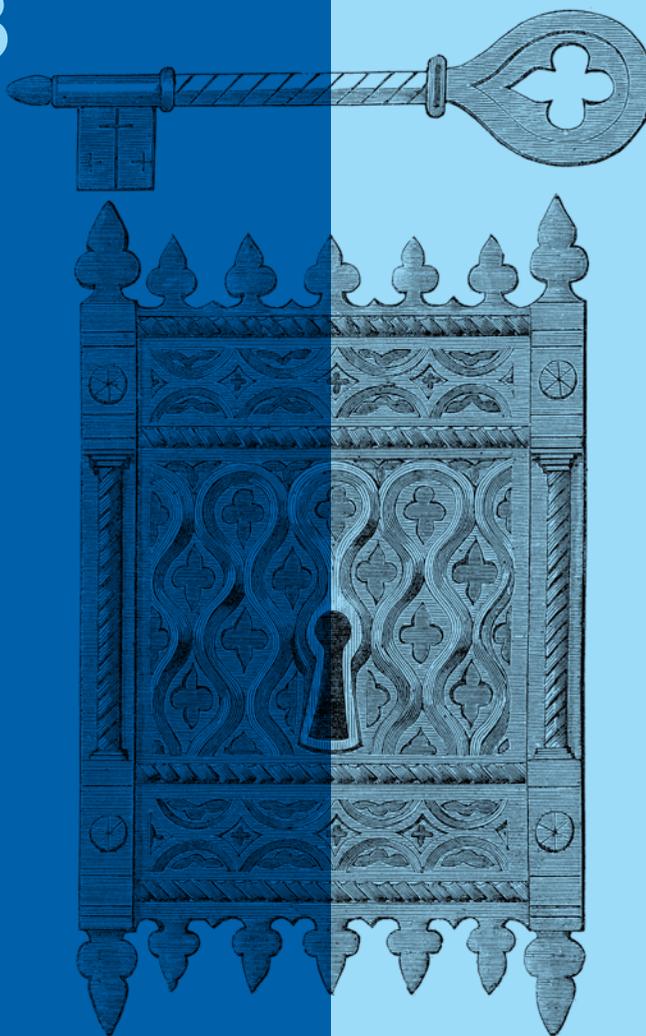


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№ 34 ТОМ 19
2023

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ № 5

Применение фиксированной комбинации инсулинов деглудек и аспарт при сахарном диабете в реальной клинической практике

8

Влияние гликлазида модифицированного высвобождения на прогноз диабетической нефропатии

38

Основные принципы иммунокорректирующей терапии вторичной иммунологической недостаточности, развившейся на фоне диабета

46



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала



научно-практическая
конференция

СИСТЕМНАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

16-17
ноября
2023



Реклама

Организационно-технический
исполнитель: www.imfd.ru

здание
правительства Москвы
Новый Арбат, 36

Эффективная фармакотерапия. 2023.
Том 19. № 34.
Эндокринология

ISSN 2307-3586

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

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

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

Редакционная коллегия

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

Effective Pharmacotherapy. 2023.
Volume 19. Issue 34.
Endocrinology

ISSN 2307-3586

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

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

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

Editorial Board

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

Редакционная коллегия

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

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.

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.

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.

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.

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

Содержание

Люди. События. Даты

Профессор А.М. МКРТУМЯН: «Рациональный подход к профилактике и лечению остеопороза прежде всего должен основываться на принципах доказательности» 5

Клинические исследования

Е.В. СУРКОВА
Исследование применения готовой комбинации инсулинов деглудек и аспарт при сахарном диабете (SMART) в Индии: комментарий к основным результатам и выводам 8

С.В. ИВАНОВА, И.В. МЕЛЕХИНА, Е.Н. ЮЩУК, А.М. МКРТУМЯН, И.И. ТЕЛЬТЕВСКАЯ, Е.Ю. ТРУШ
Анализ показателей офисного и амбулаторного суточного мониторирования артериального давления как предмет особого внимания для оценки эффективности лечения артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2 типа 16

О.А. ДИАНОВ, Р.В. МАЙОРОВ, М.А. ГОРШКОВА, Ю.В. КОЛЕСНИКОВА
Точность измерения и интерференция при самоконтроле гликемии с помощью глюкометра САТЕЛЛИТ® ONLINE у больных сахарным диабетом 24

Клиническая практика

И.А. БАРСУКОВ, А.А. ДЕМИНА
Междисциплинарный подход к ведению пациентов с ранними нарушениями углеводного обмена 32

Клиническая эффективность

К.В. ОВСЯННИКОВ, А.Н. ФЕДОСЕЕВ, Н.Л. БОНДАРЕНКО, М.Э. ГРИГОРЬЕВ, А.П. КОРОЛЕВ, Е.А. ПРАСКУРНИЧИЙ, А.В. ПОТЕМКИН
Лечение сахарного диабета 2 типа в сочетании с хронической болезнью почек: фокус на гликлазид модифицированного высвобождения 38

Лекции для врачей

Г.А. ФИЛАТОВА, Т.И. ГРИШИНА, Д.В. ШАБАНОВ, Ю.Е. ЛУТКОВСКАЯ, В.Н. ЛАРИНА, Т.И. ДЭПЮИ
Иммуотропная терапия вторичной иммунологической недостаточности при сахарном диабете 46

Contents

People. Events. Dates

Professor A.M. MKRTUMYAN: 'Rational Approach to Control and Treatment of Osteoporosis Should Be Relied on Evidence Principles'

Clinical Studies

Ye.V. SURKOVA
Study of Use of Fixed-Ratio Co-Formulation of Insulin Degludec and Aspart in Diabetes Mellitus (SMART) in India: Commentary on the Main Results and Conclusions

S.V. IVANOVA, I.V. MELEKHINA, Ye.N. YUSHCHUK, A.M. MKRTUMYAN, I.I. TELTEVSKAYA, Ye.Yu. TRUSH
Analysis of Indicators of Office and Ambulatory 24-Hour Blood Pressure Monitoring As a Subject of Special Attention in Evaluating the Effectiveness of the Treatment of Arterial Hypertension in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

O.A. DIANOV, R.V. MAYOROV, M.A. GORSHKOVA, Yu.V. KOLESNIKOVA
Measurement Accuracy and Interference in Self-Monitoring of Glycemia with the SATELLITE® ONLINE Glucose Meter in Patients with Diabetes Mellitus

Clinical Practice

I.A. BARSUKOV, A.A. DEMINA
An Interdisciplinary Approach to Caring Patients with Prediabetes

Clinical Efficacy

K.V. OVSYANNIKOV, A.N. FEDOSEYEV, N.L. BONDARENKO, M.E. GRIGORYEV, A.P. KOROLEV, E.A. PRASKURNICHY, A.V. POTEMKIN
Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in Combination with Chronic Kidney Disease: Focus on Modified-Release Gliclazide

Clinical Lectures

G.A. FILATOVA, T.I. GRISHINA, D.V. SHABANOV, Yu.Ye. LUTKOVSKAYA, V.N. LARINA, T.I. DEPYUI
Immunotropic Therapy of Secondary Immunodeficiencies in Diabetes Mellitus



Профессор А.М. МКРТУМЯН: «Рациональный подход к профилактике и лечению остеопороза прежде всего должен основываться на принципах доказательности»

– С каждым годом повышается осведомленность населения нашей страны о проблеме остеопороза и необходимости его профилактики. На ваш взгляд, какие витамины и минеральные комплексы можно рекомендовать в качестве первичной профилактики патологии?

– Остеопороз – актуальная проблема, требующая пристального внимания не только медицинского сообщества, но и населения в целом. Поэтому повышение осведомленности последнего о патологии, несомненно, является положительным фактором.

Остеопороз – прогрессирующее метаболическое заболевание костной системы, которое приводит к повышенной ломкости костей, переломам и, как следствие, временной нетрудоспособности и даже инвалидизации. В целях ранней диагностики, лечения и профилактики остеопороза проводятся мероприятия по информированию населения о значении, клинической картине и методах профилактики заболевания, постоянно совершенствуются диагностические методы, профилактические и лечебные программы.

Одним из эффективных профилактических мероприятий является применение препаратов кальция и его основного синергиста витамина D_3 , необходимых для поддержания минеральной плотности костной ткани. Поэтому наибольшего внимания заслуживают комбини-

рованные препараты, в состав которых включены как соли кальция, так и витамин D_3 .

Установлено, что 99% кальция содержится в костях скелета. В организме кальций обеспечивает целый ряд жизненно важных функций, так как играет ключевую роль в большинстве биохимических и физиологических реакций. В свою очередь в регуляции метаболизма кальция, его всасывания в кишечнике и костного ремоделирования задействован витамин D_3 .

В сохранении здоровья костной ткани также участвует жирорастворимый витамин K_2 . К функциям последнего относятся поддержание нормальной плотности костной ткани, активация кальций-связывающих белков, регуляция работы ферментов свертывающей системы крови, снижение риска кальцификации артерий, развития атеросклероза и поддержание нормальной работы сердечно-сосудистой системы.

На сегодняшний день установлено, что у женщин в период постменопаузы на фоне приема препаратов витамина K_2 значительно уменьшалась скорость возрастного снижения минеральной плотности кости, у пациентов с ревматоидным артритом – выраженность воспаления.

– Какова роль витамина K_2 в усвоении кальция и витамина D_3 ?

– Витамин K_2 совместно с витамином D_3 обеспечивает сбаланси-



Остеопороз – широко распространенное заболевание костей, сопровождающееся снижением плотности и нарушением структуры костной ткани. О роли цитрата кальция, витаминов D и K_2 в профилактике развития остеопороза – в беседе с заслуженным врачом России, д.м.н., профессором, заведующим кафедрой эндокринологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, руководителем отдела эндокринных и метаболических нарушений Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова Ашотом Мусаеловичем МКРТУМЯНОМ.



Актуальное интервью

рованное распределение кальция по тканям и органам.

Известно, что витамин D_3 участвует в синтезе белка остеокальцина, а витамин K_2 – в активации К-зависимых белков, в том числе Са-связывающих белков – матриксного Gla-белка и остеокальцина. В случае изменения синтеза и активации К-зависимых белков нарушается поступление кальция в костную ткань и возрастает риск атеросклероза, кальцификации артерий, почек и развития других заболеваний, связанных с избытком кальция.

– В настоящее время на фармацевтическом рынке представлено много различных препаратов кальция. Какой препарат кальция выбрать?

– При выборе препарата важно обращать внимание на форму соли кальция. Цитратная соль кальция обладает большей биодоступностью по сравнению с карбонатом кальция, в том числе при сниженной кислотности желудка. Кроме того, цитрат кальция можно назначать пациентам с мочекаменной болезнью, поскольку он не усугубляет процесс. Цитратная форма кальция также предотвращает образование оксалатных камней. Согласно данным исследований, абсорбция цитрата кальция в среднем на 24% лучше, чем таковая карбоната кальция.

Таким образом, для ранней профилактики остеопороза у взрослых оптимальным может быть назначение комбинированного препарата цитрата кальция и витамина D_3 .

– Можно ли рекомендовать препараты кальция в качестве профилактики остеопороза у пациентов с высоким риском развития атеросклероза?

– Атеросклероз является основной причиной развития ишемических заболеваний сердечно-сосудистой системы. Высокая заболеваемость атеросклерозом в популяции обусловлена широким распространением сахарного диабета, ожирения, артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии. В качестве сопут-

ствующего заболевания у таких пациентов, особенно пожилого возраста, может развиваться остеопороз. Безусловно, в этом случае необходимо проведение профилактических мероприятий, нацеленных на снижение потери минеральной плотности костной ткани. Так, в качестве профилактики возникновения остеопороза показаны препараты кальция, витамина D_3 и/или витамина K_2 в умеренных дозах.

Следует отметить, что отложение кальция на стенках сосудов, в частности аорты, на клапанах сердца не связано с концентрацией кальция в крови и приемом добавок кальция. Наоборот, кальцификация атеросклеротических бляшек и стенок сосудов в большей степени обусловлена дисбалансом кальция в организме, прежде всего резким высвобождением кальция из костной ткани. Значимая роль отводится воспалению стенки сосудов, а также дефициту витаминов D_3 и K_2 .

Необходимым условием безопасности профилактики остеопороза у пациентов с высоким риском развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний является использование препаратов кальция и витамина D_3 только после консультации с врачом. Пациенты из группы риска не должны заниматься самолечением, поскольку чрезмерные дозы витаминов и микроэлементов могут привести к развитию нежелательных эффектов.

– Способен ли избыток витаминов D_3 привести к кальцификации сосудов?

– Бесконтрольное применение витаминов может привести не только к гипervитаминозу, но и к серьезным нарушениям в работе организма. В частности, гипervитаминоз витамина D сопровождается гиперкальциемией и отложением солей кальция в тканях и жизненно важных органах. Именно поэтому препараты витамина D_3 в высоких дозах показаны только при подтвержденном его дефиците. В профилактических

целях используются умеренные дозы витамина D_3 . Так, согласно рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов, для профилактики дефицита витамина D_3 у взрослых его необходимо пополнять в пределах 800–1000 МЕ/сут.

– Следует ли рекомендовать витамин K_2 пациентам, получающим терапию препаратами ацетилсалициловой кислоты и ривароксбаном?

– Для того чтобы ответить на этот вопрос, необходимо более подробно рассмотреть основные свойства витамина К. Существуют два семейства витаминов группы К: филлохиноны – витамины K_1 , встречающиеся в растениях, и менахиноны – витамины K_2 , встречающиеся у животных и бактерий. Филлохиноны отличаются от менахинонов наличием лишь одной двойной связи в изопреновом фрагменте, ближайшем к кольцу. В зависимости от длины боковой цепи выделяют несколько подвидов витамина K_2 , наиболее биологически активным из которых является менахинон 7. Установлено, что витамин K_1 способствует нормализации свертываемости крови, снижению риска кровотечений, витамин K_2 – усвоению кальция и, следовательно, профилактике остеопороза, взаимодействию кальция и витамина D, снижению риска прогрессирования кальцификации сосудов.

На данный момент времени не получено данных о потенциально опасном взаимодействии препаратов витамина K_2 с препаратами, обладающими антикоагулянтным или антиагрегантным действием. Однако пациенты, получающие антикоагулянтную или антиагрегантную терапию, перед добавлением в схему лечения любых препаратов, включая витаминные, в обязательном порядке должны проконсультироваться с врачом.

Рациональный подход к профилактике и лечению остеопороза прежде всего должен основываться на принципах доказательности эффективности и безопасности. ❁



Поддержание здоровья костной ткани

Витамин К2 совместно с витамином D3 участвует в сбалансированном распределении кальция по органам и тканям. Совместное применение продуктов обеспечивает комплексный подход в восстановлении плотности костной ткани

K2

Витамин К2
100 мкг

Биологически активная форма витамина К2 в виде менахинона-7

D3

Витамин D3
600 МЕ

Биологически активная форма витамина D в виде холекальциферола

Ca
D3

Цитрат кальция с витамином D3
Биодоступная форма кальция



K2 Содержание активных веществ в 1 капсуле:

Витамин К2 (менахинон-7) 100 мкг
Кальций 115 мг

Форма выпуска: капсулы, №50

Рекомендации по применению:

Взрослым **по 1 капсуле в день** во время еды

D3 Содержание активных веществ в 1 капсуле:

Витамин D3 (холекальциферол) 600 МЕ

Форма выпуска: капсулы, №60 и №120

Рекомендации по применению:

Взрослым **по 1 капсуле в день** во время еды

Ca Содержание активных веществ в 1 таблетке:

Кальций (цитрат) 250 мг

D3 Витамин D3 (холекальциферол) 150 МЕ

Форма выпуска: таблетки, №60 и №120

Рекомендации по применению:

Взрослым **по 1 таблетке в день** во время еды

ООО «СОЛГАР Витамин»

125167, г. Москва, ул. Викторенко, д. 9, стр. 1, тел.: +7 495 974 71 81

☎ 8 (800) 100 19 09



www.solgarvitamin.ru



[SolgarRussia](https://www.SolgarRussia.com)



[SolgarRussia](https://vk.com/SolgarRussia)



Реклама

Имеются противопоказания. Перед применением необходимо проконсультироваться со специалистом.

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

Исследование применения готовой комбинации инсулинов деглудек и аспарт при сахарном диабете (SMART) в Индии: комментарий к основным результатам и выводам*

Е.В. Суркова, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Елена Викторовна Суркова, elenasurkova@mail.ru

Для цитирования: Суркова Е.В. Исследование применения готовой комбинации инсулинов деглудек и аспарт при сахарном диабете (SMART) в Индии: комментарий к основным результатам и выводам. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (34): 8–15.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-34-8-15

Сахарный диабет (СД) является заболеванием, определяющим высокую частоту системных микро- и макрососудистых осложнений. Достижение качественного гликемического контроля наряду с отсутствием нежелательных явлений, прежде всего гипогликемий, – основа улучшения прогноза заболевания. Несмотря на появление новых классов неинсулиновых сахароснижающих препаратов, при СД 2 типа нередко требуется прибегать к инсулинотерапии. Поэтому появление новых эффективных и безопасных препаратов инсулина крайне важно для реальной клинической практики. Фиксированная комбинация аналогов инсулинов нового поколения с улучшенными фармакокинетическими и фармакодинамическими показателями – базального инсулина деглудек и прандиального инсулина аспарт продемонстрировала ряд преимуществ в рандомизированных клинических исследованиях, однако опыт ее применения в реальной клинической практике пока находится на стадии накопления. В статье представлены данные открытого пострегистрационного наблюдательного исследования более тысячи пациентов в Индии.

Целью данного исследования была оценка безопасности применения комбинации инсулина деглудек/инсулина аспарт (ИДегАсп) у взрослых пациентов с сахарным диабетом (СД) в условиях рутинной клинической практики в Индии. Пациенты, соответствующие критериям включения, получали ИДегАсп по меньшей мере 12 месяцев. Сбор данных проводили исходно и через три, шесть и 12 месяцев. В исследование включили 1029 взрослых с СД, из них 671 (65,2%) мужчина и 358 (34,8%) женщин. Средний возраст участников исследования составлял $55,0 \pm 12,2$ года, а средняя продолжительность сахарного диабета – $10,8 \pm 7,4$ года. В период последующего наблюдения выявлены 30 нежелательных явлений (НЯ) у 23 (2,2%) пациентов. В подавляющем большинстве случаев эти НЯ не были связаны с применением ИДегАсп. На исходном уровне наблюдались 176 подтвержденных эпизодов гипогликемии у 67 (6,7%) пациентов на фоне предшествующей терапии. После 12 месяцев применения ИДегАсп были отмечены 11 подтвержденных эпизодов гипогликемии у 11 (1,1%) пациентов. Эпизодов тяжелой гипогликемии выявлено не было. Средний уровень гликированного гемоглобина снизился с $9,5 \pm 1,8\%$ исходно до $7,7 \pm 1,1\%$ через 12 месяцев. Данное исследование продемонстрировало безопасность ИДегАсп у пациентов с сахарным диабетом в течение одного года применения в стандартной клинической практике.

Ключевые слова: сахарный диабет, гликемический контроль, инсулин деглудек/инсулин аспарт, Индия, гипогликемия, инсулинотерапия, безопасность

* В журнале «Эффективная фармакотерапия» опубликован расширенный реферат статьи Kesavadev J, Gowda A., Kumar H., et al. Safety of insulin degludec/insulin aspart in patients with diabetes mellitus over a period of 1 year during routine clinical care in India: SMART (Study of Management of Diabetes with Ryzodeg™ Treatment), подготовленный д.м.н., профессором кафедры эндокринологии № 1 Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовского Университета) Е.В. Сурковой. Оригинальная статья опубликована в Med. Sci. (Basel). 2021; 10 (1): 1.



Распространенность сахарного диабета (СД) неуклонно возрастает, опережая все прогнозы. За последние десять лет численность больных СД в мире увеличилась более чем в два раза и превысила 537 млн человек к концу 2021 г. Согласно прогнозам Международной диабетической федерации, к 2030 г. число больных достигнет 643 млн, а к 2045 г. – 783 млн [1].

В Российской Федерации так же, как и в большинстве стран мира, отмечается рост распространенности СД. По данным Федерального регистра СД, в России на 1 января 2023 г. на диспансерном учете состояло 4 962 762 человека (3,42% населения), из них 4 581 990 (92,3%) – с СД 2 типа. Однако эти данные недооценивают реальное количество пациентов, поскольку учитывают только зарегистрированные случаи заболевания. Согласно результатам российского эпидемиологического исследования NATION, диагностируется лишь 54% случаев СД 2 типа, поэтому реальная численность пациентов может составлять порядка 10 млн (около 7% населения), что представляет чрезвычайную угрозу для долгосрочных перспектив как здоровья нации, так и организации системы здравоохранения [1]. Самыми опасными последствиями СД признаны его системные сосудистые осложнения – нефропатия, ретинопатия, поражение магистральных сосудов сердца, головного мозга, артерий нижних конечностей. Именно эти осложнения являются основной причиной инвалидизации и смерти больных СД, что приобретает гигантские масштабы в условиях глобальной эпидемии [1].

