021 г., у пациентов с ХБП С3–С5Д и признаками вторичного гиперпаратиреоза следует корректировать недостаточность или дефицит 25(ОН)D назначением колекальциферола до начала лечения препаратами, относящимися к активаторам рецепторов витамина D, с целью снижения или контроля уровня паратгормона, а также снижения риска общей и сердечно-сосудистой смерти<sup>16</sup>.

На следующий вопрос профессора Т.Н. Марковой, касающийся воз-

можных опасений в отношении развития побочных эффектов при назначении иНГЛТ-2, О.Н. Котенко ответил, что таковые имеют место быть. Ввиду высокой концентрации глюкозы в моче риск развития инфекции мочевыводящих путей повышается. Однако это можно профилактировать путем увеличения объема потребляемой жидкости.

Дапаглифлозин (препарат Форсига®) обладает благоприятным профилем безопасности у пациентов с ХБП как с СД 2 типа, так и без СД 2 типа<sup>17</sup>. Так, согласно данным исследования DAPA-CKD, в группе дапаглифлозина у лиц без СД 2 типа не было зафиксировано развития диабетического кетоацидоза и случаев тяжелой гипогликемии.

Нефропротективные эффекты и благоприятный профиль безопасности определяют преимущества дапаглифлозина при лечении ХБП независимо от наличия СД 2 типа.

Завершая выступление, эксперты перечислили три основных принципа ведения пациентов с ХБП: раннее выявление и постановка диагноза, диалог с пациентом о мерах по защите почек и применение нефропротективной терапии. 🌐

<sup>14</sup> Heerspink H.J.L., Stefánsson B.V., Correa-Rotter R., et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (15): 1436–1446.

<sup>15</sup> Wheeler D.C., Stefánsson B.V., Batiushin M., et al. The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial: baseline characteristics. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2020; 35 (10): 1700–1711.

<sup>16</sup> Ассоциации нефрологов. Хроническая болезнь почек. Клинические рекомендации, 2021 // [http://nonr.su/?page\\_id=4160](http://nonr.su/?page_id=4160).

<sup>17</sup> Wheeler D.C., Stefánsson B.V., Jongs N., et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021; 9 (1): 22–31.

НОВОСТИ  
СТАТЬИ  
ЖУРНАЛЫ  
МЕРОПРИЯТИЯ  
ВИДЕО  
ПРЕСС-РЕЛИЗЫ  
ОНЛАЙН-МЕДИА



umedp.ru

## Медицинский портал для врачей

Акушерство  
и гинекология  
Аллергология  
и иммунология  
Анестезиология  
и реаниматология  
Гастроэнтерология  
Дерматовенерология  
Инфекционные  
болезни  
Кардиология  
Неврология  
Онкология  
Организация  
здравоохранения  
Оториноларингология  
Офтальмология  
Педиатрия  
Психиатрия  
Пульмонология  
Ревматология  
Терапия  
Урология  
Эндокринология

**uMEDp**  
(Universal Medical Portal) создан при участии ведущих экспертов различных областей медицины, много лет сотрудничающих с издательским домом «Медфорум». Собранные в рамках издательских проектов научно-медицинские материалы стали отправной точкой в развитии сетевого ресурса

*Информация на сайте uMEDp носит научный, справочный характер, предназначена исключительно для специалистов здравоохранения.*

*uMEDp – медицинский портал для врачей, объединяющий информацию о современных решениях для практики. Статьи экспертов по основным специальностям, обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости, видеоматериалы (в прямой трансляции или записи) составляют основное содержание портала.*



# Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



## Онлайн-школы, онлайн-семинары, вебинары, конгрессы, конференции

- Все основные направления медицины
- Актуальные темы в выступлениях лучших экспертов
- Дискуссии, клинические разборы, лекции
- Качество подключений к трансляции
- Неограниченное число участников
- Обратная связь со спикером, ответы в прямом эфире
- Электронная рассылка с записью видео после эфира

Сетка вещания <https://umedp.ru/online-events/>



Также на портале читайте научные обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости.

**Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе**



**МЕДИЦИНСКИЙ  
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**  
UMEDP.RU



<https://vk.com/vk.medforum>



<https://www.youtube.com/umedportal>

Реклама



# ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



[umedp.ru/magazines](http://umedp.ru/magazines)



[elibrary.ru/contents](http://elibrary.ru/contents)



ИЗДАЕТСЯ С 2005 ГОДА

ПО ВАШЕМУ ПРОФИЛЮ

- Журнал «Эффективная фармакоterapia» включен в перечень рецензируемых научных изданий **ВАК** по научным специальностям: акушерство и гинекология; болезни уха, горла и носа; гастроэнтерология; глазные болезни; внутренние болезни; инфекционные болезни; кардиология; клиническая иммунология, аллергология; кожные и венерические болезни; нервные болезни; онкология; педиатрия; пульмонология; ревматология; урология; эндокринология
- Онлайн-версия на медпортале [umedp.ru](http://umedp.ru) и в электронных рассылках
- Информационный партнер главных медицинских мероприятий
- Распространяется бесплатно