Инсулин – основа терапии СД 1 типа. В определенный момент он также может быть необходим многим пациентам с СД 2 типа. Такая необходимость может иметь место как при установлении диагноза и выраженной декомпенсации заболевания, так и при невозможности обеспечить гликемический контроль с помощью неинсулиновых сахароснижающих препаратов уже в течение заболевания [2, 3].

В статье представлены результаты исследования реальной клинической практики в Индии, оценившего безопасность применения фиксированной комбинации инсулинов деглудек (70%) и аспарт (30%) (ИДегАсп) у взрослых пациентов с СД 2 типа. Данное пострегистрационное наблюдательное исследование применения ИДегАсп в Индии, названное «Исследование применения препарата Райзодег® при сахарном диабете» (Study of Management of diabetes with Ryzodeg® Treatment (SMART)), было выполнено в связи с регуляторными требованиями. Его целью была оценка безопасности применения ИДегАсп в условиях стандартной реальной клинической практики.

Безусловно, исследование представляет особый интерес вследствие крупной выборки (более 1 тыс. пациентов) и достаточно длительного периода наблюдения (12 месяцев). Ценность для отечественного медицинского сообщества также добавляют общие для России и Индии факторы. В частности, исследование выполнено в одной из крупнейших стран мира (седьмое место по площади) с неограниченной доступностью медицинской помощи, высокой распространенностью СД 2 типа (более 10% населения) и традицией употребления богатой углеводами пищи.

В Индии, так же как в Российской Федерации, в национальных клинических рекомендациях отмечено, что при

невозможности достичь целевых показателей гликемического контроля, несмотря на применение комбинации пероральных сахароснижающих препаратов, следует рассмотреть возможность начала инсулинотерапии с применением комбинированного препарата/готовой смеси или базального инсулина один раз в сутки [4]. Базальный инсулин прежде всего позволяет контролировать уровень глюкозы плазмы натощак (ГПН), однако показатели гликированного гемоглобина (HbA1c) по-прежнему могут превышать целевое значение из-за неконтролируемых колебаний уровня постпрандиальной глюкозы в плазме (ППГ) [5, 6]. Высокие уровни ППГ – существенная проблема при лечении пациентов с СД, в том числе в связи с обильным потреблением богатой углеводами пищи [7, 8]. Постпрандиальную гипергликемию можно корректировать с помощью прандиального инсулина [9]. В то же время потребность в дополнительных инъекциях может снизить приверженность лечению [10].

Все перечисленное делает привлекательным использование ИДегАсп, состоящего из 70% инсулина деглудек и 30% инсулина аспарт и обеспечивающего контроль как глюкозы натощак, так и постпрандиальной глюкозы, а также очень удобного в применении.

Следует отметить, что, переводя пациентов на ИДегАсп, врачи называли разнообразные причины этого, например коррекция уровня HbA1c, гликемии натощак и постпрандиальной гликемии, снижение риска гипогликемии, потребность в гибком графике инъекций, неудовлетворенность пациента предшествующей терапией, побочные эффекты предшествующей терапии, улучшение контроля массы тела, улучшение функции β -клеток. Это свидетельствует о понимании того, что препарат может решить многие проблемы при СД 2 типа.

Материал и методы

Участники исследования

В исследование включали пациентов мужского и женского пола с СД в возрасте старше 18 лет, у которых планировалось начало терапии ИДегАсп на основании клинической оценки исследователя в стандартной клинической практике. Пациентов, ранее получавших терапию ИДегАсп или участвующих в другом исследовании, исключали из данного исследования.

Дизайн исследования

Данное многоцентровое проспективное несравнительное пострегистрационное наблюдательное исследование (NCT02230618; CTRI/2015/12/006442) проводили в 40 исследовательских центрах в Индии, в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и рекомендациями по надлежащей клинической практике Международной конференции по гармонизации.

На исходном уровне (визит 1) регистрировали демографические данные, анамнез (течение СД, предшествующая терапия СД, эпизоды гипогликемии на фоне предшествующей терапии и причина начала терапии ИДегАсп), сведения о препаратах сопутствующей терапии и данные о росте и массе тела. Пациентам назначали ИДегАсп, представленный на фармацевтическом рынке как Райзодег® и доступный по рецепту. Решение о нача-



ле терапии, изменении дозы и интенсификации терапии ИДегАсп, а также его дозе, сроках и частоте применения принимал исследователь в соответствии с инструкцией по применению препарата. Данные по безопасности, включая эпизоды гипогликемии в период с последнего визита, регистрировали через три месяца \pm две недели (визит 2), шесть месяцев \pm две недели (визит 3) и 12 месяцев \pm две недели (визит 4). Данные об эпизодах гипогликемии на фоне предшествующей терапии регистрировали на основании сообщений пациентов о подтвержденных (уровень глюкозы $< 3,1$ ммоль/л (56 мг%)) или тяжелых, требующих посторонней помощи эпизодах гипогликемии в первые четыре недели до начала терапии ИДегАсп. Поскольку исследование было неинтервенционным, тщательно структурированный самостоятельный мониторинг уровня глюкозы в крови не требовался. Данные об эпизодах гипогликемии в течение 12 месяцев терапии ИДегАсп регистрировали на основании сообщений пациентов о подтвержденных или тяжелых эпизодах гипогликемии на визитах в рамках последующего наблюдения.

Оценка безопасности

В течение года врачи оценивали и квалифицировали сообщения пациентов о проблемах с безопасностью следующим образом: нежелательные явления (НЯ), серьезные НЯ, нежелательные реакции (НР), серьезные НР и подтвержденные или тяжелые эпизоды гипогликемии. Кроме того, регистрировали сведения о причинно-следственной связи (вероятная, возможная или маловероятная), степени тяжести (легкая, умеренная или тяжелая) и исходе (выздоровление/разрешение, в процессе выздоровления/разрешения, выздоровление/разрешение с последствиями, без выздоровления/разрешения, смертельный исход или неизвестно) НЯ/НР.

Оценка сахароснижающей эффективности

Конечные точки включали среднее изменение показателей HbA1c, ГПН и ППГ относительно исходного уровня через три, шесть и 12 месяцев в общей популяции. Дополнительный анализ включал среднее изменение показателей HbA1c, ГПН и ППГ относительно исходного уровня через

три, шесть и 12 месяцев со стратификацией по предшествующей терапии (пероральная противодиабетическая терапия (ППДТ), при этом препараты группы агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 получали лишь 0,5% выборки, или инсулин). Поскольку исследование было неинтервенционным, для оценки регистрировали последние значения уровней глюкозы натощак и постпрандиальной глюкозы в разные контрольные моменты времени либо с помощью лабораторного анализа, либо с помощью глюкометра.

Статистический анализ

Статистический анализ данных проводили с использованием программного обеспечения Statistical Analysis Software (версия 9.4). Для оценки изменений уровней HbA1c, ГПН и ППГ и подтвержденных эпизодов гипогликемии использовали парный двусторонний критерий Стьюдента с уровнем значимости 5%.

Результаты

Распределение пациентов и их исходные характеристики

В исследование было включено 1029 пациентов с СД в возрасте старше 18 лет, у которых планировалось начало терапии ИДегАсп на основании клинической оценки исследователя в стандартной клинической практике. Пациентов, ранее получавших терапию ИДегАсп или участвующих в другом исследовании, исключали из данного исследования (табл. 1). Среди всех участников исследования было 65,2% мужчин. Средний возраст пациентов составлял $55,0 \pm 12,2$ года, а средняя продолжительность СД – $10,8 \pm 7,4$ года. Следует принять во внимание особенности популяции. Прежде всего это иные, чем у европейцев, антропометрические показатели: относительно небольшая масса тела ($73,2 \pm 12,5$ кг) при большой окружности талии ($95,2 \pm 11,6$ см). Окружность талии является показателем абдоминального ожирения. Для азиатов таковой составляет более 90 см у мужчин и более 80 см у женщин, для европейцев – более 102 см у мужчин и более 88 см у женщин. Микро- и макрососудистые осложнения регистрировали на исходном уровне (табл. 2). Наиболее частой причиной начала терапии ИДегАсп, упоминаемой лечащими врачами, была коррекция уровня HbA1c – 895 (87,0%) случаев (см. табл. 2). Пациенты могли начать терапию ИДегАсп по нескольким причинам.

Безопасность и переносимость

Нежелательные явления и нежелательные реакции. Среди 1029 пациентов у 23 (2,2%) наблюдалось 30 НЯ, у пяти (0,5%) – более одного. НЯ, наблюдавшиеся у двух пациентов и более, включали гипертермию ($n = 5$), утомляемость ($n = 2$), развитие инфекции верхних дыхательных путей ($n = 2$), головокружение ($n = 2$) и мышечный спазм ($n = 2$) (табл. 3). Для большинства НЯ (23 из 30 у 20 пациентов) связь с применением исследуемого препарата была маловероятной. Для пяти НЯ у трех пациентов ассоциация с применением исследуемого препарата была вероятной, для двух НЯ у двух пациентов – возможной. У двух пациентов наблюдались НЯ, приведшие к смертельному исходу. Однако оба этих НЯ не были связаны с применением исследуемого препарата (см. табл. 3).

Таблица 1. Обзор распределения пациентов

Категория	Количество, n (%)
Пациенты, включенные в выборку для анализа безопасности*	1029 (100)
Пациенты, включенные в выборку для анализа эффективности**	1003 (97,5)
Пациенты, завершившие исследование	971 (94,4)
Пациенты, прекратившие участие в исследовании***:	58 (5,6)
■ утрачен контакт для последующего наблюдения	41 (4,0)
■ развитие нежелательных реакций	0
■ прекращение терапии ИДегАсп	12 (1,2)
■ другое	6 (0,6)

* Пациенты, получившие по меньшей мере одну дозу ИДегАсп в период исследования.

** Пациенты по меньшей мере с одним измеренным значением гликированного гемоглобина или глюкозы плазмы натощак или подтвержденным эпизодом гипогликемии после исходного уровня.

*** Один пациент прекратил участие в исследовании по нескольким причинам.



В период исследования были зарегистрированы семь НР у пяти (0,5%) пациентов: утомляемость, головокружение, увеличение массы тела, гипергликемия, повышение аппетита и травма.

Один пациент мог сообщить о нескольких НЯ/НР.

Эпизоды гипогликемии. За весь период наблюдения тяжелые гипогликемии зарегистрированы не были, в то время как исходно, на фоне другой терапии, было отмечено 24 тяжелых эпизода гипогликемии у 17 (1,7%) пациентов. Через 12 месяцев число эпизодов подтвержденных нетяжелых гипогликемий снизилось с исходных 176 до 11 (табл. 4).

Другие нежелательные явления. Большинство иных нежелательных явлений, связанных с безопасностью, были легкой или умеренной степени тяжести, носили временный характер и не приводили к прекращению терапии исследуемым препаратом.

Прибавки массы тела отмечено не было. Через 12 месяцев средняя масса тела составила $73,5 \pm 12,5$ кг по сравнению с $73,2 \pm 12,5$ кг на исходном уровне.

Суточная доза ИДегАсп

Суточная доза ИДегАсп через 12 месяцев применения возросла незначительно по сравнению с исходной – до $22,2 \pm 27,9$ против $20,4 \pm 10,9$ ЕД соответственно (для всех пациентов – и инсулин-наивных, и с опытом).

Эффективность

Гликированный гемоглобин. ИДегАсп продемонстрировал высокую сахароснижающую эффективность. Уже к третьему месяцу терапии уровень HbA1c снизился на $1,0 \pm 1,2\%$, а максимальное снижение наблюдалось через 12 месяцев – на $1,7 \pm 1,6\%$. В целом уровень HbA1c снизился с $9,5 \pm 1,8\%$ (исходно) до $7,7\% \pm 1,1\%$ (через 12 месяцев) (рисунок, табл. 5). Снижение уровня HbA1c на каждом визите было статистически значимым ($p < 0,0001$) по сравнению с исходными значениями как в общей популяции, так и в группах пациентов, получавших ППДТ и инсулин. **Глюкоза плазмы натощак и постпрандиальная глюкоза.** Было отмечено значимое снижение гликемии натощак и постпрандиальной гликемии, как после завтрака, так и после обеда. Через 12 месяцев уровень ГПН снизился с $10,0 \pm 3,3$ до $7,2 \pm 1,8$ ммоль/л (см. рисунок, табл. 5).

Снижение уровня ГПН на каждом визите было статистически значимым ($p < 0,0001$) по сравнению с исходными значениями как в общей популяции, так и в группах пациентов, получавших ППДТ и инсулин.

Уровень ПППГ после завтрака снизился с $14,8 \pm 4,3$ до $10,2 \pm 2,6$ ммоль/л через 12 месяцев. Аналогичным образом изменился уровень ПППГ после обеда – с $14,1 \pm 4,7$ до $10,1 \pm 2,2$ ммоль/л (см. рисунок). Снижение уровня ПППГ после завтрака и обеда во все контрольные моменты времени было статистически значимым ($p < 0,0001$) по сравнению с показателями на исходном уровне.

Общий холестерин, холестерин липопротеинов высокой плотности и триглицериды. Хотя уровни общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов находились исходно в пределах нормы, в процессе наблюдения было отмечено их снижение (табл. 6). Полученные различия не были статистически значимыми, однако эти данные заслужива-

Таблица 2. Демографические и другие исходные характеристики 1029 пациентов

Показатель	Значение
Мужчины, n (%)	671 (65,2)
Возраст, полных лет (среднее \pm СО)	$55,0 \pm 12,2^*$
Окружность бедер, см (среднее \pm СО)	$98,7 \pm 12,5^{**}$
Окружность талии, см (среднее \pm СО)	$95,2 \pm 11,6^{***}$
Масса тела, кг (среднее \pm СО)	$73,2 \pm 12,5^{****}$
Микрососудистые осложнения (и нейропатия), n (%):	
■ периферическая нейропатия	214 (20,8)
■ нефропатия	74 (7,2)
■ автономная нейропатия	72 (7,0)
■ ретинопатия	63 (6,1)
Макрососудистые осложнения, n (%):	
■ ишемическая болезнь сердца	76 (7,4)
■ инсульт	22 (2,1)
Макроангиопатия, включая заболевание периферических сосудов	20 (1,9)
Причины начала терапии ИДегАсп, n (%):	
■ коррекция уровня HbA1c	895 (87,0)
■ коррекция уровня ПППГ	645 (62,7)
■ коррекция уровня ГПН	593 (57,6)
■ снижение риска гипогликемии	413 (40,1)
■ потребность в гибком графике инъекций	228 (22,2)
■ неудовлетворенность пациента предшествующей терапией	153 (14,9)
■ побочные эффекты предшествующей терапии	27 (2,6)
■ улучшение контроля массы тела	126 (12,2)
■ улучшение функции β -клеток	73 (7,1)
■ другое	6 (0,6)

* n = 1027.

** n = 474.

*** n = 682.

**** n = 1028.

Примечание: СО – стандартное отклонение.

ют внимания, так как сходные результаты, но уже статистически значимые, были получены позднее на фоне применения ИДегАсп в исследовании реальной клинической практики большей длительности (два года) в Турции [11].

Обсуждение

ИДегАсп был впервые одобрен Министерством здравоохранения Японии в декабре 2012 г. [12]. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США одобрило его к применению в сентябре 2015 г. [13]. Данный препарат доступен на рынке Индии с января 2015 г. [14], а в России зарегистрирован в ноябре 2013 г. [15]. ИДегАсп обеспечивает полный (ГПН + ПППГ) гликемический контроль, а также прост и удобен в применении [16–18]. Компонент базального инсулина в составе ИДегАсп обладает длительным периодом действия [19, 20]. Эффективность и безопасность ИДегАсп подтверждены результатами предшествующих исследований фаз II и III [16, 21–24]. Тем не менее, чтобы обеспечить безопасность его применения в индийской популяции, было рекомендовано выполнить пострегистрационное исследование безопасности в стандартной клинической практике. Продолжительность исследования в один



год сочли достаточной для выявления любых нежелательных явлений и реакций, связанных с применением ИДегАсп.

В данном исследовании у пациентов с СД, получавших ИДегАсп в стандартной клинической практике в течение 12 месяцев, наблюдалась приемлемая переносимость лечения, а также статистически значимое снижение уровней ГПН

и ППГ наряду со снижением уровня HbA1c на $1,7 \pm 1,6\%$ через 12 месяцев по группе в целом. У пациентов, ранее получавших ППДТ, уровень HbA1c снизился с 9,3 до 7,6%, у ранее получавших инсулин – с 9,9 до 8,1%. Следует обратить внимание на более высокие показатели HbA1c на исходном уровне у получавших инсулин. Своевременная оптимизация дозы и интенсификация инсулинотерапии (факторы, которые

Таблица 3. Обзор нежелательных явлений и нежелательных реакций у 1029 пациентов (выборка для анализа безопасности), n (%)

Показатель	Нежелательное явление	Нежелательная реакция
Общее количество зарегистрированных НЯ/НР	30	7
Степень тяжести:		
▪ легкая	19 (1,8) {25}	3 (0,3) {5}
▪ умеренная	1 (0,1) {1}	1 (0,1) {1}
▪ тяжелая	3 (0,3) {4}	1 (0,1) {1}
Исход НЯ:		
▪ выздоровление/разрешение	16 (1,6) {19}	3 (0,3) {3}
▪ без выздоровления/разрешения	5 (0,5) {8}	1 (0,1) {3}
▪ в процессе выздоровления/разрешения	–	–
▪ смертельный исход	2 (0,2) {2}	–
▪ выздоровление/разрешение с последствиями	–	–
▪ неизвестно	1 (0,1) {1}	1 (0,1) {1}
Причинно-следственная связь с применением исследуемого препарата:		
▪ вероятная	3 (0,3) {5}	–
▪ возможная	2 (0,2) {2}	–
▪ маловероятная	20 (1,9) {23}	–
НЯ, зарегистрированные у ≥ 2 пациентов, или количество зарегистрированных НР:		
▪ утомляемость	2 (0,2) {2}	1 (1,0) {1}
▪ гипертермия	5 (0,5) {5}	–
▪ инфекция верхних дыхательных путей	2 (0,2) {2}	–
▪ головокружение	2 (0,2) {2}	1 (0,1) {1}
▪ мышечные спазмы	2 (0,2) {2}	–
▪ увеличение массы тела	–	1 (0,1) {1}
▪ гипергликемия	–	1 (0,1) {1}
▪ повышение аппетита	–	1 (0,1) {2}
▪ травмы, отравления и осложнения процедур	–	1 (1,0) {1}

Таблица 4. Подтвержденные или тяжелые эпизоды гипогликемии, n (%)

Показатель	Визит 1 (исходно)	Визит 2 (3 месяца \pm 2 недели)	Визит 3 (6 месяцев \pm 2 недели)	Визит 4 (12 месяцев \pm 2 недели)
Подтвержденная гипогликемия	67 (6,7) {176}	12 (1,2) {28}	15 (1,5) {17}	11 (1,1) {11}
Тяжелая гипогликемия	17 (1,7) {24}	–	–	–

Примечание: цифрами в {} обозначено фактическое количество эпизодов, наблюдавшихся у пациентов.

Таблица 5. Значения HbA1c, ГПН и ППГ в течение всего периода исследования

Показатель	Визит 1 (исходно)	Визит 2 (3 месяца \pm 2 недели)	Визит 3 (6 месяцев \pm 2 недели)	Визит 4 (12 месяцев \pm 2 недели)
HbA1c, % (чел.)	$9,5 \pm 1,8$ (903)	$8,3 \pm 1,3$ (629)	$8,1 \pm 1,3$ (705)	$7,7 \pm 1,1$ (892)
HbA1c инсулин-наивных пациентов, % (чел.)	$9,3 \pm 1,7$ (678)	$8,2 \pm 1,3$ (498)	$7,9 \pm 1,2$ (534)	$7,6 \pm 1,0$ (650)
HbA1c после перевода с базального инсулина, % (чел.)	$9,9 \pm 1,9$ (225)	$8,7 \pm 1,2$ (131)	$8,7 \pm 1,4$ (171)	$8,1 \pm 1,1$ (242)
ГПН, ммоль/л (чел.)	$10,0 \pm 3,3$ (792)	$8,0 \pm 2,1$ (748)	$7,5 \pm 2,0$ (768)	$7,2 \pm 1,8$ (896)
ППГ после завтрака, ммоль/л (чел.)	$14,8 \pm 4,3$ (476)	$11,8 \pm 3,0$ (461)	$11,1 \pm 2,9$ (468)	$10,2 \pm 2,6$ (515)
ППГ после обеда, ммоль/л (чел.)	$14,1 \pm 4,7$ (175)	$10,1 \pm 2,6$ (161)	$10,4 \pm 2,7$ (175)	$10,1 \pm 2,2$ (253)
ППГ после ужина, ммоль/л (чел.)	$12,0 \pm 3,2$ (3)	$8,9 \pm 1,5$ (17)	$10,7 \pm 1,8$ (12)	$9,2 \pm 1,8$ (10)



часто игнорируются) могли обеспечить более эффективный гликемический контроль. В соответствии с инструкцией по применению лечащий врач мог применять ИДегАсп один или два раза в сутки, что может объяснить улучшение уровня ППГ как после завтрака, так и после обеда. Снижение уровня ППГ после разных приемов пищи также отчасти можно объяснить улучшением уровня глюкозы до приема пищи. Основные причины начала терапии ИДегАсп, указанные врачами, включали улучшение гликемического контроля, снижение риска развития гипогликемии и гибкий график применения препарата.

НЯ, наблюдавшиеся в данном исследовании, были немногочисленными, преимущественно легкой или умеренной степени тяжести, носили временный характер и в основном не были связаны с применением исследуемого препарата. Наиболее частыми НЯ были гипертермия, утомляемость, инфекция верхних дыхательных путей, головокружение и мышечный спазм. Два серьезных НЯ, зарегистрированных в данном исследовании, привели к смертельному исходу; однако они не были связаны с применением исследуемого препарата. Подтвержденные эпизоды гипогликемии были немногочисленными. Случаи развития тяжелых эпизодов гипогликемии в период исследования отсутствовали.

В другом исследовании в условиях реальной клинической практики у 152 пациентов с СД 2 типа в Индии были зарегистрированы только пять нетяжелых эпизодов гипогликемии при средней продолжительности применения ИДегАсп 10,3 месяца [25].

В отличие от традиционных готовых смесей инсулинов при применении ИДегАсп риск развития гипогликемии статистически значимо снижался. Это может быть обусловлено отсутствием эффекта плеча (более продолжительного, нефизиологичного постпрандиального эффекта на готовых смесях) при применении ИДегАсп, а также равномерным, более предсказуемым снижением уровня глюкозы, которое обеспечивает инсулин деглудек [26].

В открытом исследовании фазы III продолжительностью 26 недель у пациентов с СД 2 типа в Японии общее количество подтвержденных эпизодов гипогликемии (134 против 190) и эпизодов ночной гипогликемии (27 против 37) было численно меньше при применении ИДегАсп один раз в сутки по сравнению с применением инсулина гларгин 100 ЕД один раз в сутки [16].

В данном исследовании инсулинотерапия с применением ИДегАсп обеспечивала статистически значимое снижение уровня HbA1c на $1,0 \pm 1,2\%$ через три месяца и $1,7 \pm 1,6\%$ через 12 месяцев. Аналогичным образом, уровни ГПН статистически значимо снижались через 12 месяцев независимо от ППДТ или инсулинотерапии на исходном уровне. Снижение уровней ППГ после завтрака и обеда через 12 месяцев также было стабильным и статистически значимым.

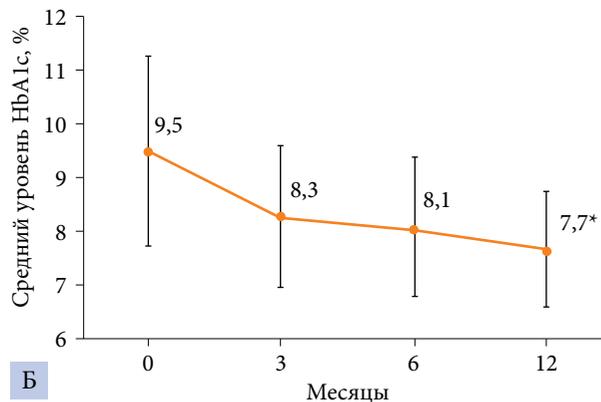
Результаты, полученные в данном исследовании, согласуются с результатами предшествовавшего исследования в условиях реальной клинической практики, выполненного в Индии, в котором наблюдалось снижение уровня HbA1c с $9,5 \pm 1,3\%$ (исходно) до $7,5 \pm 0,4\%$ (через 12 месяцев) [27]. В обсуждаемом нами исследовании уровень HbA1c уменьшился

Таблица 6. Динамика параметров липидного профиля, мг%

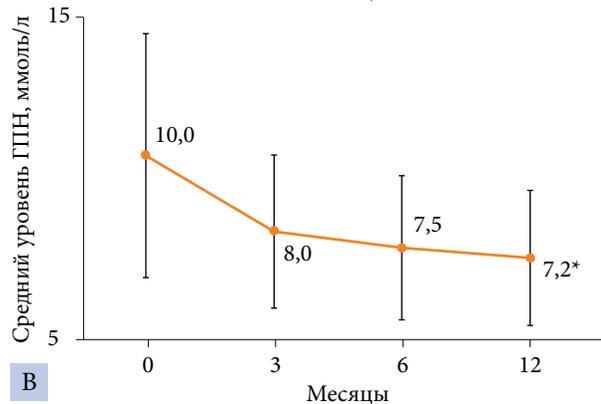
Параметр	Визит 1 (исходно)	Визит 2 (3 месяца ± 2 недели)	Визит 3 (6 месяцев ± 2 недели)	Визит 4 (12 месяцев ± 2 недели)
Общий холестерин	173,1 ± 45,9	160,9 ± 36,7	156,0 ± 35,0	148,0 ± 35,4
ЛПВП	44,6 ± 12,2	46,2 ± 11,1	45,6 ± 12,3	47,2 ± 14,1
ЛПНП	97,9 ± 37,7	88,9 ± 31,0	82,5 ± 31,3	77,7 ± 29,8
Триглицериды	164,2 ± 103,8	127,2 ± 46,6	128,9 ± 48,9	119,0 ± 51,0

Примечание: ЛПВП – липопротеины высокой плотности.

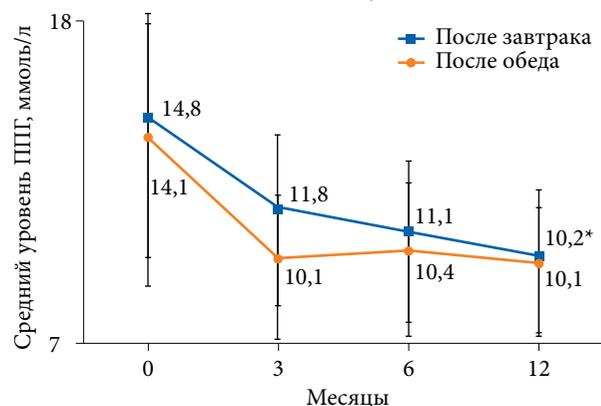
А



Б



В



* p < 0,0001.

Примечание: СО – стандартное отклонение.

Динамика средних (± СО) уровней HbA1c (А), ГПН (Б) и ППГ (В)



с $9,5 \pm 1,8$ до $7,7 \pm 1,1\%$ за аналогичный период. В международных клинических исследованиях снижение среднего уровня HbA1c варьируется в диапазоне 1,1–1,7% за 26 недель, что также сравнимо со снижением в обсуждаемом исследовании – на 1,7% за 52 недели [15, 20, 21, 23]. Снижение уровня ГПН в уже упомянутом наблюдательном исследовании в Индии (с $8,6 \pm 1,8$ до $5,7 \pm 0,7$ ммоль/л через 12 месяцев) также сопоставимо с результатами, полученными в данном исследовании. Так, через 12 месяцев ГПН уменьшилась с $10,0 \pm 3,3$ до $7,2 \pm 1,8$ ммоль/л [27].

Преимущества обсуждаемого исследования – длительный период последующего наблюдения (один год) с большим количеством пациентов в условиях стандартной клинической практики и низкая частота выбывания из исследования.

Данное наблюдательное исследование в условиях реальной клинической практики не лишено некоторых ограничений. Так, гипогликемии регистрировались на основании сообщений пациентов о подтвержденных или тяжелых эпизодах гипогликемии, в связи с чем существует вероятность, что не все эпизоды были учтены. Кроме того, протокол исследования не предусматривал группу сравнения, и показатели как безопасности, так и эффективности отражают комбинированный эффект ИДегАсп и других сопутствующих сахароснижающих средств, которые применяли пациенты. Наконец, сведения о типе СД и суточной частоте применения ИДегАсп регистрировали не для всех пациентов.

Литература

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск. М., 2023.
2. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2021. *Diabetes Care*. 2021; 44 (Suppl. 1): S1–S2.
3. Chawla R., Makkar B.M., Aggarwal S., et al. RSSDI consensus recommendations on insulin therapy in the management of diabetes. *Int. J. Diabetes Dev. Ctries*. 2019; 39: S43–S92.
4. Chawla R., Madhu S.V., Makkar B.M., et al. RSSDI-ESI clinical practice recommendations for the management of type 2 diabetes mellitus 2020. *Int. J. Diabetes Dev. Ctries*. 2020; 24: 1–122.
5. Chan J.C., Bunnag P., Chan S.P., et al. Glycaemic responses in Asian and non-Asian people with type 2 diabetes initiating insulin glargine 100 units/mL: a patient-level pooled analysis of 16 randomised controlled trials. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018; 135: 199–205.
6. Woerle H.J., Neumann C., Zschau S., et al. Impact of fasting and postprandial glycemia on overall glycemic control in type 2 diabetes: importance of postprandial glycemia to achieve target HbA1c levels. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2007; 77 (2): 280–285.
7. Mohan V., Unnikrishnan R., Shobana S., et al. Are excess carbohydrates the main link to diabetes & its complications in Asians? *Indian J. Med. Res.* 2018; 148 (5): 531–538.
8. Mohan V., Kalra S., Kesavadev J., et al. Consensus on initiation and intensification of premix insulin in type 2 diabetes management. *J. Assoc. Physicians India*. 2017; 65 (4): 59–73.
9. Sheldon B., Russell-Jones D., Wright J. Insulin analogues: an example of applied medical science. *Diabetes Obes. Metab.* 2009; 11 (1): 5–19.
10. Polonsky W.H., Fisher L., Guzman S., et al. Psychological insulin resistance in patients with type 2 diabetes: the scope of the problem. *Diabetes Care*. 2005; 28 (10): 2543–2545.
11. Oner H., Gunhan H.G., Yavuz D.G. Intensification of insulin treatment with insulin degludec/aspart in type 2 diabetic patients: a 2-year real-world experience. *Front. Clin. Diabetes Healthc.* 2022; 3: 783277.
12. Novo Nordisk Company Announcement. Ryzodeg® (Insulin Degludec/Insulin Aspart) // <https://www.novonordisk.com/content/nncorp/global/en/news-and-media/news-and-ir-materials/news-details.html?id=2111>.
13. Fierce Biotech. FDA Approves Two New Drug Treatments for Diabetes Mellitus // <https://www.fiercebiotech.com/biotech/fda-approves-two-new-drug-treatments-for-diabetes-mellitus>.
14. The Economic Times. Novo Nordisk Launches Diabetes Drug Ryzodeg in India // <https://health.economictimes.indiatimes.com/news/pharma/novo-nordisk-launches-diabetes-drug-ryzodeg-in-india/45941727>.

В Индии у пациентов, получавших ИДегАсп, наблюдалась приемлемая переносимость препарата. Новые сигналы о безопасности выявлены не были. Большинство НЯ были легкой или умеренной степени тяжести, носили временный характер и не приводили к прекращению терапии исследуемым препаратом. У пациентов, получавших ИДегАсп, наблюдалось улучшение гликемического контроля (уровней HbA1c, ГПН и ППГ) без ущерба для безопасности. Большинству пациентов ИДегАсп назначали для улучшения гликемического контроля, снижения риска развития гипогликемии и обеспечения гибкого графика инъекций. По результатам исследования в целом, бесспорно, можно сделать общий вывод о том, что у пациентов, получавших ИДегАсп, наблюдалось значимое улучшение гликемического контроля (уровни HbA1c, ГПН и ППГ) без ущерба для безопасности. Кроме того, приемлемая переносимость данного препарата и нейтральное влияние на массу тела обеспечивают дополнительные патогенетически значимые преимущества для пациентов с СД.

Вывод

В проспективном неинтервенционном исследовании применения фиксированной комбинации инсулинов дегludec и аспарт при сахарном диабете (SMART) в Индии были подтверждены долгосрочные безопасность и эффективность ИДегАсп в условиях стандартной клинической практики. 🌐



15. Государственный реестр лекарственных средств (minzdrav.gov.ru).
16. Onishi Y., Ono Y., Rabol R., et al. Superior glycaemic control with once-daily insulin degludec/insulin aspart versus insulin glargine in Japanese adults with type 2 diabetes inadequately controlled with oral drugs: a randomized, controlled phase 3 trial. *Diabetes Obes. Metab.* 2013; 15 (9): 826–832.
17. Philis-Tsimikas A., Astamirova K., Gupta Y., et al. Similar glycaemic control with less nocturnal hypoglycaemia in a 38-week trial comparing the IDegAsp co-formulation with insulin glargine U100 and insulin aspart in basal insulin-treated subjects with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2019; 147: 157–165.
18. Kumar A., Sharma S.K., Gupta A., et al. Indian reality of managing type 2 diabetes: an expert review of global and national guidelines for optimum insulin use. *J. Diabetol.* 2020; 11 (3): 148–157.
19. Hompesch M., Morrow L., Watkins E., et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic responses of insulin degludec in African American, white, and Hispanic/Latino patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin. Ther.* 2014; 36 (4): 507–515.
20. Heise T., Korsatko S., Nosek L., et al. Steady state is reached within 2-3 days of once-daily administration of degludec, a basal insulin with an ultralong duration of action. *J. Diabetol.* 2015; 8 (1): 132–138.
21. Heise T., Tack C.J., Cuddihy R., et al. A new-generation ultra-long-acting basal insulin with a bolus boost compared with insulin glargine in insulin-naïve people with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *Diabetes Care.* 2011; 34 (3): 669–674.
22. Niskanen L., Leiter L.A., Franek E., et al. Comparison of a soluble co-formulation of insulin degludec/insulin aspart vs biphasic insulin aspart 30 in type 2 diabetes: a randomised trial. *Eur. J. Endocrinol.* 2012; 167 (2): 287–294.
23. Hirsch I.B., Bode B., Courreges J.-P., et al. Insulin degludec/insulin aspart administered once daily at any meal, with insulin aspart at other meals versus a standard basal-bolus regimen in patients with type 1 diabetes: a 26-week, phase 3, randomized, open-label, treat-to-target trial. *Diabetes Care.* 2012; 35 (11): 2174–2181.
24. Rodbard H.W., Cariou B., Pieber T.R., et al. Treatment intensification with an insulin degludec (IDeg)/insulin aspart (IAsp) co-formulation twice daily compared with basal IDeg and prandial IAsp in type 2 diabetes: a randomized, controlled phase III trial. *Diabetes Obes. Metab.* 2016; 18 (3): 274–280.
25. Kesavadev J., Saboo B.D., Shankar A., et al. IDegAsp improves glycemic control with minimal hypoglycemia – an Indian real-world study in T2D subjects. *Diabetes.* 2018; 67 (Suppl. 1): 389-P.
26. Franek E., Haluzik M., Varžič S.C., et al. Twice-daily insulin degludec/insulin aspart provides superior fasting plasma glucose control and a reduced rate of hypoglycaemia compared with biphasic insulin aspart 30 in insulin-naïve adults with type 2 diabetes. *Diabet. Med.* 2016; 33 (4): 497–505.
27. Kalra S., Baruah M.P. Insulin degludec aspart: one-year real world experience. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2016; 20 (3): 369–371.

Study of Use of Fixed-Ratio Co-Formulation of Insulin Degludec and Aspart in Diabetes Mellitus (SMART) in India: Commentary on the Main Results and Conclusions

Ye.V. Surkova, MD, PhD, Prof.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Yelena V. Surkova, elenasurkova@mail.ru

Diabetes mellitus (DM) is a disease that determines the high frequency of systemic micro- and macrovascular complications. Achieving high-quality glycaemic control along with the absence of adverse events, primarily hypoglycemia, is the basis for improving the prognosis of the disease. Despite the emergence of new classes of non-insulin hypoglycaemic drugs, type 2 diabetes often requires resorting to insulin therapy. Therefore, the emergence of new effective and safe insulin preparations is extremely important for real clinical practice.

A fixed combination of new generation insulin analogues with improved pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters – basal insulin degludec and prandial insulin aspart has demonstrated a number of advantages in randomized clinical trials, however, the experience of its application in real clinical practice is still at the accumulation stage.

The article presents data from an open post-registration observational study of more than a thousand patients in India. The aim of this study was to evaluate the safety of the use of the combination of insulin degludec/insulin aspart (IDegAsp) in adult patients with diabetes mellitus (DM) in routine clinical practice in India. Patients who met the inclusion criteria received IDegAsp for at least 12 months. Data collection was carried out initially and after 3, 6 and 12 months. The study included 1,029 adults with diabetes, including 671 (65.2%) men and 358 (34.8%) women. The average age of the study participants was 55.0 ± 12.2 years, and the average duration of diabetes mellitus was 10.8 ± 7.4 years. During the follow-up period, 30 adverse events (AE) were detected in 23 (2.2%) patients. In the vast majority of cases, these AE were not associated with the use of IDegAsp. At baseline, 176 confirmed episodes of hypoglycemia were observed in 67 (6.7%) patients on the background of previous therapy. After 12 months of using IDegAsp, 11 confirmed episodes of hypoglycemia were observed in 11 (1.1%) patients. No episodes of severe hypoglycemia were detected. The average level of glycated hemoglobin decreased from $9.5 \pm 1.8\%$ at baseline to $7.7 \pm 1.1\%$ after 12 months. This study demonstrated the safety of IDegAsp in patients with diabetes mellitus for one year of use in standard clinical practice.

Keywords: diabetes mellitus, glycaemic control, insulin degludec/insulin aspart, India, hypoglycemia, insulin therapy, safety



¹ Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

² Московский
клинический
научный центр
им. А.С. Логинова

Анализ показателей офисного и амбулаторного суточного мониторинга артериального давления как предмет особого внимания для оценки эффективности лечения артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2 типа

С.В. Иванова, д.м.н., проф.¹, И.В. Мелехина¹, Е.Н. Ющук, д.м.н., проф.¹,
А.М. Мкртумян, д.м.н., проф.^{1,2}, И.И. Тельтевская¹, Е.Ю. Труш¹

Адрес для переписки: Инна Валерьевна Мелехина, melekhinaiv@yandex.ru

Для цитирования: Иванова С.В., Мелехина И.В., Ющук Е.Н. и др. Анализ показателей офисного и амбулаторного суточного мониторинга артериального давления как предмет особого внимания для оценки эффективности лечения артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2 типа. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (34): 16–22.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-34-16-22

Эффективный контроль артериального давления (АД) имеет определяющее значение для снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и сахарным диабетом (СД) 2 типа. Как правило, рутинный контроль ограничивается измерением АД на приеме у врача (офисное измерение), что не всегда отражает истинное состояние гемодинамики.

Цель исследования – проанализировать показатели офисного и амбулаторного суточного мониторинга АД (СМАД) у больных АГ без СД и с СД 2 типа.

Материал и методы. В исследование включены 83 амбулаторных пациента с АГ, получавших антигипертензивную терапию, из них 36 (43,4%) с сопутствующим СД 2 типа. Все они прошли клиническое обследование с оценкой показателей офисного АД, а также лабораторное обследование (клинический и биохимический анализ крови, мочи) и инструментальное (СМАД, эхокардиография).

Результаты. По данным офисного контроля, достижение целевых значений АД отмечено у 31,9% пациентов без СД и 8,4% лиц с СД 2 типа. Согласно результатам СМАД, неэффективный контроль АГ зарегистрирован у 70,2 и 80,6% больных соответственно. У пациентов с СД 2 типа чаще выявлялась неконтролируемая АГ со значимым повышением систолического АД (САД) и пульсового АД (ПАД) в ночные часы. Степень ночного снижения САД достоверно коррелировала с длительностью СД 2 типа, а среднесуточное ПАД – с уровнем глюкозы крови натощак и гликированного гемоглобина.

Заключение. Несмотря на сопоставимую приверженность антигипертензивной терапии в обеих группах, у пациентов с СД 2 типа реже отмечалось достижение целевых цифр АД как при офисном измерении, так и при СМАД. Практически у каждого седьмого с СД 2 типа выявлялось нарушение суточного профиля АД по типу найт-пикер, что требует особого внимания при ведении данной категории больных.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, офисное артериальное давление, суточное мониторирование артериального давления



Своевременная диагностика и эффективный контроль артериальной гипертензии (АГ) являются важными составляющими снижения риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смерти и имеют первостепенное значение у лиц из групп высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР), к которым относятся больные сахарным диабетом (СД) 2 типа [1]. Доказано, что у пациентов с СД 2 типа эффективный контроль артериального давления (АД) способствует снижению вероятности развития микро- и макрососудистых осложнений, а также смерти [1–3].

Недооценка степени тяжести и особенностей течения АГ приводит к неадекватному ее контролю, что в настоящее время остается достаточно распространенным явлением [4]. Как правило, рутинный контроль ограничивается измерением АД на приеме у врача (офисное измерение), что не всегда отражает истинное состояние гемодинамики и, следовательно, приводит к недооценке ССР. В соответствии с рекомендациями по ведению больных АГ Европейского общества кардиологов 2018 г. [2] и Российского кардиологического общества 2020 г. [3] для улучшения ситуации показано внеофисное измерение АД: домашний самоконтроль и суточное мониторирование (СМАД). Внеофисное измерение АД важно для выявления скрытой неэффективности лечения АГ у пациентов, получающих антигипертензивную терапию.

Среди фенотипов АГ особого внимания заслуживают недостаточное снижение АД в ночные часы и ночная гипертензия, вносящие существенный вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений. Остаточная ночная АГ является значимым фактором ССР даже при нормальном клиническом АД, измеренном на приеме у врача. Неслучайно в рекомендациях Европейского общества по артериальной гипертензии 2023 г. подчеркивается уникальный потенциал СМАД [5]. Согласно полученным данным, СМАД способствует выявлению пациентов с нераспознанной АГ, недооцененной или переоцененной степенью ее тяжести, оценке эффективности проводимой терапии [3, 5–7]. Однако на сегодняшний день полезность и информативность большинства показателей СМАД, а также их клиническая интерпретация в группах высокого и очень высокого риска по-прежнему широко дискутируются.

В связи с этим *целью* нашего исследования стал анализ показателей офисного АД и амбулаторного СМАД у больных АГ без СД и с сопутствующим СД 2 типа.

Материал и методы

В исследование включены 83 больных АГ первой – третьей степени в возрасте от 40 до 60 лет. Средний возраст пациентов составил 54,0 [48,0; 58,0] года. Длительность АГ – 5,0 [2,0; 10,0] года.

Среди участников исследования было 51,8% мужчин и 48,2% женщин.

Критерии включения в исследование:

- ✓ эссенциальная АГ первой – третьей степени;
- ✓ синусовый ритм;
- ✓ подписанное информированное согласие.

Критерии невключения:

- ✓ симптоматическая АГ, фибрилляция предсердий, клинически значимая ишемическая болезнь сердца, в том числе инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность третьего и четвертого функционального класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации;
- ✓ тяжелые сопутствующие соматические заболевания;
- ✓ СД 1 типа;
- ✓ СД 2 типа, требующий назначения инсулинотерапии.

Исследование было одобрено межвузовским комитетом по этике (протокол от 24.05.2018 № 05-18).

Всем включенным в исследование проводились общеклиническое обследование, клинический и биохимический анализ крови (глюкоза, гликированный гемоглобин, общий холестерин (ОХ) и липидный профиль, мочевины, креатинин с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ), клинический анализ мочи, электрокардиограмма в 12 общепринятых отведениях, трансторакальная эхокардиография, СМАД с помощью прибора ВРLab Vasotens по общепринятой методике в течение не менее 24 часов с интервалом измерения в дневное время 15 минут, в ночное время 30 минут [2]. По результатам СМАД оценивались среднесуточные показатели дневного и ночного систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД), вариабельность САД и ДАД, степень ночного снижения АД, скорость и величина утреннего подъема САД и ДАД, пульсовое АД (ПАД), максимальное и минимальное АД за сутки.

В зависимости от степени снижения ночного АД были выделены четыре группы пациентов [7]:

- с оптимальным снижением ночного АД, или диппер, суточный индекс (СИ) – 10–20%;
- недостаточной степенью снижения АД, или нондиппер, СИ – 0–10%;
- устойчивым повышением ночного АД, или найтпикер, СИ менее 0%;
- избыточной степенью снижения ночного АД, или овер-диппер, СИ более 20%.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 10 (StatSoft Inc., США).

Результаты

В зависимости от наличия СД 2 типа исследуемые были разделены на две группы. В первую группу вошли 47 (56,6%) больных АГ без СД, во вторую – 36 (43,4%) лиц с АГ и сопутствующим СД 2 типа. Длительность СД 2 типа составляла 2,0 [1,0; 4,5] года.

Достоверных различий по возрасту, полу и длительности АГ в анализируемых группах не выявлено (табл. 1).

Индекс массы тела (ИМТ) и окружность талии (ОТ) были достоверно выше у пациентов с СД 2 типа, при этом средние значения этих параметров в обеих группах превышали оптимальные.



Исследуемые группы были сопоставимы и по отягощенности семейного анамнеза в отношении ССЗ. Факт курения более часто отмечался в группе АГ без СД. Статистически значимое превышение референсных значений глюкозы плазмы натощак было ожидаемо в группе АГ с СД 2 типа. Средние показатели гликированного гемоглобина в данной группе составили 6,0 [5,8; 7,0]%. Несмотря на отсутствие достоверных различий в анализируемых группах по уровню ОХ, его среднее значение превышало нормативные только у больных СД 2 типа.

Анализ липидного профиля выявил достоверно более высокий уровень триглицеридов (ТГ). При этом у пациентов с СД 2 типа он превышал нормативные значения. Показатели креатинина, мочевины и СКФ в исследуемых группах значимо не различались. У пациентов с СД 2 типа значения офисного САД и ДАД были выше. Однако они достигали статистической достоверности только для САД. Повышенные значения офисного САД и ДАД сопровождалось достоверно более высокими показателями ПАД. Частота сердечных сокращений (ЧСС) была сопоставима в обеих группах.

Все пациенты с АГ и СД 2 типа получали пероральную сахароснижающую терапию. Метформин в качестве монотерапии принимали 17 (47,2%) больных, метформин в комбинации с глибенкламидом – 20 (55,6%). Терапию статинами получали десять (27,8%) пациентов с АГ и СД 2 типа и один (2,1%) пациент с АГ без СД ($p < 0,01$).

На момент включения в исследование всем пациентам ранее уже была назначена антигипертензивная терапия. В обеих группах среди антигипертензивных препаратов преобладали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) (рис. 1). Как ни парадоксально, наиболее редко использовались антагонисты кальция.

Достоверных различий по частоте приема различных классов антигипертензивных препаратов и приверженности терапии в исследуемых группах не выявлено. Регулярно такую терапию принимали 18 (38,3%) больных АГ без СД и 19 (52,8%) пациентов с АГ и СД 2 типа. Большинство получали комбинированную терапию: в группе АГ без СД – 33 (70,2%), в группе АГ с СД 2 типа – 30 (83,3%). Фиксированные комбинации использовали 36,4 и 23,3% пациентов соответственно.

Согласно данным офисного измерения АД, больные АГ без СД достоверно чаще достигали целевых значений – 15 (31,9%) против трех (8,4%) ($p = 0,01$).

Результаты СМАД свидетельствовали о том, что неконтролируемая АГ хотя бы по одному из рекомендованных показателей [2] имела место у 33 (70,2%) пациентов без СД и 29 (80,6%) лиц с СД 2 типа. При сопоставлении результатов офисного и амбулаторного суточного измерения АД нормальные значения при оценке по обоим методикам (истинная нормотония) отмечены только в группе АГ без СД.

Стойкая АГ (повышение показателей по двум методикам) – у 59,1% больных АГ без СД и 79,4% пациентов с АГ и СД 2 типа. Это характеризовало контроль АД в обеих группах как низкий.

Неконтролируемая скрытая гипертензия (нормальное офисное и повышенное амбулаторное АД) чаще выявлялась у больных АГ без СД – 15,9 против 5,9% соответственно. Изолированное повышение офисного АД, или эффект белого халата, отмечено у 9,1% больных АГ без СД и 14,7% пациентов с АГ и СД 2 типа.

Стойкая АГ (повышение показателей по двум методикам) – у 59,1% больных АГ без СД и 79,4% пациентов с АГ и СД 2 типа. Это характеризовало контроль АД в обеих группах как низкий.

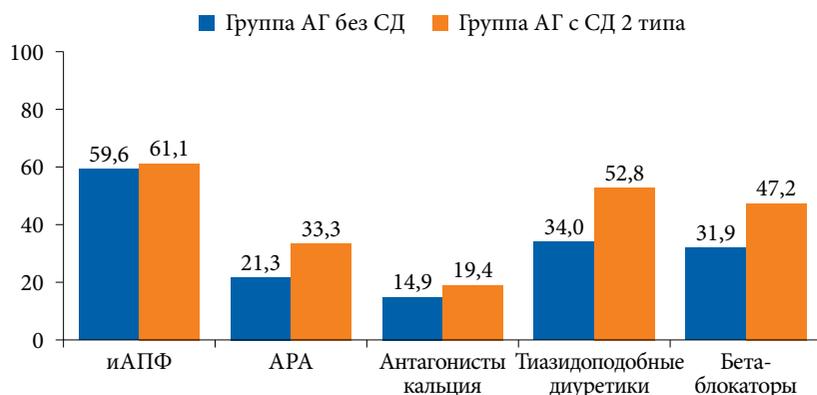
Неконтролируемая скрытая гипертензия (нормальное офисное и повышенное амбулаторное АД) чаще выявлялась у больных АГ без СД – 15,9 против 5,9% соответственно. Изолированное повышение офисного АД, или эффект белого халата, отмечено у 9,1% больных АГ без СД и 14,7% пациентов с АГ и СД 2 типа.

Таблица 1. Клинико-лабораторные показатели у больных АГ в зависимости от наличия или отсутствия СД

Показатель	Группа АГ без СД (n = 47)	Группа АГ с СД 2 типа (n = 36)
Возраст, лет	52,0 [47,0; 57,0]	56,0 [52,5; 59,0]
Пол мужской/женский, абс. (%)	24/23 (51,1/48,9)	20/17 (54,1/45,9)
ИМТ, кг/м ²	30,0 ± 4,6	32,4 ± 3,8*
ОТ, см	97,7 ± 13,1	105,9 ± 12,2*
Курение, абс. (%)	21 (43,7)	10 (27,0)*
Длительность АГ, лет	6,4 [2,0; 10,0]	8,7 [2,5; 14,5]
Отягощенный семейный анамнез по ССЗ, абс. (%)	11 (22,9)	10 (27,0)
САД, мм рт. ст.	148,6 ± 14,8	158,6 ± 16,9*
ДАД, мм рт. ст.	97,1 ± 10,5	99,5 ± 10,9
ЧСС, уд/мин	68,6 ± 8,0	70,6 ± 10,1
Глюкоза крови, ммоль/л	5,3 ± 0,5	6,5 ± 0,9*
ОХ, ммоль/л	5,4 [4,8; 6,4]	5,9 [4,7; 6,5]
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3 [1,2; 1,5]	1,2 [0,9; 1,2]
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,7 [2,8; 5,0]	3,5 [2,6; 4,0]
ТГ, ммоль/л	1,5 ± 0,6	2,5 ± 1,3*
Мочевина, ммоль/л	5,1 ± 1,2	5,7 ± 1,1
Креатинин, мкмоль/л	87,0 ± 18,0	83,6 ± 14,5
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	79,9 ± 14,7	79,5 ± 15,3

* Различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с группой АГ без СД.

Примечание: ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности.



Примечание: АРА – антагонисты рецепторов к ангиотензину.

Рис. 1. Медикаментозная терапия АГ в исследуемых группах на момент включения в исследование, %



Необходимо отметить, что наличие СД 2 типа ассоциировалось со значимым повышением значений САД в ночное время по данным СМАД. При этом среднее значение САД в дневные часы в группах сравнения достоверно не различалось (табл. 2). Достоверной разницы по уровню ДАД между группами также не выявлено.

Анализ степени снижения АД в ночные часы показал нарушения типа суточного профиля АД в обеих группах (рис. 2). Оптимальное снижение АД в ночные часы, как и недостаточное его снижение (диппер и нон-диппер), одинаково часто встречалось в обеих группах. В то же время нарушения по типу повышения АД в ночные часы (найт-пикер) чаще обнаруживались в группе АГ с СД 2 типа. При этом достоверных различий в отношении частоты выявления различных суточных профилей АД не получено.

Ассоциативных связей между степенью ночного снижения САД/ДАД и клинико-инструментальными показателями в группе АГ без СД не выявлено. Однако в группе АГ с СД 2 типа степень ночного снижения САД достоверно коррелировала с длительностью СД ($r = -0,66$; $p = 0,01$), ИМТ ($r = -0,66$; $p = 0,02$), линейным ($r = 0,99$; $p = 0,03$) и объемным ($r = 0,99$; $p = 0,04$) размерами левого предсердия (ЛП). Величина ночного снижения ДАД у больных СД 2 типа достоверно коррелировала с величиной ИМТ ($r = -0,54$; $p = 0,04$) и ОТ ($r = -0,56$; $p = 0,04$).

Вариабельность САД и ДАД в ночные и дневные часы была выше у пациентов с СД 2 типа, превосходя нормативные значения только по САД в дневные часы (см. табл. 2). При оценке вариабельности АД в качестве нормативных значений для САД были приняты 15/15 мм рт. ст. (день/ночь), для ДАД – 14/12 мм рт. ст. (день/ночь), превышение хотя бы одного из четырех критических значений считалось патологическим [6]. Индивидуальный анализ выявил повышение вариабельности АД у 13 (27,7%) больных АГ без СД ($p = 0,01$) и 25 (69,4%) пациентов с АГ и СД 2 типа. Связи между повышенной вариабельностью АД и клинико-инструментальными показателями у больных АГ без СД не обнаружено. У пациентов с АГ и СД 2 типа повышенная вариабельность АД как в дневные, так и в ночные часы положительно коррелировала с объемом ЛП ($r = 0,37$; $p < 0,05$), соотношением E/e' ($r = 0,48$; $p < 0,05$), характеризующим давление наполнения левого желудочка (ЛЖ), отрицательно – со средним значением скорости раннего диастолического движения митрального кольца (e'_{cp} , ЛЖ) ($r = -0,35$; $p < 0,05$).

Анализ данных офисного измерения АД выявил достоверно более высокие цифры ПАД относительно нормальных значений (< 60 мм рт. ст.) у пациентов с СД 2 типа – 60,0 [54,5; 65,5] против 53,0 [48,0; 60,0] мм рт. ст. соответственно. Аналогичные различия получены при оценке данных СМАД. Так, в группе АГ с СД 2 типа отмечались достоверно более высокие показатели среднесуточного ПАД при

Таблица 2. Сравнительный анализ показателей суточного профиля АД в плечевой артерии у больных АГ в зависимости от наличия или отсутствия СД

Показатель	Группа АГ без СД (n = 47)	Группа АГ с СД 2 типа (n = 36)
САД день, мм рт. ст.	139,8 ± 15,2	144,1 ± 15,0
ДАД день, мм рт. ст.	91,9 ± 11,0	90,0 ± 9,8
САД ночь, мм рт. ст.	119,5 [111,5; 129,0]	129,0 [114,0; 143,0]*
ДАД ночь, мм рт. ст.	77,1 ± 10,0	78,1 ± 11,9
Вариабельность САД день, мм рт. ст.	12,0 [10,0; 14,0]	16,0 [12,0; 18,0]*
Вариабельность ДАД день, мм рт. ст.	9,0 [8,0; 10,0]	11,0 [9,0; 13,0]*
Вариабельность САД ночь, мм рт. ст.	9,0 [7,0; 11,0]	11,0 [9,0; 14,0]*
Вариабельность ДАД ночь, мм рт. ст.	8,3 ± 2,3	9,5 ± 3,0*
Среднее АД 24 часа, мм рт. ст.	104,5 [96,5; 110,0]	107,0 [99,0; 117,0]
ПАД 24 часа, мм рт. ст.	45,5 [42,0; 49,5]	53,0 [45,0; 62,0]*
ЧСС 24 часа, уд/мин	74,0 [68,0; 77,0]	73,0 [68,0; 80,0]

* Различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с группой АГ без СД.

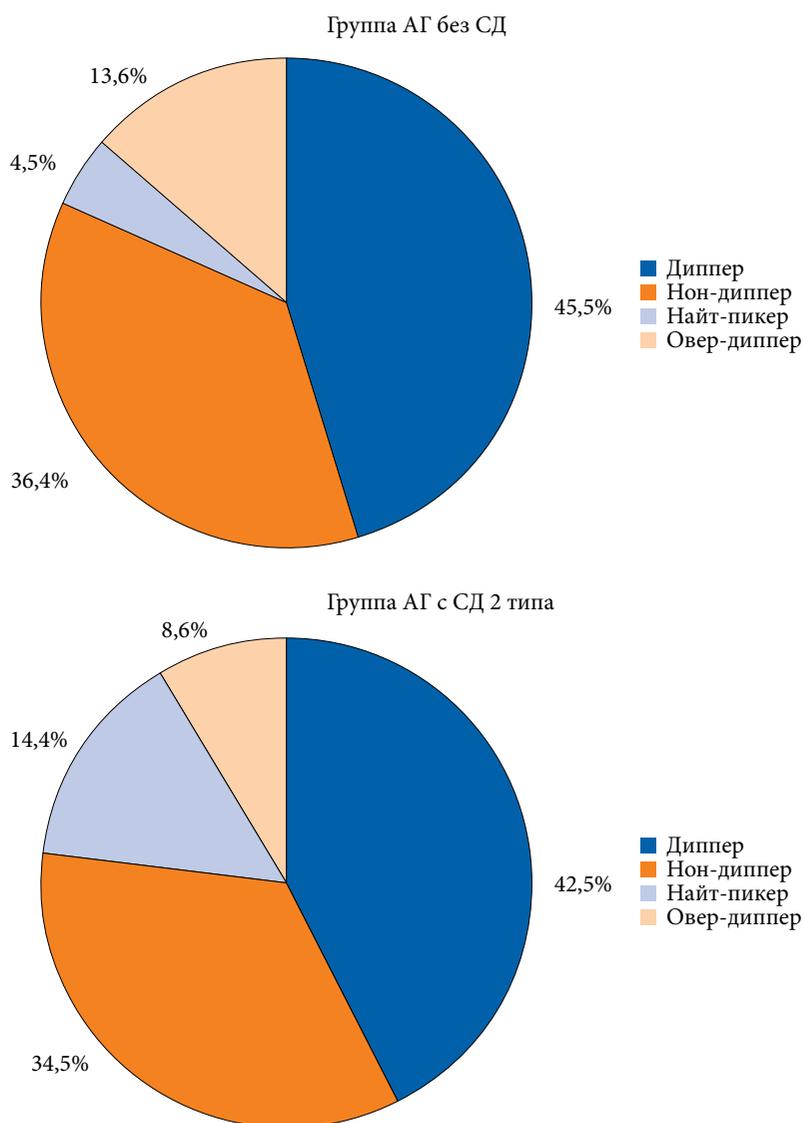


Рис. 2. Тип суточного профиля АД в группах сравнения



норме менее 50 мм рт. ст. – 54,5 [46,0; 62,0] и 45,0 [42,0; 49,0] мм рт. ст. соответственно.

Значения среднесуточного ПАД у больных АГ без СД положительно коррелировали только с показателями индексированной массы миокарда ЛЖ ($r = 0,31$; $p = 0,04$). У пациентов с АГ и СД 2 типа значения среднесуточного ПАД положительно коррелировали с возрастом ($r = 0,57$; $p = 0,01$), уровнем глюкозы натощак ($r = 0,56$; $p = 0,01$), гликированного гемоглобина ($r = 0,47$; $p = 0,01$), индексированной массой миокарда ЛЖ ($r = 0,36$; $p = 0,04$) и отрицательно – с e'_{cp} ЛЖ ($r = -0,50$; $p = 0,01$).

Обсуждение результатов

Несмотря на достигнутые в последние годы успехи в лечении АГ, данная патология остается важной проблемой общественного здравоохранения [1–4].

Сочетание АГ с СД 2 типа ассоциируется с существенным увеличением вероятности развития микро- и макрососудистых осложнений, успешная профилактика которых зависит от комплексного подхода к выявлению и коррекции всех модифицируемых факторов риска [1, 8, 9].

У многих больных СД 2 типа еще до установления диагноза имеют место факторы риска ССЗ, включая АГ, гиперлипидемию, избыточную массу тела [8, 9].

В нашем исследовании пациенты с СД 2 типа отличались достоверно большим ИМТ, ОТ, значениями ОХ и ТГ. Частота встречаемости дислипидемии в обеих группах составила три четверти случаев и не имела достоверных различий. При этом статистически принимали только 27,8% больных АГ с СД 2 типа. Этот факт необходимо учесть при назначении комплексного лечения с целью достижения максимального контроля факторов ССР у таких пациентов. В рекомендациях по ведению пациентов с АГ 2023 г. для решения данной задачи указывается на целесообразность использования политаблеток – фиксированных комбинаций, содержащих два антигипертензивных препарата и статин, а в случае вторичной профилактики – добавление к ним ацетилсалициловой кислоты [5]. Однако в реальной клинической практике политаблетки пока не получили широкого применения.

По мнению многих экспертов, одним из ведущих модифицируемых факторов, снижающих риск развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти у больных СД 2 типа, является АГ [9–12]. При этом требуется достижение целевых цифр АД.

Как следствие, эффективное лечение АГ – перво-степенная задача и основной способ предотвращения поражения органов-мишеней, снижения ССР и риска смерти.

Несоответствие значений офисного (клинического) и амбулаторного АД делает их одновременную оценку важной составляющей диагностики и лечения АГ.

Как уже было отмечено выше, для выявления скрытой неэффективности лечения АГ необходимо амбу-

латорное измерение АД вне медицинского учреждения. При этом более важное значение имеет суточное изменение АД при привычной повседневной физической и эмоциональной нагрузке, так как именно оно в большей степени связано с поражением органов-мишеней, прогнозом и общей смертностью [7].

Одним из инструментов контроля достижения целевых цифр АД является сопоставление офисных и амбулаторных измерений, за которыми закрепилось название «фенотипы АД».

В настоящее время выделяют четыре основных фенотипа АД [2]:

- истинная нормотония по результатам офисного и амбулаторного измерений;
- гипертония белого халата – повышено только офисное АД;
- скрытая АГ – повышено только амбулаторное АД;
- стабильная АГ – повышено и офисное, и амбулаторное АД.

В нашем исследовании при анализе фенотипов АД стойкая АГ регистрировалась более чем в половине случаев в обеих группах, что свидетельствует о недостаточном контроле АД. В группе АГ с СД 2 типа несколько чаще выявлялась стабильная гипертония и гипертония белого халата. Прогностическая значимость гипертонии белого халата окончательно не определена. Предполагают, что данные пациенты находятся в промежуточной группе между нормотониками и устойчивыми гипертониками [7].

Установлено, что многие неблагоприятные сердечно-сосудистые события, такие как острый инфаркт миокарда, инсульт, аритмии, демонстрируют циркадную ритмичность. Нарушение суточного профиля ассоциировано с поражением органов-мишеней [7]. Именно поэтому важно поддерживать целевые значения АД в течение суток.

Согласно данным нашего исследования, у пациентов с СД 2 типа достоверно чаще регистрировались превышающие нормативные цифры ночного САД. При анализе суточного профиля АД у больных СД 2 типа было выявлено трехкратное увеличение частоты встречаемости нарушения суточного профиля по типу найт-пикер по сравнению с пациентами без СД. Повышение ночного САД у больных АГ с СД 2 типа отмечено и другими исследователями [12]. Предполагается, что данное состояние связано с вегетативной дисфункцией и может использоваться в качестве клинического маркера диабетической автономной невропатии.

Несмотря на то что по длительности АГ группы не различались, у больных СД 2 типа отмечены значимо более высокие цифры САД при сопоставимых ДАД, что сопровождалось достоверно более высокими показателями ПАД. Согласно рекомендациям по лечению АГ и профилактике ССЗ, ПАД более 60 мм рт. ст. является критерием поражения сосудистой стенки (повышение артериальной жесткости) и расценивается как поражение органов-мишеней при АГ [1–3].



Согласно результатам нашего исследования, именно в группе АГ с СД 2 типа фиксировались более высокие цифры офисного и среднесуточного ПАД. При этом величина среднесуточного ПАД достоверно коррелировала с уровнем глюкозы крови натощак и гликированного гемоглобина. Полученные данные согласуются с данными других исследований по оценке нарушения углеводного обмена, инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, приводящих к увеличению окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции, гипертрофии гладкомышечных клеток, перестройке эластического матрикса сосудов, развитию артериосклероза и в конечном итоге к повышению жесткости сосудистой стенки, сопряженной с повышенным САД [10]. Длительный период бессимптомного течения инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, еще до установления диагноза СД, может обуславливать поражение сосудистой стенки и увеличение ее жесткости, способствуя повышению САД [11].

Наличие СД 2 типа у больных АГ сопряжено с более ранним и выраженным поражением органов-мишеней, что подтверждается наличием связи между показателем СМАД и структурно-функциональными параметрами левых отделов сердца.

Сравнительный анализ полученных нами данных продемонстрировал, что наличие СД 2 типа у больных АГ ассоциировано с повышением вариабельности САД и ДАД как в дневные, так и в ночные часы, вероятно обусловленным нарушением регуляторных механизмов, приводящим к вегетативной дисфункции (невропатии). Сочетание этих патологических состояний также связано с более ранним поражением органов-мишеней. В частности, при поражении сердца может развиться кардиопатия. Так, в нашем исследовании повышение вариабельности АД у больных СД 2 типа коррелировало с нарушением диастолической функции ЛЖ (объемом ЛП, соотношением E/e' , e'_{cp}).

В соответствии с актуальными рекомендациями по лечению АГ большинству пациентов уже на старте необходима двухкомпонентная антигипертензивная терапия [2, 3]. При назначении лечения акцент делается на его эффективность. Предпочтение отдается комбинированной терапии фиксированными комбинациями, обладающими стабильным эффектом в течение 24 часов [5]. Однако в реальной практике этот подход реализован недостаточно [4].

Анализ предшествующей терапии включенных в исследование пациентов показал, что более 70% из них получали комбинированную терапию. При этом фиксированные комбинации, повышающие приверженность и эффективность лечения, применяли только 36,4% больных АГ без СД и 23,3% пациентов с АГ и СД 2 типа.

Низкая приверженность пациентов назначенной терапии является частой причиной недостижения целевых цифр АД [13]. Это подтверждается и результатами нашего исследования. Так, регулярно принимали препараты 38,3% больных АГ без СД и 52,8% пациентов с АГ и СД 2 типа.

Существенной проблемой в достижении целевого АД также является клиническая инертность врачей, заключающаяся в назначении неадекватных доз антигипертензивных препаратов, пассивности в назначении или переводе на фиксированные комбинации.

Заключение

Артериальная гипертензия – один из основных модифицируемых факторов ССР.

Полученные нами данные свидетельствуют о недостаточном контроле АД и дислипидемии у больных АГ с СД 2 типа. Рассматриваемая популяция характеризуется более высокими цифрами САД и ПАД как в дневные, так и в ночные часы. Среднесуточное ПАД у таких пациентов положительно коррелирует с уровнем глюкозы натощак и гликированного гемоглобина. Практически у каждого седьмого пациента с АГ и СД 2 типа выявляется нарушение суточного профиля АД по типу найт-пикер. При этом степень ночного снижения САД достоверно коррелирует с длительностью СД. Несмотря на сопоставимую с больными АГ без СД приверженность антигипертензивной терапии, у лиц с АГ и СД 2 типа реже достигаются целевые цифры АД как по данным офисного измерения, так и по данным СМАД, что требует внимания со стороны медицинского персонала в отношении своевременного выявления неэффективности лечения АГ и его активной коррекции. ❁

Источник финансирования

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии явного и потенциального конфликта интересов.

Литература

1. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Аншелес А.А. и др. Кардиоваскулярная профилактика – 2022. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2023; 28 (5): 119–249.
2. Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC) и Европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОАГ, ESH) 2018 ЕОК/ЕОАГ. Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией. Российский кардиологический журнал. 2018; 12: 143–228.



3. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации – 2020. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (3): 3786.
4. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э. и др. Распространенность артериальной гипертонии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019; 15 (4): 450–466.
5. Mancia G., Kreutz R., Brunström M., et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). J. Hypertens. 2023.
6. Горбунов В.М. Суточное мониторирование артериального давления: современные аспекты. М.: Логосфера, 2015.
7. Parati G., Bilo G., Kollias A., et al. Blood pressure variability: methodological aspects, clinical relevance and practical indications for management – a European Society of Hypertension position paper. J. Hypertens. 2023; 41 (4): 527–544.
8. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (10-й выпуск). Сахарный диабет. 2021; 24 (S1): 1–235.
9. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur. Heart J. 2020; 41 (2): 255–323.
10. Yun J.S., Ko S.H. Current trends in epidemiology of cardiovascular disease and cardiovascular risk management in type 2 diabetes. Metabolism. 2021; 123: 154838.
11. Laakso M., Kuusisto J. Insulin resistance and hyperglycaemia in cardiovascular disease development. Nat. Rev. Endocrinol. 2014; 10 (5): 293–302.
12. Chiriaco M., Sacchetta L., Forotti G., et al. Prognostic value of 24-hour ambulatory blood pressure patterns in diabetes: a 21-year longitudinal study. Diabetes Obes. Metab. 2022; 24 (11): 2127–2137.
13. Леонова М.В. Современная стратегия в лечении артериальной гипертонии: комбинированная терапия и фиксированные комбинации. Consilium Medicum. 2021; 23 (6): 485–490.

Analysis of Indicators of Office and Ambulatory 24-Hour Blood Pressure Monitoring As a Subject of Special Attention in Evaluating the Effectiveness of the Treatment of Arterial Hypertension in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

S.V. Ivanova, MD, PhD, Prof.¹, I.V. Melekhina¹, Ye.N. Yushchuk, MD, PhD, Prof.¹, A.M. Mkrtyumyan, MD, PhD, Prof.^{1,2}, I.I. Teltevskaia¹, Ye.Yu. Trush¹

¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

² A.S. Loginov Moscow Clinic Scientific Center

Contact person: Inna V. Melekhina, melekhinaiv@yandex.ru

Effective control of blood pressure (BP) is crucial for reducing cardiovascular complications in patients with arterial hypertension (AH) and type 2 diabetes mellitus (T2DM). Routine BP monitoring is usually limited to its measurement at a doctor's appointment, which does not always reflect the true state of hemodynamics.

The aim – analysis of indicators of office and 24-hour ambulatory BP monitoring (24-hour ABPM) in patients with hypertension, depending on the presence of concomitant T2DM.

Material and methods. 83 ambulatory patients with hypertension receiving antihypertensive therapy, 36 (43.4%) of them with concomitant T2DM. Conducted a clinical examination with an assessment of office BP, laboratory (clinical and biochemical blood tests, urine) and instrumental (24-hour ABPM, echocardiography) studies.

Results. The optimal BP target according to the office measurement was noted in 31.9% of patients with hypertension without T2DM and 8.4% of patients with T2DM. According to the 24-hour ABPM, ineffective control of hypertension was registered in 70.2% of patients without T2DM and 80.6% with T2DM. In patients with T2DM, uncontrolled hypertension was more often detected with a significant increase in systolic (SAD) and pulse (PAD) BP at night. The degree of reduction nocturnal decrease in SAD significantly correlates with the duration of T2DM and the average daily PAD with levels fasting blood glucose and glycated hemoglobin.

Conclusion. Despite the comparable adherence to antihypertensive therapy between the groups, in patients with T2DM, the target blood pressure figures are less often achieved, as according to its office measurement, so according to the 24-hour ABPM. Practically every seventh patient with T2DM has a disturbance of the 24-hour BP profile of the night-picker type, which requires special attention when managing this category of patients.

Keywords: arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, office blood pressure, ambulatory blood pressure monitoring



РОССИЙСКИЙ

РОССИЙСКИЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
КОНГРЕСС

ГИНЕКОЛОГИЧЕСКАЯ
ЭНДОКРИНОЛОГИЯ
В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ:
ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ

Место проведения

Москва, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»
Минздрава России (ул. Академика Опарина, 4)



16–18
НОЯБРЯ 2023

Будет представлена заявка на аккредитацию конгресса по системе непрерывного медицинского образования с присвоением кредитов (баллов) участникам.

Подробнее на сайте www.medievent.ru
Конгресс-оператор ООО «МЕДИ ИВЕНТ»





Точность измерения и интерференция при самоконтроле гликемии с помощью глюкометра САТЕЛЛИТ® ONLINE у больных сахарным диабетом

О.А. Дианов, к.м.н., Р.В. Майоров, д.м.н., М.А. Горшкова, Ю.В. Колесникова

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

Для цитирования: Дианов О.А., Майоров Р.В., Горшкова М.А., Колесникова Ю.В. Точность измерения и интерференция при самоконтроле гликемии с помощью глюкометра САТЕЛЛИТ® ONLINE у больных сахарным диабетом. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (34): 24–30.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-34-24-30

Для достижения целевой гликемии у больных сахарным диабетом (СД) важны точность и достоверность определения концентрации глюкозы в крови при проведении самоконтроля.

Цель – оценить точность и интерференцию влияющих величин и веществ при использовании системы мониторинга уровня глюкозы в крови глюкометра САТЕЛЛИТ® ONLINE для проведения самоконтроля у пациентов с СД старше 18 лет.

Материал и методы. В исследование были включены 220 больных СД 1 и 2 типов в возрасте от 18 до 77 лет. Для проверки точности измерений глюкометра САТЕЛЛИТ® ONLINE проводился забор капиллярной крови из одной капли, диапазона интерференции влияющих величин и веществ на результат измерений – венозной крови.

Результаты. При сравнительном анализе 600 проб крови, оцененных по Согласованной сетке ошибок для сахарного диабета, установлено, что все отклонения значений гликемии, полученные на глюкометре САТЕЛЛИТ® ONLINE, находятся в зонах А (клинически верные значения – 99%) и В (безопасные отклонения – 1%). Пределы допустимой системной погрешности измерений составили 97,2% отклонений показаний глюкометра от референтных значений, что соответствует клинически верным и безопасным отклонениям (> 95%).

Интерференция гематокрита и веществ, которые могут присутствовать в крови предполагаемых пользователей, была приемлемой и не оказывала влияния на показатели глюкозы в крови.

Заключение. Использование системы мониторинга уровня глюкозы в крови глюкометра САТЕЛЛИТ® ONLINE (регистрационное удостоверение № МИ-RUBYKZ-000028 от 09.12.2022) в клинической практике позволяет качественно и безопасно контролировать гликемию у взрослых пациентов с СД.

Ключевые слова: сахарный диабет, контроль гликемии, глюкометр, точность, интерференция

Введение

Для достижения целей лечения сахарного диабета (СД) 1 и 2 типов особое внимание уделяется методам самоконтроля. Для проведения самоконтроля гликемии рекомендуются глюкометры, предназначенные для индивидуального использования [1]. Измерение уровня глюкозы в крови с помощью систем самоконтроля позволяет не только корректировать эффективность терапии, но и предотвращать развитие микро- и макрососудистых, а также неврологических отдаленных осложнений.

При самостоятельном контроле уровня глюкозы в крови важна точность измерения. Неправильные показания могут привести к ошибкам в лечении, например неправильному подбору дозы инсулина. Поэтому

врачи, а также пациенты должны быть осведомлены об ограничениях при тестировании уровня глюкозы в крови [2, 3]. С этой целью в большинстве систем самоконтроля используется электрохимический датчик, располагающийся внутри капилляра. Он состоит из смеси ферментов и других химических компонентов, которые специфически реагируют с глюкозой. Различные факторы, такие как ошибки применения, изменение условий окружающей среды, экстремальные значения гематокрита, наличие веществ или прием препаратов, потенциально могут исказить показания. На реакцию тест-полоски и, следовательно, на надежность результата измерения также может влиять ряд переменных, включая гематокрит и содержащиеся вещества в крови [4, 5].



В связи со сказанным выше неуклонно растет интерес к аналитической и клинической точности средств для гликемического контроля, наиболее широко используемых в клинической практике [6, 7].

Целью настоящего исследования стала оценка точности и интерференции влияющих величин и веществ системы мониторинга уровня глюкозы в крови глюкометра САТЕЛЛИТ® ONLINE, применяемого для проведения самоконтроля у пациентов с СД старшей 18 лет.

Материал и методы

Проведено одноцентровое одномоментное одновыборочное контролируемое нерандомизированное исследование.

Клинико-лабораторное исследование проводилось на базе диагностического центра ФГБОУ ВО «Тверской государственной медицинской университет» Минздрава России (лицензия на медицинскую деятельность № ФС-69-01-000806 от 01.09.2017, срок действия – бессрочно).

Набор пациентов для участия в исследовании осуществлялся с 1 августа по 30 ноября 2021 г. При формировании выборки использовался метод простого случайного отбора.

Соответствие клинико-лабораторного исследования нормам биомедицинской этики подтверждено заключением комитета по этике ФГБОУ ВО «Тверской государственной медицинской университет» Минздрава России (протокол от 28.06.2021 № 9).

Для клинико-лабораторного исследования были отобраны 220 больных СД 1 и 2 типов, диагностированным в соответствии с Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом 2019 г. [1]. Возраст пациентов составлял от 18 до 77 лет. Уровень гликированного гемоглобина – 7–11%, глюкозы в крови – 3,0–25,5 ммоль/л.

Все пациенты дали письменное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Для проведения клинико-лабораторного исследования ООО «Компания „ЭЛТА“» (Россия) были предоставлены десять аппаратов для измерения концентрации глюкозы в крови САТЕЛЛИТ® ONLINE и тест-полоски САТЕЛЛИТ® ЭКСПРЕСС трех серий.

Система мониторинга уровня глюкозы в крови САТЕЛЛИТ® ONLINE с тест-полоской электрохимической однократного применения САТЕЛЛИТ® ЭКСПРЕСС работает по принципу глюкозооксидазного измерения и калибрована по цельной капиллярной крови. Кроме того, в данном глюкометре предусмотрена возможность автоматического пересчета показателей на плазму крови.

Значения глюкозы в крови, полученные с помощью анализатора глюкозы SUPER GL (Германия), принимались за референтные. Принцип работы анализатора такой же, как у тест-полоски САТЕЛЛИТ® ЭКСПРЕСС, – электрохимический. Анализатор калибруется по цельной капиллярной крови.

Для проверки пределов допустимых значений погрешностей (точность измерения) всем пациентам одновременно из одной и той же капли капиллярной крови

определяли гликемию на тестируемом глюкометре САТЕЛЛИТ® ONLINE и лабораторном анализаторе глюкозы и лактата SUPER GL (диагностика *in vitro*). Проверку диапазона интерференции влияющих величин и веществ на результат измерений проводили с использованием венозной крови.

В соответствии с требованиями ГОСТ Р ИСО 15197-2015 [8], оценка результатов измерений концентрации глюкозы проводится по Согласованной сетке ошибок (Consensus Error Grid – CEG), являющейся в настоящее время наиболее определенной и доступной для применения оценкой риска при сахарном диабете. На основании CEG парные показатели распределяются по пяти зонам в зависимости от риска, связанного с неточным определением уровня глюкозы. Так, зона А – клинически точные результаты, позволяющие скорректировать терапию (не влияют на клинические действия), зона В – отклонения показателей не представляют опасности из-за принятого на их основе решения по коррекции терапии (небольшое влияние на клинический исход), зона С – ошибки привели бы к чрезмерной коррекции нормального уровня глюкозы, но не представляющей существенной опасности для здоровья пациента (возможное влияние на клинические исходы), зона D – ошибка не позволяет адекватно определить требующий коррекции уровень глюкозы (может вызвать значительный медицинский риск), зона E – ошибочные данные, противоположные истинным (может привести к опасным последствиям). Получаемые с помощью глюкометра данные должны соответствовать результатам стандартных лабораторных исследований с 99%-ным нахождением в зонах А и В.

При составлении дизайна исследования помимо CEG ориентировались на распределение бинов, в соответствии с требованиями пункта 6.3 «Точность системы» ГОСТ Р ИСО 15197-2015.

Измерено 600 проб крови (табл. 1): один раз на одном из десяти тестируемых глюкометров САТЕЛЛИТ® ONLINE с использованием тест-полосок САТЕЛЛИТ® ЭКСПРЕСС из трех разных серий, второй раз на анализаторе SUPER GL. Размер выборки обоснован требованиями пункта 6.3.4 «Дизайн изучения» ГОСТ Р ИСО 15197-2015.

Кроме того, ГОСТ Р ИСО 15197-2015 предусматривает, что 95% результатов измерений глюкозы в крови при ее концентрации менее 5,55 ммоль/л должны быть с точностью $\pm 0,83$ ммоль/л, а при концентрации 5,55 ммоль/л и более – в пределах $\pm 15\%$.

Был также оценен эффект влияющих величин, таких как гематокрит, и интерферирующих веществ в крови, отнесенных к процессу менеджмента риска.

Согласно ГОСТ Р ИСО 15197-2015, концентрация глюкозы в крови должна находиться в пределах интервалов, специфицированных в табл. 2. Оценка была расширена путем включения дополнительных концентраций глюкозы и объемных долей эритроцитов в крови.

Анализ эффектов гематокрита проводился с использованием пяти объемных долей эритроцитов в крови в каждой из трех концентраций глюкозы (по десять измерений). Для этого применялись тест-полоски каждой



Таблица 1. Концентрации глюкозы крови в 600 пробах для оценки точности системы

Номер бина	Проба, %	Концентрация глюкозы, ммоль/л	Факт, %
1	5	< 2,77	4,8% (29)
2	15	> 2,77–4,44	14,2% (85)
3	20	> 4,44–6,66	21,8% (131)
4	30	> 6,66–11,10	29,7% (178)
5	15	> 11,10–16,65	15,2% (91)
6	10	> 16,65–22,20	10,0% (60)
7	5	> 22,20	4,3% (26)

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

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

Таблица 3. Результаты точности глюкометра САТЕЛЛИТ® ONLINE для глюкозы в крови < 5,55 ммоль/л (n = 210/600)

В пределах ±0,28 ммоль/л	В пределах ±0,56 ммоль/л	В пределах ±0,83 ммоль/л
82/210 (39,0%)	161/210 (76,7%)	207/210 (98,6%)

Таблица 4. Результаты точности глюкометра САТЕЛЛИТ® ONLINE для глюкозы в крови ≥ 5,55 ммоль/л (n = 390/600)

В пределах ±5%	В пределах ±10%	В пределах ±15%
137/390 (35,1%)	276/390 (70,8%)	376/390 (96,4%)

серии. Высшие и низшие объемные доли эритроцитов в крови включали ряд приемлемых значений объемной доли эритроцитов в крови. Пробы со средним уровнем были отрегулированы до $42 \pm 2\%$.

Все измерения глюкометром САТЕЛЛИТ® ONLINE и референтным методом выполнены в пределах двух часов от момента взятия проб, которые были уравновешены при температуре $23 \pm 5^\circ\text{C}$. Температура поддерживалась в пределах $\pm 3^\circ\text{C}$ от первоначальной в течение процесса оценки.

Для установления влияния интерферирующих веществ, в соответствии с ГОСТ Р ИСО 15194-2007, исследовались контрольные образцы биоматериала с известным содержанием глюкозы, а также контрольные образцы биоматериала с известным содержанием глюкозы, содержащие известные концентрации интерферирующих веществ.

Согласно рекомендациям ГОСТ Р ИСО 15197-2015, оценка при тестировании интерференции влияющих веществ проводилась с двумя концентрациями глюкозы: одна в пределах от 2,8 до 5,5 ммоль/л, другая – от 13,9 до 19,4 ммоль/л.

В качестве интерферентов были использованы:

- ✓ уровень липидов (триглицеридов) более 3,4 ммоль/л (297,5 мг/дл) и жиров (холестерина) более 9,25 ммоль/л (357,6 мг/дл);

- ✓ уровень билирубина более 105 мкмоль/л (6,14 мг/дл), мочевины более 23,0 ммоль/л (138,14 мг/дл) и креатинина свыше 1400 мкмоль/л (15,82 мг/дл);

- ✓ уровень мочевой кислоты свыше 500 мкмоль/л (8,4 мг/дл).

Для оценки эффектов интерферирующих веществ в крови проводили четыре пробы с желательной комбинацией концентраций глюкозы и тестируемых веществ (по десять измерений). С этой целью применяли тест-полоски каждой серии. Параллельно проводилось измерение с помощью референтной методики.

Критерием приемлемости влияния гематокрита и интерферирующих веществ служила средняя разница между тестовой и контрольной пробами не более $\pm 10\%$ для концентрации глюкозы 5,55 ммоль/л и более и $\pm 0,55$ ммоль/л для концентрации глюкозы менее 5,55 ммоль/л.

Статистическая обработка результатов выполнена с помощью пакета программ автоматизированной статистической обработки данных Microsoft Excel. Применялись непараметрические методы статистики.

Результаты

Приемлемость функциональных характеристик точности системы была определена с использованием всех 600 пар проб.

При оценке значений гликемии капиллярной крови по СЕГ для сахарного диабета установлено, что 99% (594 пары) проб оказались в зоне А, 1% (шесть пар) – в зоне В, то есть 100% (600 пар) проб находились в зонах А и В (рис. 1). Таким образом, все значения гликемии находились в пределах, используемых для оценки результатов клинико-лабораторного исследования.

На следующем этапе клинико-лабораторного исследования проанализированы результаты точности глюкометра САТЕЛЛИТ® ONLINE в определенных интервалах концентрации глюкозы в крови. Для низших референтных значений концентрации глюкозы (менее 5,55 ммоль/л) определены следующие интервалы: $\pm 0,28$, $\pm 0,56$ и $\pm 0,83$ ммоль/л (табл. 3). В пределах $\pm 0,28$ ммоль/л находилось 82 (39,0%) измерения глюкометром САТЕЛЛИТ® ONLINE по сравнению с референтными значениями концентрации глюкозы, в пределах $\pm 0,56$ ммоль/л – 161 (76,7%) измерение. Общее количество приемлемых значений для концентрации глюкозы менее 5,55 ммоль/л в пределах $\pm 0,83$ ммоль/л составило 207 (98,6%) из 210 (100%). Следовательно, 98,6% значений для концентрации глюкозы менее 5,55 ммоль/л находились в пределах точности глюкометра САТЕЛЛИТ® ONLINE.

Для высших референтных значений концентрации глюкозы 5,55 ммоль/л и более результаты также были выражены в процентном отношении, суммированы по нарастающей и представлены в следующих интервалах: ± 5 , ± 10 и $\pm 15\%$ (табл. 4). В пределах $\pm 5\%$ определялось 137 (35,1%) измерений глюкометром САТЕЛЛИТ® ONLINE по сравнению с референтными значениями концентрации глюкозы, в пределах $\pm 10\%$ – 276 (70,8%). Общее количество приемлемых значений для данной концентрации глюкозы в пределах $\pm 15\%$ составило 376 (96,4%) из 390 (100%). Следовательно, 96,4% значений для кон-



центрации глюкозы 5,55 ммоль/л и более находились в пределах точности глюкометра САТЕЛЛИТ® ONLINE. Анализ результатов всего интервала измерения точности глюкометра САТЕЛЛИТ® ONLINE, где ниже референтное значение глюкозы представлено менее 5,55 ммоль/л с интервалом в пределах $\pm 0,83$ ммоль/л, а высшее – 5,55 ммоль/л и более с интервалом в пределах $\pm 15\%$, показал, что в сумме количество приемлемых значений составило 583 (97,2%) из 600 (100%) (рис. 2). Следовательно, 97,2% ($> 95\%$) всех значений находились в пределах критерия точности глюкометра САТЕЛЛИТ® ONLINE.

Для определения эффекта объемной доли эритроцитов в крови в отношении концентраций глюкозы, измеренных глюкометром САТЕЛЛИТ® ONLINE, для каждой пробы была рассчитана разница между средним смещением глюкозы и средним смещением пробы со средним уровнем. Такой расчет был произведен для каждой пробы. При оценке влияния гематокрита на показатели глюкозы в крови в интервалах концентраций глюкозы для оценки приемлемости были получены следующие данные (табл. 5): для низких (от 1,7 до 2,8 ммоль/л) и для средних (от 5,3 до 8,0 ммоль/л) уровней глюкозы в крови эффекты всех объемных долей эритроцитов в крови отвечали критериям приемлемости – средняя разница между тестовой и контрольной пробами не превышала $\pm 10\%$ для уровня глюкозы 5,55 ммоль/л и более и $\pm 0,55$ ммоль/л для уровня глюкозы менее 5,55 ммоль/л. Результаты всех трех серий проб реагентов были статистически эквивалентны – средняя разница между тестовой и контрольной пробами не превышала $\pm 10\%$ для уровня глюкозы 5,55 ммоль/л и более и $\pm 0,55$ ммоль/л для уровня глюкозы менее 5,55 ммоль/л.

Для высоких уровней концентрации глюкозы в крови (от 15,5 до 23,3 ммоль/л) критериям приемлемости отвечали только серии проб реагентов при объемных долях эритроцитов в крови от 35 до 55%. При более низких и более высоких уровнях гематокрита критерии приемлемости не выполнялись, составляя более $\pm 10\%$.

Анализ влияния билирубина на показатели концентрации глюкозы в крови в интервалах концентраций глюкозы для оценки приемлемости показал, что во всех сериях проб реагента как в группе низких уровней глюкозы в крови (от 2,8 до 5,5 ммоль/л), так и в группе высоких уровней глюкозы в крови (от 13,9 до 19,4 ммоль/л) критерии приемлемости были эквивалентны – средняя разница между тестовой и контрольной пробами не превышала $\pm 10\%$ для концентрации глюкозы 5,55 ммоль/л и более и $\pm 0,55$ ммоль/л для концентрации глюкозы менее 5,55 ммоль/л (табл. 6).

При оценке влияния холестерина и триглицеридов на показатели концентрации глюкозы в крови в интервалах концентраций глюкозы для оценки приемлемости установлено, что во всех сериях проб реагентов (триглицериды плюс холестерин) как в группе низких концентраций глюкозы в крови (от 2,8 до 5,5 ммоль/л), так и в группе высоких концентраций глюкозы в крови (от 13,9 до 19,4 ммоль/л) критерии приемлемости были эквивалентны – средняя разница между тестовой и контрольной пробами не превышала $\pm 10\%$ для концентрации глюкозы 5,55 ммоль/л и более

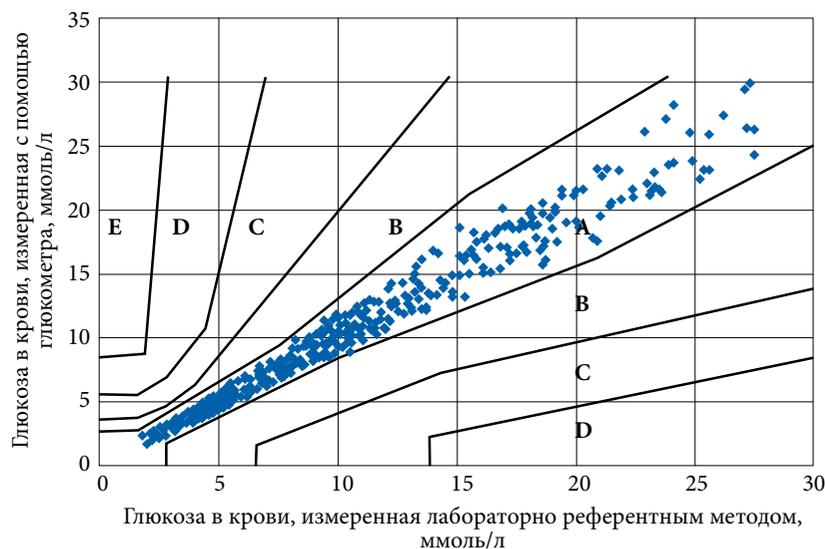


Рис. 1. Согласованная сетка ошибок показателей капиллярной крови при оценке точности глюкометра САТЕЛЛИТ® ONLINE

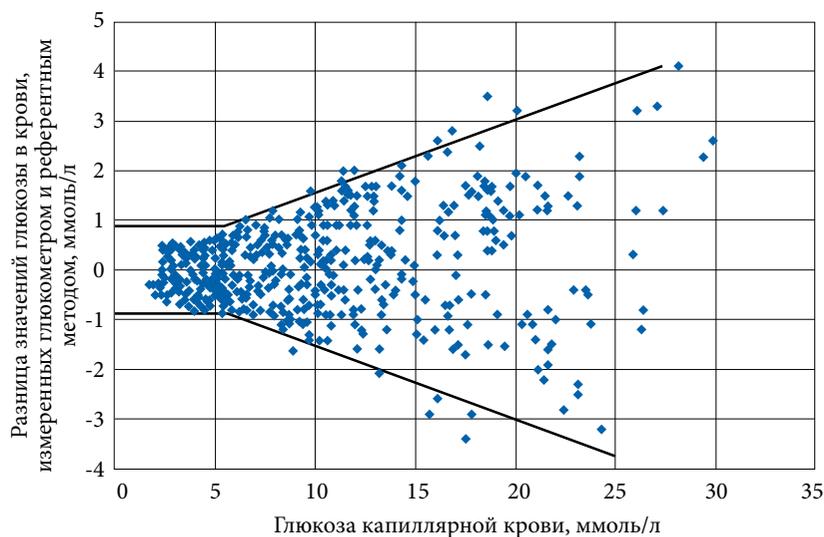


Рис. 2. График интервала измерения точности глюкометра САТЕЛЛИТ® ONLINE

и $\pm 0,55$ ммоль/л для концентрации глюкозы менее 5,55 ммоль/л (табл. 7).

При оценке влияния мочевины и креатинина на показатели глюкозы в крови в интервалах концентраций глюкозы для оценки приемлемости отмечено, что во всех сериях проб реагентов (мочевина плюс креатинин) как в группе низких уровней глюкозы в крови (от 2,8 до 5,5 ммоль/л), так и в группе высоких уровней глюкозы в крови (от 13,9 до 19,4 ммоль/л) критерии приемлемости были эквивалентны – средняя разница между тестовой и контрольной пробами не превышала $\pm 10\%$ для концентрации глюкозы 5,55 ммоль/л и более и $\pm 0,55$ ммоль/л для концентрации глюкозы менее 5,55 ммоль/л (табл. 8).

При оценке влияния мочевой кислоты на показатели глюкозы в крови в интервалах концентраций глюкозы в крови для оценки приемлемости были получе-



Таблица 5. Влияние гематокрита на показатели глюкозы в крови

Значение гематокрита, %	Показатель гликемии, ммоль/л			
	референт	серия А	серия В	серия С
<i>Глюкоза в интервале от 1,7 до 2,8 ммоль/л</i>				
25,6–26,3 (среднее – 25,95)	2,41	2,38 ± 0,12	2,44 ± 0,25	2,56 ± 0,09
35,0–35,3 (среднее – 35,15)	2,37	2,33 ± 0,08	2,39 ± 0,16	2,57 ± 0,12
42,7–43,7 (среднее – 43,20)	2,22	2,30 ± 0,11	2,33 ± 0,14	2,51 ± 0,18
54,8–55,1 (среднее – 54,95)	2,21	2,14 ± 0,17	2,32 ± 0,19	2,44 ± 0,12
59,5–63,6 (среднее – 61,55)	2,03	1,98 ± 0,08	2,16 ± 0,10	2,24 ± 0,13
<i>Глюкоза в интервале от 5,3 до 8,0 ммоль/л</i>				
25,6–26,3 (среднее – 25,95)	7,35	7,56 ± 0,32	7,55 ± 0,21	7,64 ± 0,34
35,0–35,3 (среднее – 35,15)	7,21	7,41 ± 0,31	7,32 ± 0,28	7,42 ± 0,23
42,7–43,7 (среднее – 43,20)	7,14	7,18 ± 0,24	7,01 ± 0,33	7,27 ± 0,31
54,8–55,1 (среднее – 54,95)	6,89	6,86 ± 0,37	6,98 ± 0,54	7,00 ± 0,34
59,5–63,6 (среднее – 61,55)	6,76	6,65 ± 0,28	6,81 ± 0,48	6,78 ± 0,36
<i>Глюкоза в интервале от 15,5 до 23,3 ммоль/л</i>				
25,6–26,3 (среднее – 25,95)	20,09	19,12 ± 1,42	19,08 ± 1,77	18,78 ± 1,43
35,0–35,3 (среднее – 35,15)	19,71	18,87 ± 1,35	18,72 ± 1,56	18,55 ± 1,01
42,7–43,7 (среднее – 43,20)	18,44	18,58 ± 1,53	18,64 ± 1,61	18,31 ± 1,62
54,8–55,1 (среднее – 54,95)	17,84	17,98 ± 1,33	18,04 ± 1,35	17,96 ± 1,47
59,5–63,6 (среднее – 61,55)	16,95	16,66 ± 1,58	16,71 ± 1,38	17,21 ± 0,98

Таблица 6. Влияние билирубина на показатели глюкозы в крови

Значение билирубина, мкмоль/л	Показатель гликемии, ммоль/л			
	референт	серия А	серия В	серия С
<i>Глюкоза в интервале от 2,8 до 5,5 ммоль/л</i>				
12,9	4,86	4,77 ± 0,08	5,14 ± 0,10	4,89 ± 0,05
23,0	4,58	4,59 ± 0,15	4,97 ± 0,22	4,40 ± 0,28
76,6	4,44	4,55 ± 0,12	4,68 ± 0,09	4,38 ± 0,17
106,3	4,39	4,51 ± 0,22	4,65 ± 0,18	4,35 ± 0,13
<i>Глюкоза в интервале от 13,9 до 19,4 ммоль/л</i>				
12,9	19,14	18,95 ± 0,98	19,06 ± 1,01	20,87 ± 0,71
23,0	18,70	18,77 ± 1,05	19,15 ± 0,87	20,35 ± 0,68
76,6	18,68	18,91 ± 0,67	19,64 ± 1,02	20,01 ± 0,56
106,3	18,43	18,22 ± 0,98	18,23 ± 0,72	19,38 ± 0,88

Таблица 7. Влияние триглицеридов и холестерина на показатели глюкозы в крови

Значение триглицеридов, ммоль/л	Значение холестерина, ммоль/л	Показатель гликемии, ммоль/л			
		референт	серия А	серия В	серия С
<i>Глюкоза в интервале от 2,8 до 5,5 ммоль/л</i>					
1,03	3,76	4,86	4,77 ± 0,08	5,14 ± 0,10	4,89 ± 0,05
2,17	5,56	4,71	4,29 ± 0,15	4,78 ± 0,23	4,58 ± 0,18
3,42	9,25	4,64	4,35 ± 0,17	4,66 ± 0,34	4,53 ± 0,13
<i>Глюкоза в интервале от 13,9 до 19,4 ммоль/л</i>					
1,03	3,76	19,14	18,95 ± 0,98	19,06 ± 1,01	20,87 ± 0,71
2,17	5,56	19,28	18,93 ± 1,02	19,68 ± 0,76	20,14 ± 0,57
3,42	9,25	19,41	18,80 ± 0,72	19,04 ± 1,13	19,18 ± 0,91

ны следующие данные (табл. 9): не во всех сериях проб реагента как в группе низких уровней глюкозы в крови (от 2,8 до 5,5 ммоль/л), так и в группе высоких уровней глюкозы в крови (от 13,9 до 19,4 ммоль/л) критерии приемлемости были эквивалентны. При уровне мочевой кислоты более 500 мкмоль/л концентрации глюкозы в крови не соответствовали критериям приемлемости, так как средняя разница между тестовой и контрольной пробами превышала ±10% для концентрации глюкозы 5,55 ммоль/л и более и ±0,55 ммоль/л для концентрации глюкозы менее 5,55 ммоль/л.

Таким образом, результаты влияния билирубина, холестерина и триглицеридов, а также мочевины и креатинина для каждой концентрации глюкозы в крови могут быть усреднены для представления в инструкции по применению глюкометра САТЕЛЛИТ® ONLINE. Оценка влияния гематокрита и мочевой кислоты выявила, что некоторые эффекты превышают критерии приемлемости, поэтому они должны быть раскрыты в инструкции по применению аппарата.

Обсуждение

Репрезентативность выборки позволяет сделать выводы по настоящему клинико-лабораторному исследованию и экстраполировать их на целевую популяцию – пациентов с СД 1 и 2 типов. Напомним, что набор участников исследования проводился в лечебно-профилактическом учреждении федерального центра по территориальному принципу.

Для самоконтроля глюкозы в крови пациентам с СД рекомендуются глюкометры, предназначенные для индивидуального использования [1]. Аналитическая и клиническая точность глюкометров должна соответствовать ГОСТ Р ИСО 15197-2015 [8].

Нами были получены данные, позволяющие судить о точности измерения системы мониторинга уровня глюкозы в крови глюкометра САТЕЛЛИТ® ONLINE у взрослых пациентов с СД. Так, согласно современным требованиям, 99% результатов должны находиться в зонах А и В SEG для сахарного диабета. Это допущение того, что ручные измерения глюкозы с использованием современных портативных глюкометров по-прежнему чувствительны. Поскольку ожидать 100%-ного соответствия было бы неоправданно, признается наличие 1% выпадающих результатов [8].

В настоящем клинико-лабораторном исследовании все 100% измерений находились в зонах А и В, то есть в зонах клинически точных результатов и безопасных отклонений.

При анализе точности измерений в отдельных интервалах концентрации глюкозы в крови 97,2% (> 95%) отклонений показаний системы мониторинга уровня глюкозы в крови глюкометра САТЕЛЛИТ® ONLINE от референтных соответствовали зонам клинически верных и безопасных отклонений.

Известно, что такие физиологические факторы, как гематокрит, билирубин, холестерин и триглицериды, креатинин и мочевина, мочевая кислота, потенциально влияют на производительность систем мониторинга уровня глюкозы в крови.



На точность измерения могут воздействовать высокие или низкие значения гематокрита. Низкие значения гематокрита (< 35%) часто ассоциируются с завышенными показателями глюкозы в крови, в то время как высокие (> 55%) – с заниженными [5]. В нашем исследовании критерии приемлемости эффектов гематокрита не удовлетворяли требованиям только при высоких показателях глюкозы в крови (от 15,5 до 23,3 ммоль/л), измеренных глюкометром САТЕЛЛИТ® ONLINE, при низких (< 35%) и высоких (> 55%) значениях гематокрита. Они отличались более чем на 10% от референтной концентрации глюкозы в крови при средних значениях гематокрита (43,2%). Низкие (от 1,7 до 2,8 ммоль/л) и средние (от 5,3 до 8,0 ммоль/л) показатели глюкозы в крови, измеренные глюкометром САТЕЛЛИТ® ONLINE, соответствовали критериям приемлемости эффектов гематокрита при его вариабельности от 25 до 60%.

Установлено, что билирубин, холестерин и триглицериды, креатинин и мочевина уменьшают количество глюкозы в объеме капиллярной крови. Как следствие, их высокий уровень может привести к ложно низким показателям глюкозы в крови [4]. При анализе всех тестовых проб с указанными веществами показатели концентрации глюкозы в крови, измеренные глюкометром САТЕЛЛИТ® ONLINE, соответствовали критериям приемлемости:

- ✓ для концентрации глюкозы менее 5,55 ммоль/л разница между средним измеренных значений глюкометром САТЕЛЛИТ® ONLINE и средним измеренных значений контрольных проб не превышала 0,55 ммоль/л;
- ✓ для концентрации глюкозы 5,55 ммоль/л и более разница между средним измеренных значений глюкометром САТЕЛЛИТ® ONLINE и средним измеренных значений контрольных проб не превышала 10%.

Доказано, что мочевая кислота является продуктом деградации ДНК, поэтому очень высокие ее концентрации могут наблюдаться при проведении химиотерапии, лучевой терапии или онкологических заболеваниях с быстрым оборотом клеток, таких как некоторые виды лимфомы. При высоких уровнях мочевая кислота может окисляться электричеством, что потенциально приводит к заниженным результатам измерений глюкозы в крови. Данный феномен наблюдался в настоящем клинико-лабораторном исследовании при уровне мочевой кислоты свыше 500 мкмоль/л.

Глюкометр САТЕЛЛИТ® ONLINE спроектирован и произведен таким образом, что при использовании в условиях и целях, соответствующих его назначению, определенному производителем, и при необходимости с учетом технических знаний, опыта, образования или специальной подготовки, клинического и физического состояния пользователя он действует согласно назначению, определенному производителем, и безопасен для пользователя и третьих лиц при условии, что риск, связанный с его применением, является приемлемым при сопоставлении с пользой для пользователя.

Все известные и предполагаемые риски, связанные с применением глюкометра САТЕЛЛИТ® ONLINE, сводятся к минимуму и приемлемы при сопоставлении

Таблица 8. Влияние мочевины и креатинина на показатели глюкозы в крови

Значение мочевины, ммоль/л	Значение креатинина, мкмоль/л	Показатель гликемии, ммоль/л			
		референт	серия А	серия В	серия С
<i>Глюкоза в интервале от 2,8 до 5,5 ммоль/л</i>					
4,86	65,63	4,86	4,77 ± 0,08	5,14 ± 0,10	4,89 ± 0,05
22,97	652,20	4,69	4,72 ± 0,19	5,01 ± 0,15	4,88 ± 0,23
–	1398,60	4,61	4,21 ± 0,09	4,45 ± 0,18	4,36 ± 0,14
<i>Глюкоза в интервале от 13,9 до 19,4 ммоль/л</i>					
4,86	65,63	19,14	18,95 ± 0,98	19,06 ± 1,01	20,87 ± 0,71
22,97	652,20	18,68	19,01 ± 1,03	20,32 ± 0,88	19,29 ± 1,10
–	1398,60	18,05	18,47 ± 0,93	19,31 ± 1,07	20,09 ± 0,85

Таблица 9. Влияние мочевой кислоты на показатели глюкозы в крови

Значение мочевой кислоты, мкмоль/л	Показатель гликемии, ммоль/л			
	референт	серия А	серия В	серия С
<i>Глюкоза в интервале от 2,8 до 5,5 ммоль/л</i>				
143,6	4,86	4,77 ± 0,08	5,14 ± 0,10	4,89 ± 0,05
339,2	4,72	4,65 ± 0,12	4,95 ± 0,14	4,75 ± 0,17
514,3	–	3,44 ± 0,45	3,67 ± 0,41	2,78 ± 0,54
<i>Глюкоза в интервале от 13,9 до 19,4 ммоль/л</i>				
143,6	19,14	18,95 ± 0,98	19,06 ± 1,01	20,87 ± 0,71
339,2	18,95	18,91 ± 0,85	18,35 ± 0,88	18,11 ± 1,53
514,3	–	16,77 ± 1,76	17,12 ± 1,66	16,65 ± 1,81

с пользой для пользователей, получаемой от предусмотренного производителем действия медицинского изделия при нормальных условиях эксплуатации.

Оценка эффектов влияющих величин и веществ выявила, что некоторые превышают критерии приемлемости и должны быть раскрыты в инструкции по применению:

- 1) с осторожностью использовать показания глюкозы в крови выше 15,5 ммоль/л при гематокрите ниже 35 и выше 55%;
- 2) уровень липидов (триглицеридов) более 3,4 ммоль/л (297,5 мг/дл) или жиров (холестерина) более 9,25 ммоль/л (357,6 мг/дл) может приводить к занижению результатов измерения глюкозы в крови;
- 3) с осторожностью использовать показания глюкозы в крови при уровне билирубина более 105 мкмоль/л (6,14 мг/дл), мочевины более 23,0 ммоль/л (138,14 мг/дл) и креатинина свыше 1400 мкмоль/л (15,82 мг/дл);
- 4) уровень мочевой кислоты свыше 500 мкмоль/л (8,4 мг/дл) может приводить к занижению результатов измерения глюкозы в крови более чем на 10%.

Системы мониторинга глюкозы в крови для проведения самоконтроля должны быть проверены в разных условиях. Это необходимо для того, чтобы созданный прибор позволял даже необученным людям выполнять измерения глюкозы в крови без посторонних влияний. Немаловажна оценка и самими пользователями функциональных характеристик глюкометра, а также инструкции по применению и сведений, размещенных на приборе, на предмет ясности и полезности.



Заключение

Проведенное клинико-лабораторное исследование медицинского изделия для диагностики *in vitro* – глюкометра САТЕЛЛИТ® ONLINE показало, что его использование в клинической практике позволит качественно и безопасно контролировать гликемию у пациентов с СД 1 и 2 типов старше 18 лет. Пределы допустимой системной погрешности измерений глюкозы в крови соответствуют требованиям пункта 6.3 «Точность системы» ГОСТ Р ИСО 15197-2015 – 97,2% отклонений показаний от референтных значений соответствуют зонам клинически верных и безопасных отклонений. Влияние уровня гематокрита и идентификация веществ, которые могут присутствовать в крови предполагаемых пользователей и вызывать интерференцию при измерении глюкозы в крови, в настоящем кли-

нико-лабораторном исследовании было приемлемым и соответствовало требованиям пункта 6.4 «Влияющие величины» ГОСТ Р ИСО 15197-2015. 🌐

Информация о финансовой поддержке работы и благодарности

Клиническое исследование и подготовка публикации проведены при поддержке ООО «Компания „ЭЛТА“» (Россия).

Авторы выражают благодарность ректору ФГБОУ ВО «Тверской государственной медицинской академии» 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. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Сахарный диабет. 2019; 22 (1S1): 1–144.
2. ГОСТ Р ИСО 22870-2009. Исследования по месту лечения. Требования к качеству и компетентности. М.: Стандартинформ, 2010.
3. Freckmann G., Schmid C., Baumstark A., et al. System accuracy evaluation of 43 blood glucose monitoring systems for self-monitoring of blood glucose according to DIN EN ISO 15197. J. Diabetes Sci. Technol. 2012; 6 (5): 1060–1075.
4. Erbach M., Freckmann G., Hinzmann R., et al. Interferences and limitations in blood glucose self-testing: an overview of the current knowledge. J. Diabetes Sci. Technol. 2016; 10 (5): 1161–1168.
5. Hatterer A., Wardat S. Evaluation of hematocrit influence on self-monitoring of blood glucose based on ISO 15197:2013: comparison of a novel system with five systems with different hematocrit ranges. J. Diabetes Sci. Technol. 2018; 12 (2): 333–340.
6. Дианов О.А., Мальцев В.В., Мурина Е.С., Анфилов И.С. Оценка точности при использовании глюкометра «САТЕЛЛИТ ЭКСПРЕСС» для контроля гликемии у детей с сахарным диабетом. Проблемы эндокринологии. 2019; 65 (6): 436–443.
7. Пашинцева Л.П., Бардина В.С., Ильясов И.Р. и др. Клинико-лабораторная оценка точности портативных глюкометров «САТЕЛЛИТ ЭКСПРЕСС» и «САТЕЛЛИТ ЭКСПРЕСС мини». Клиническая лабораторная диагностика. 2011; 11: 33–35.
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.

Measurement Accuracy and Interference in Self-Monitoring of Glycemia with the SATELLITE® ONLINE Glucose Meter in Patients with Diabetes Mellitus

O.A. Dianov, PhD, R.V. Mayorov, MD, PhD, M.A. Gorshkova, Yu.V. Kolesnikova

Tver State Medical University

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

To achieve target glycemia in patients with diabetes mellitus (DM), the accuracy and reliability of assessing blood glucose concentrations during self-monitoring is important.

Aim – evaluation of the accuracy and interference of influencing quantities and substances when using a medical device SATELLITE® ONLINE blood glucose monitoring system to control glycemia in diabetes mellitus in patients over 18 years of age.

Material and methods. The study included 220 patients with type 1 and type 2 DM aged 18 to 77 years.

To check the accuracy of measurements of the SATELLITE® ONLINE glucometer, capillary blood was taken from one drop, the range of interference of quantities and substances influencing the measurement result – venous blood.

Results. In a comparative analysis of 600 blood samples according to the Agreed Error Grid for Diabetes Mellitus, it was found that all glycaemic abnormalities obtained on the SATELLITE® ONLINE glucometer were found in zones A (clinically correct values – 99%) and B (safe deviations – 1%). The limits of the permissible system error of measurements were 97.2% of deviations of the glucometer readings from the reference values, which corresponds to clinically correct and safe deviations (> 95%).

The interference of hematocrit and substances that may be present in the blood of the intended users was acceptable and had no effect on glycaemic parameters.

Conclusion. The use of the SATELLITE® ONLINE (registration certificate No. MI-RUBYKZ-000028 dated 09.12.2022) glucometer in clinical practice allows high-quality glycemia control and safety for adult patients with DM.

Keywords: diabetes mellitus, glycaemia control, glucometer, accuracy, interference



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

Электронный дневник измерений

Использует маленькую каплю крови

Синхронизация с приложением смартфона

Доступная стоимость тест-полосок

Компактный размер

УЖЕ В ПРОДАЖЕ



Реклама

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



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ ПОЛУЧИТЬ КОНСУЛЬТАЦИЮ СПЕЦИАЛИСТА



Междисциплинарный подход к ведению пациентов с ранними нарушениями углеводного обмена

И.А. Барсуков, к.м.н., А.А. Демина

Адрес для переписки: Илья Алексеевич Барсуков, palantirr@inbox.ru

Для цитирования: Барсуков И.А., Демина А.А. Междисциплинарный подход к ведению пациентов с ранними нарушениями углеводного обмена. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (34): 32–36.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-34-32-36

Ранние нарушения углеводного обмена сопряжены с высоким риском развития сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний, поэтому крайне важна их своевременная диагностика. Помимо стандартных методов лабораторного анализа в настоящее время существует ряд других инструментов, которые позволяют врачу первичного звена градировать пациентов по группам риска и, как следствие, принимать решение о необходимости проведения профилактического обследования. Широкое распространение данной патологии обуславливает необходимость в настороженности врачей всех специальностей.

В статье представлен клинический случай успешного выявления врачом первичного звена ранних нарушений углеводного обмена у коморбидного пациента из группы высокого риска и его последующей маршрутизации к узкому специалисту для подбора оптимальной терапии.

Ключевые слова: ранние нарушения углеводного обмена, сахарный диабет, скрининг

Введение

На сегодняшний день распространенность ранних нарушений углеводного обмена (РНУО) остается предметом дискуссий. В 2019 г. Международная диабетическая федерация (International Diabetes Federation – IDF) опубликовала данные, согласно которым распространенность данной патологии среди населения составляет 7,5% [1]. Таким образом, примерно у 374 млн в возрасте от 18 до 99 лет имеет место риск развития сахарного диабета. Из них 48,1% моложе 50 лет и 28,3% от 20 до 39 лет, что означает потенциально больший риск развития осложнений в отсутствие должного лечения [1]. Значительная часть лиц с РНУО (72,2%) проживает в странах с низким и средним уровнем дохода, при этом наибольшая распространенность отмечается в странах Северной Америки и Карибского региона (13,8%), наименьшая – в странах Европейского региона (5,1%) [1]. Необходимо отметить, что оценка экспертов IDF проводилась только на основании наличия нарушения толерантности к глюкозе [2]. Показатели глюкозы плазмы натощак и гликированного гемоглобина в расчет не принимались. Это могло существенно

занизить показатели. Более того, в ряде стран не проводится оценка распространенности РНУО, что также стоит принимать во внимание.

Возраст и индекс массы тела (ИМТ) являются основными факторами риска развития РНУО. В исследовании NHANES, проведенном в 2011 и 2012 гг., частота встречаемости РНУО (отклонение уровня глюкозы плазмы натощак, гликированного гемоглобина или глюкозы через два часа в ходе проведения перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ)) составляла 28,2% среди лиц в возрасте 20–44 лет и 49,5% – старше 65 лет [3]. Распространенность РНУО при избыточной массе тела и ожирении в разы выше, чем при нормальной массе тела. Так, более 80% пациентов с избыточной массой тела и ожирением имеют нарушения углеводного обмена [4]. Рабочая группа по профилактике заболеваний рекомендует проведение скрининга РНУО у лиц в возрасте 40–70 лет с избыточной массой тела и ожирением [2]. Лицам моложе 40 лет скрининг на нарушения углеводного обмена показан при наличии избыточной массы тела и хотя бы одного из факторов риска (табл. 1) [5].



Таблица 1. Дополнительные факторы риска развития сахарного диабета

№ п/п	Описание
1	Отягощенный семейный анамнез по сахарному диабету (родители, братья/сестры)
2	Гестационный сахарный диабет в анамнезе
3	Низкий уровень физической активности
4	Артериальная гипертензия
5	Низкий уровень липопротеинов высокой плотности (< 0,9 ммоль/л)
6	Высокий уровень триглицеридов (> 2,82 ммоль/л)
7	Черный акантоз, неалкогольная жировая болезнь печени, синдром поликистозных яичников и иные состояния, ассоциированные с инсулинорезистентностью
8	Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания
9	Лечение атипичными антипсихотиками, глюкокортикостероидами
10	Синдром обструктивного апноэ во сне и хроническая депривация сна (< 6 часов в день)

Вопросы для расчета риска развития сахарного диабета по шкале FINDRISK			
Общее количество баллов			
1. Возраст		2. Индекс массы тела (ИМТ) (вес кг) : (рост м ²) = кг/м ²	
До 45 лет	0 баллов		
45–54 года	2 балла	Менее 25 кг/м ²	0 баллов
55–64 года	3 балла	25–30 кг/м ²	1 балл
Старше 65 лет	4 балла	Более 30 кг/м ²	3 балла
3. Окружность талии на уровне пупка			
Мужчины		Женщины	
Меньше 94 см	0 баллов	Меньше 80 см	0 баллов
94–102 см	3 балла	80–88 см	3 балла
Больше 102 см	4 балла	Больше 88 см	4 балла
4. Как часто вы едите овощи, фрукты или ягоды?		5. Делаете ли вы физические упражнения (ходьба в среднем темпе) по 30 минут каждый день, не менее 3 часов в течение недели?	
Каждый день	0 баллов	Да	0 баллов
Не каждый день	1 балл	Нет	2 балла
6. Принимали ли вы когда-либо лекарства для снижения АД регулярно?		7. Был ли у вас когда-либо уровень сахара в крови выше нормы (на профосмотрах, во время болезни или беременности)?	
Нет	0 баллов	Нет	0 баллов
Да	2 балла	Да	5 баллов
8. Был ли у ваших родственников сахарный диабет 1 или 2 типа?			
Нет	0 баллов		
Да: дедушка/бабушка, тетя/дядя, двоюродные братья/сестры	2 балла		
Да: родители, брат/сестра или собственный ребенок	5 баллов		

Ключ к опроснику: менее 7 баллов – риск низкий; 7–11 баллов – риск слегка повышен; 12–14 баллов – риск умеренный; 15–20 баллов – риск высокий; более 20 баллов – риск очень высокий.

Шкала FINDRISK (для расчета риска развития сахарного диабета)

Для выявления пациентов с высоким риском развития нарушений углеводного обмена и определения необходимости проведения дальнейшего лабораторного обследования эксперты IDF также предлагают использовать опросники [6]. Так, шкала оценки риска развития диабета, разработанная Финской диабетической ассоциацией (FINnish Diabetes Risk

Score – FINDRISK), является удобным инструментом для определения десятилетнего риска развития сахарного диабета. Данный опросник был разработан в 2003 г. на основе крупного когортного исследования и включает восемь вопросов, учитывающих все необходимые параметры для определения рисков (рисунок) [7–9].



Таблица 2. Основные критерии ранних нарушений углеводного обмена

Показатель	ADA	ВОЗ, РАЭ	IEC
Глюкоза плазмы натощак	5,5–6,9 ммоль/л	6,1–6,9 ммоль/л	НД
Глюкоза через 2 часа после ПГТТ	7,8–11,0 ммоль/л	7,8–11,0 ммоль/л	НД
Гликированный гемоглобин	5,7–6,4%	НД	6,0–6,4%

Примечание: ADA (American Diabetes Association) – Американская диабетическая ассоциация; РАЭ – Российская ассоциация эндокринологов; IEC (International Expert Committee) – Международная экспертная комиссия; НД – нет данных.

Проведение скрининга РНУО имеет особое значение, так как в ряде случаев осложнения развиваются до постановки диагноза «сахарный диабет». Так, примерно у 50% лиц на момент верификации диагноза выявляются макросудистые (ишемическая болезнь сердца) [10] или микросудистые (ретинопатия, нефропатия, нейропатия) осложнения сахарного диабета [11]. В ходе скринингового исследования Hoopn было показано, что частота выявления инфарктов миокарда, ишемической болезни сердца и ретинопатии в группах пациентов с сахарным диабетом, выявленным в ходе скрининга, была выше, чем в таковых при традиционной диагностике, – 13,3 против 3,4, 39,5 против 24,1 и 7,6 против 1,9% соответственно [10–12]. В исследовании ADDITION-Denmark, которое проводилось в Англии, Дании и Германии, установлено, что у 6,8% пациентов с сахарным диабетом, выявленным в ходе скрининга, имела место ретинопатия [13].

Традиционно для оценки степени нарушения углеводного обмена используются три показателя: глюкоза венозной плазмы натощак, результат ПГТТ с 75 г глюкозы и гликированный гемоглобин. Следует подчеркнуть, что рекомендуемый диагностический порог уровня глюкозы для определения РНУО различается в имеющихся на сегодняшний день клинических рекомендациях (табл. 2) [5, 14–16].

Рациональное питание и достаточный уровень физической активности являются основополагающими в лечении и профилактике развития сахарного диабета 2 типа. В дополнение к модификации образа жизни своевременный контроль состояния углеводного обмена, артериального давления и холестерина значительно улучшает клинические исходы. Благодаря своевременным мероприятиям у пациентов с сахарным диабетом снижается частота развития сердечно-сосудистых осложнений [17]. Междисциплинарный подход к ведению пациентов с высоким риском развития сахарного диабета является основополагающим.

Ниже представлен клинический пример взаимодействия терапевта и эндокринолога при ведении пациента с высоким риском развития сахарного диабета.

Клинический случай

Пациент Б., 65 лет. Обратился к терапевту по месту жительства с жалобами на сухость во рту, общую слабость, повышенную утомляемость.

Анамнез заболевания: страдает артериальной гипертензией в течение 20 лет с максимальными цифрами повышения артериального давления (АД) до 180/100 мм рт. ст. Постоянно получает следующую антигипертензивную терапию: эналаприл в дозе 20 мг утром, бисопролол в дозе 5 мг утром, гидрохлортиазид в дозе 25 мг утром. На фоне лечения АД в пределах 130/90 мм рт. ст.

В течение десяти лет получает гипополипидемическую терапию ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы аторвастатином 40 мг на ночь.

Анамнез жизни: ведет малоподвижный образ жизни, питание нерациональное с преобладанием высококалорийных продуктов. Наследственность отягощена по сахарному диабету 2 типа (у матери и отца).

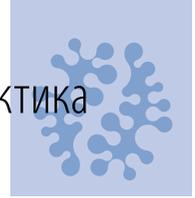
Аллергоанамнез: не отягощен.

Перенесенные операции/травмы: отрицает.

Осмотр: рост – 181 см, вес – 124 кг, ИМТ – 37,9 кг/м², что соответствует ожирению второй степени по критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), окружность талии (ОТ) – 106 см, окружность бедер (ОБ) – 96 см, соотношение ОТ/ОБ – 1,1. Кожные покровы физиологической окраски, нормальной влажности, отеков нет. Подкожно-жировая клетчатка развита избыточно с преимущественным отложением в области живота. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений – 16 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Акцент второго тона над аортой. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 76 в минуту, дефицита пульса нет. Артериальное давление во время приема (левая рука) – 135/90 мм рт. ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Физиологические отправления в норме.

Терапевтом проведена оценка риска развития сахарного диабета с помощью FINDRISK. Выявлен очень высокий риск развития сахарного диабета – 21 балл по FINDRISK. На основании жалоб, данных анамнеза, а также высокого риска развития сахарного диабета 2 типа назначено дообследование.

Лабораторное обследование: общий анализ крови без клинически значимой патологии. Биохимический анализ крови: глюкоза – 6,7 ммоль/л, общий белок – 70 (норма 66–83) г/л, креатинин – 90 (58–96) мкмоль/л, мочевины – 6,7 (2,8–7,2) ммоль/л, аланинаминотрансфераза – 25 (5–35) ед/л, аспаратаминотрансфераза – 27 (5–35) ед/л, холестерин общий – 4,5 (3,1–5,2) ммоль/л, холестерин липопротеинов низкой плотности – 4,3 (< 2,5) ммоль/л,



холестерин липопротеинов высокой плотности – 1,4 ($> 1,3$) ммоль/л, триглицериды – 1,6 ($< 1,7$) ммоль/л.

По результатам обследования выявлено повышение уровня глюкозы венозной плазмы натощак до 6,2 ммоль/л, что свидетельствует о наличии РНУО (нарушенная гликемия натощак). С целью уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики ведения рекомендовано проведение ПГТТ с 75 г безводной глюкозы. Получены следующие показатели: глюкоза исходно (0") – 6,6 ммоль/л, глюкоза через 2 часа (120") – 10,4 ммоль/л. Пациент направлен на консультацию к эндокринологу для определения дальнейшей тактики ведения. С учетом данных анамнеза и лабораторного обследования диагностировано сочетанное нарушение углеводного обмена – нарушенная гликемия натощак и нарушение толерантности к глюкозе.

Обсуждение

Своевременное определение рисков развития нарушений углеводного обмена и проведение соответствующего обследования являются важными этапами профилактики развития сахарного диабета 2 типа. Информированность врачей всех специальностей, в особенности терапевтов и врачей общей практики, позволяет безотлагательно начать лечебно-профилактические мероприятия.

В настоящее время общепринятыми являются следующие рекомендации:

- 1) модификация образа жизни: питание с исключением продуктов с высоким содержанием жиров, быстроусвояемых углеводов, ограничением употребления продуктов, содержащих медленноусвояемые углеводы, примерно вдвое от привычного рациона;
- 2) регулярная аэробная физическая нагрузка умеренной интенсивности (плавание, велотренажер, скандинавская ходьба) под контролем АД, ЧСС и общего состояния, продолжительностью 30–60 минут, предпочтительно ежедневно, но не менее 150 минут в неделю.

В ряде случаев может быть использована медикаментозная поддержка.

В Российской Федерации зарегистрированы три группы препаратов для лечения РНУО: бигуаниды (метформин), ингибиторы альфа-глюкозида-

зы (акарбоза), гипогликемические средства, повышающие чувствительность тканей к инсулину (Субетта®).

На сегодняшний день метформин является единственным представителем группы бигуанидов и одним из наиболее часто назначаемых препаратов при РНУО. В основе его действия лежит улучшение чувствительности тканей к инсулину, снижение гликогенолиза и глюконеогенеза в печени [18], благодаря чему снижается как тощаковый, так и постпрандиальный уровень глюкозы в плазме [19].

Механизм действия акарбозы заключается в ингибировании альфа-глюкозидазы в кишечнике, что приводит к удлинению времени всасывания углеводов. Благодаря этому эффекту достигается уменьшение постпрандиального уровня глюкозы плазмы [20].

Субетта® – оригинальный лекарственный препарат, повышающий чувствительность тканей к инсулину и обладающий эндотелиопротективным действием [21]. Препарат работает на уровне рецептора инсулина: активируя его, повышает чувствительность тканей к инсулину, благодаря чему усиливается метаболизм глюкозы [22, 23]. Эффективность и безопасность препарата изучены в клинических исследованиях различного дизайна. Доказано значимое снижение (на 2,05 ммоль/л) двухчасовой глюкозы плазмы крови через три месяца терапии у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе. Нормализация глюкозы после нагрузки (менее 7,8 ммоль/л) была отмечена у 65% лиц. У 25% терапия препаратом Субетта® в течение трех месяцев способствовала нормализации уровня гликированного гемоглобина [24].

Заключение

Широкое распространение РНУО в популяции требует клинической настороженности от врачей всех специальностей.

Для диагностики и назначения лечебно-профилактических мероприятий пациентов традиционно направляют к эндокринологу, хотя, как правило, в этом нет клинической необходимости. Инициацию терапии и дальнейшее наблюдение может осуществлять терапевт или врач общей практики. ❁

Литература

1. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2019; 157: 107843.
2. Siu A.L. Screening for abnormal blood glucose and type 2 diabetes mellitus: U.S. preventive services task force recommendation statement. *Ann. Intern. Med.* 2015; 163 (11): 861–868.
3. Menke A., Casagrande S., Geiss L., Cowie C.C. Prevalence of and trends in diabetes among adults in the United States, 1988–2012. *JAMA.* 2015; 314 (10): 1021–1029.
4. Liu C., Foti K., Grams M.E., et al. Trends in self-reported prediabetes and metformin use in the USA: NHANES 2005–2014. *J. Gen. Intern. Med.* 2020; 35 (1): 95–101.



5. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes – 2018. *Diabetes Care*. 2018; 41 (Suppl. 1): S13–S27.
6. Spijkerman A.M.W., Henry R.M.A., Dekker J.M., et al. Prevalence of macrovascular disease amongst type 2 diabetic patients detected by targeted screening and patients newly diagnosed in general practice: the Hoorn screening study. *J. Intern. Med.* 2004; 256 (5): 429–436.
7. Spijkerman A.M.W., Dekker J.M., Nijpels G., et al. Microvascular complications at time of diagnosis of type 2 diabetes are similar among diabetic patients detected by targeted screening and patients newly diagnosed in general practice: the Hoorn screening study. *Diabetes Care*. 2003; 26 (9): 2604–2608.
8. International Diabetes Federation Clinical Guidelines Task Force: Global Guideline for Type 2 Diabetes (2012) // <https://www.idf.org/e-library/guidelines/79-global-guideline-for-type2-diabetes>.
9. Rathmann W., Martin S., Haastert B., et al. Performance of screening questionnaires and risk scores for undiagnosed diabetes: the KORA survey 2000. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165: 436–441.
10. Saaristo T., Peltonen M., Lindström J., et al. Cross-sectional evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score: a tool to identify undetected type 2 diabetes, abnormal glucose tolerance and metabolic syndrome. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2005; 2 (2): 67–72.
11. Franciosi M., De Berardis G., Rossi M.C., et al. Use of the diabetes risk score for opportunistic screening of undiagnosed diabetes and impaired glucose tolerance: the IGLOO (Impaired Glucose Tolerance and Long-Term Outcomes Observational) study. *Diabetes Care*. 2005; 28 (5): 1187–1194.
12. Spijkerman A.M.W., Adriaanse M.C., Dekker J.M., et al. Diabetic patients detected by populationbased stepwise screening already have a diabetic cardiovascular risk profile. *Diabetes Care*. 2002; 25 (10): 1784–1789.
13. Bek T., Lund-Andersen H., Hansen A.B., et al. The prevalence of diabetic retinopathy in patients with screen-detected type 2 diabetes in Denmark: the ADDITION study. *Acta Ophthalmol.* 2009; 87 (3): 270–274.
14. World Health Organ. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate. Rep, WHO, Geneva, 2006 // https://www.who.int/diabetes/publications/Definition%20and%20diagnosis%20of%20diabetes_new.pdf.
15. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск, доп. М., 2021.
16. Nathan D.M., Balkau B., Bonora E., et al. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32 (7): 1327–1334.
17. Gregg E.W., Li Y., Wang J., et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990–2010. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (16): 1514–1523.
18. Pryor R., Cabreiro F. Repurposing metformin: an old drug with new tricks in its binding pockets. *Biochem. J.* 2015; 471 (3): 307–322.
19. Viollet B., Guigas B., Sanz Garcia N., et al. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin. Sci. (Lond)*. 2012; 122 (6): 253–270.
20. Wei Y., Xu W. Effect of acarbose on cardiovascular events and new-onset diabetes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance. *Future Cardiol.* 2019; 15 (2): 127–133.
21. Инструкция по медицинскому применению препарата Субетта ЛП-Н (000028) – (ПГ-РУ).
22. Gorbunov E.A., Nicoll J., Kachaeva E.V., et al. Subetta increases phosphorylation of insulin receptor β -subunit alone and in the presence of insulin. *Nutr. Diabetes*. 2015; 5 (7): e169.
23. Горбунов Е.А., Nicoll J., Мысливец А.А. и др. Субетта повышает чувствительность мышечных клеток человека к инсулину. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2015; 159 (4): 454–456.
24. Mkrtumyan A., Ametov A., Demidova T., et al. A new approach to overcome insulin resistance in patients with impaired glucose tolerance: the results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of efficacy and safety of Subetta. *J. Clin. Med.* 2022; 11 (5): 1390.

An Interdisciplinary Approach to Caring Patients with Prediabetes

I.A. Barsukov, PhD, A.A. Demina

Moscow Regional Research and Clinical Institute

Contact person: Ilya A. Barsukov, palantirr@inbox.ru

Prediabetes is one of the main risk factors for diabetes mellitus and cardiovascular diseases. Hence, the timely diagnosis of this condition is of critical importance. Apart from the routine methods of laboratory examination there are other tools for the primary healthcare professional to classify patients to the risk groups and decide to provide the screening tests. High prevalence of prediabetes necessitates physicians to be well informed.

In this article we demonstrate a case report of the successful prediabetes diagnosis in comorbid patient from the high risk group by the physician. The patient was then recommended to visit endocrinologist for the recommendations on the following management.

Keywords: prediabetes, diabetes mellitus, screening

ПРЕДИАБЕТ



Субетта® – снижение риска сахарного диабета^{1,2}



Прием препарата **Субетта®** по 2 таблетки 2 раза в день в течение 3 месяцев позволяет:

- Снизить риск развития сахарного диабета^{1,2}
- Существенно повысить чувствительность тканей к инсулину³
- Снизить постнагрузочную гликемию у пациентов с предиабетом²
- Снизить глюкозу вне зависимости от возраста и ИМТ²

Субетта® – комбинированный препарат для снижения уровня инсулинорезистентности у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе, обладающий эндотелиопротективными свойствами.

Реклама

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Субетта® ЛП-Н(000028)-(РГ-РУ)

2. Mkrtumyan A., Ametov A., Demidova T., Volkova A., Dudinskaya E., Vertkin A., Vorobiev S. A new approach to overcome insulin resistance in patients with impaired glucose tolerance: the results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of efficacy and safety of Subetta // Journal of Clinical Medicine. – 2022. – Vol.11, No5. – P.1390. doi: 10.3390/jcm11051390

3. Горбунов Е.А., Nicoll J., Мысливец А.А., Качаева Е.В., Тарасов С.А. Субетта® повышает чувствительность мышечных клеток человека к инсулину // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2015. – Т.159, No4. – С.454-45

ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ»
127473, Россия, Москва, 3-й Самотечный пер., д. 9 | Тел./факс: 8 (495) 684 43 33
Информация для специалистов здравоохранения



www.materiamedica.ru



Лечение сахарного диабета 2 типа в сочетании с хронической болезнью почек: фокус на гликлазид модифицированного высвобождения

К.В. Овсянников, к.м.н.^{1,2}, А.Н. Федосеев, д.м.н., проф.³,
Н.Л. Бондаренко, к.м.н.¹, М.Э. Григорьев, д.м.н., проф.¹, А.П. Королев, к.м.н.^{1,3},
Е.А. Праскурничий, д.м.н., проф.², А.В. Потемкин, к.м.н.¹

Адрес для переписки: Константин Валерьевич Овсянников, kvovsn@gmail.com

Для цитирования: Овсянников К.В., Федосеев А.Н., Бондаренко Н.Л. и др. Лечение сахарного диабета 2 типа в сочетании с хронической болезнью почек: фокус на гликлазид модифицированного высвобождения. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (34): 38–44.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-34-38-44

Диабетическая болезнь почек (ДБП) является одной из важнейших проблем в клинической практике в связи с высокой распространенностью и ухудшением прогноза у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа. В настоящее время выделяют несколько вариантов развития ДБП – классический, непротеинурический и быстро прогрессирующий. Вариант развития ДБП определяет почечный и сердечно-сосудистый прогноз, равно как и терапевтический подход, ключевыми аспектами успеха которого являются коррекция дислипидемии и макрогемодинамических нарушений, борьба с инсулинорезистентностью, ожирением и окислительным стрессом. При выборе сахароснижающего препарата для лиц с ДБП встает широкий спектр вопросов: его эффективность в достижении целевых значений гликированного гемоглобина, безопасность, в том числе в отношении гипогликемий, наличие плейотропных свойств, длительность применения в клинической практике, наличие обширной доказательной базы, полученной как в рандомизированных клинических исследованиях, так и в исследованиях в условиях реальной клинической практики, место в актуальных клинических рекомендациях. Востребованность производного сульфонилмочевины – оригинального гликлазида МВ при сочетании СД 2 типа и ДБП определяется его сахароснижающей эффективностью и профилем безопасности, а также значимым влиянием на прогноз диабетической нефропатии.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, диабетическая болезнь почек, хроническая болезнь почек, производные сульфонилмочевины, гликлазид МВ

Диабетическая болезнь почек (ДБП) развивается примерно у 40% пациентов, страдающих сахарным диабетом (СД), и является основной причиной формирования хронической болезни почки (ХБП).

Метаболические изменения, связанные с СД, приводят к гипертрофии клубочков, гломерулосклерозу, тубулоинтерстициальному воспалению и фиброзу.

Естественное течение ДБП включает клубочковую гиперfiltrацию, прогрессирующую альбуминурию, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и в конечном итоге формирование терминальной стадии почечной недостаточности. Терминальная стадия хронической почечной недостаточности является наиболее серьезным последствием ДБП. Однако большинство пациентов еще до того, как им потребуется заместительная почечная терапия, умирают от сердечно-сосудистых заболеваний и инфекционных осложнений.

Несмотря на последние достижения в области лечения СД, существует большой остаточный риск возникновения и прогрессирования ДБП. Именно поэтому необходимы широкомасштабные инновации, равно как и более эффективное использование уже существующих вариантов лечения, для улучшения прогноза у пациентов с ДБП. Термин ДБП впервые был предложен в 1980-е гг. С.Е. Mogensen и соавт. [1] для обозначения прогрессирующего заболевания, начинающегося с потери небольшого количества альбумина с мочой (30–300 мг/сут). Данное состояние известно как микроальбуминурия, скрытая или начинающаяся нефропатия. Увеличение количества выводимого с мочой альбумина и обнаружение альбуминурии с помощью тест-полосок (> 300 мг/сут) свидетельствуют о макроальбуминурии, или явной нефропатии. За макроальбуминурией следуют неуклонное снижение функции почек, развитие почечной недостаточности и в конечном итоге достиже-



ние ее терминальной стадии. Данная парадигма оказалась полезной в клинических исследованиях для выявления когорт с повышенным риском плохого прогноза и неблагоприятного исхода.

В настоящее время установлено, что течение ХБП у многих пациентов с СД отличается от классического. Например, очень часто при ДБП не наблюдается чрезмерной потери альбумина с мочой [2]. Так, в исследовании UKPDS при детальном обследовании было показано, что у половины из 28% пациентов с СД и расчетной СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² предшествующая альбуминурия отсутствовала [3]. Кроме того, у большинства пациентов с микроальбуминурией экскреция альбумина с мочой не увеличивается прогрессивно, как при классическом течении ХБП, и обычно наблюдается вызванная лечением и спонтанная ремиссия альбуминурии [4]. В нескольких исследованиях отмечено, что у пациентов с СД прогрессирование ДБП, в частности изменение СКФ и альбуминурии с течением времени, отличалось от такового при классическом фенотипе ДБП.

На сегодняшний день выделено несколько фенотипов ДБП. Первый, классический, характеризуется нарастанием альбуминурии до протеинурии с дальнейшим быстро прогрессирующим снижением СКФ и переходом почечной недостаточности в терминальную стадию. Второй фенотип, напротив, ассоциируется с устойчивым снижением СКФ без появления или усугубления незначительной альбуминурии. Третий фенотип представляет собой снижение СКФ с одновременным нарастанием альбуминурии. При наличии этого фенотипа достижение терминальной стадии хронической почечной недостаточности происходит в кратчайшие сроки. Именно поэтому он получил название *rapid decliner* [5].

Для диагностики ДБП проведения биопсии почки обычно не требуется. Однако при изучении нескольких образцов, взятых у пациентов с ДБП, установлено, что нарушение функции почек связано со специфическими гистопатологическими изменениями вследствие СД. Кроме того, различные клинические и биохимические параметры связаны с траекториями СКФ и альбуминурией, поэтому их можно использовать для прогнозирования траекторий СКФ и альбуминурии при сахарном диабете.

В когортных исследованиях также было показано, что риск поражения почек и сердечно-сосудистой системы может различаться в зависимости от фенотипа ДБП. Поэтому знание разных вариантов клинического течения ДБП имеет решающее значение для улучшения стратификации риска и обеспечения возможности раннего вмешательства, предотвращающего неблагоприятный исход. Традиционно ДБП рассматривалась как микрососудистое заболевание, наряду с ретинопатией и нейропатией. Ее обособляли от макрососудистых заболеваний, включающих ишемическую болезнь сердца, заболевания периферических сосудов и цереброваскулярные заболевания. В настоящее время осложнения СД представляются как тканеспецифические проявления одного и того же патогенетического процесса – хронической гипергликемии. Таким образом, ДБП – это почечное проявление хронической гипергликемии.

Гипергликемия системно воздействует на большинство органов и тканей, однако ее влияние на почечную ткань имеет свои специфические особенности.

Гипергликемия является обязательным, но не единственным фактором возникновения ДБП. Патогенетические процессы, инициируемые и поддерживаемые в почках повышенным уровнем глюкозы, могут усиливаться при избытке жирных кислот, карбонильном и окислительном стрессе, наличии гемодинамических факторов, в том числе стресса, вызванного системной гипертензией, нарушении ауторегуляции, гиперперфузии и гипоперфузии, активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [6]. Сами по себе указанные факторы не вызывают развития ДБП, но в условиях гипергликемии они усиливают общие патогенетические механизмы, которые включают повышение уровня факторов роста, вазоактивных гормонов, цитокинов и хемокинов в почках. Например, эндотелиальная дисфункция, связанная с гипергликемией, увеличивает восприимчивость сосудов к гиперперфузионным, окислительным и другим стрессорам. Эндотелиальная дисфункция и последующее снижение плотности капилляров, также вызванное гипергликемией, снижают кровоток, в то время как потребление кислорода увеличивается, что приводит к гипоксии почечной ткани. В свою очередь почечная гипоксия вызывает компенсаторные и в конечном итоге дезадаптивные изменения в кровотоке, появление гломерулярного неангиогенеза [7].

Особая роль в развитии ДБП отводится окислительному стрессу. Усиленное окисление глюкозы в митохондриях увеличивает потенциал митохондриальной мембраны, что способствует перепроизводству супероксида. Одновременно с этим повышенный внутриклеточный поток глюкозы активирует НАДФН-оксидазу и приводит к разобщению синтазы оксида азота [8]. Кроме того, при повреждении ДНК активными формами кислорода происходит ингибирование ключевых гликолитических ферментов, что обуславливает накопление ранних гликолитических промежуточных продуктов. В результате увеличиваются метаболический поток в полиоловом пути, активность гексозаминового пути, образование высокореактивного α -дикарбонилметилглиоксаля, экспрессия рецептора конечных продуктов гликирования, а также активность различных протеинкиназ. Таким образом, окислительный стресс, вызванный гипергликемией, приводит к дисфункции, воспалению, апоптозу и фиброзу в клетках. Каждый из указанных процессов можно предотвратить, если ограничить выработку активных форм кислорода, опосредованную гипергликемией [9], либо проводить терапию, направленную на их инактивацию.

Оптимизация лечения СД 2 типа потенциально способна повлиять на факторы, способствующие развитию ХБП: гипергликемию, гипертензию, увеличенный вес и дислипидемию. Так, убедительно доказано, что интенсивное лечение СД, то есть с достижением целевых значений, значительно снижало кумулятивную частоту развития альбуминурии, почечной недостаточности и терминальной стадии почечной недостаточности. Считается, что значительное снижение заболеваемости ХБП



за последние 30 лет во многом связано именно с улучшением лечения сахарного диабета.

Первым гипотезу о связи между уровнем глюкозы и осложнениями сахарного диабета выдвинул E.P. Joslin [10]. Впоследствии эта причинно-следственная связь была подтверждена в рандомизированных контролируемых исследованиях [11].

С частотой микроальбуминурии ассоциирован уровень гликированного гемоглобина (HbA1c). Однако у многих пациентов с плохим гликемическим контролем почечные осложнения не развиваются, а у некоторых больных, несмотря на интенсивные вмешательства и строгое соблюдение режима лечения, наоборот, возникают. Частично это можно объяснить тем, что при использовании в качестве маркера уровня HbA1c невозможно отследить динамическую дисгликемию. Даже в отсутствие хронической гипергликемии транзиторная гипергликемия, транзиторная гипогликемия или повышенная вариабельность гликемии могут иметь долгосрочные последствия в отношении развития и прогрессирования диабетических осложнений, включая заболевания почек [12]. Кроме того, долгосрочные последствия для почек может иметь плохой контроль уровня глюкозы в анамнезе, а текущий или недавний уровень HbA1c – не отражать риск развития ДБП. Данный феномен получил название «метаболическая память», «метаболическая карма» или «эффект наследия» [13]. Он объясняет многие клинические наблюдения, касающиеся СД 2 типа и его лечения, включая стойкие преимущества для почек интенсивного контроля, продемонстрированные в долгосрочном исследовании UKPDS [14], а также очевидное отсутствие преимуществ во многих краткосрочных исследованиях. Так, результаты терапии в значительной степени могут определяться длительным воздействием гипергликемии.

Механизмы, ответственные за метаболическую карму, еще плохо изучены. Они могут включать эпигенетическое программирование, ремоделирование и стойкие посттрансляционные модификации, такие как конечные продукты гликирования [15]. Безусловно, дальнейшее исследование молекулярной основы метаболического наследия сахарного диабета предоставит новые цели для вмешательства, направленного на снижение бремени ХБП у пациентов с диабетом.

Еще одним важным фактором риска развития ХБП у пациентов с СД 2 типа является повышенное артериальное давление. Особая роль гипертензии в повреждении почек при СД 2 типа частично может быть обусловлена утратой почечной ауторегуляции, при которой системное давление напрямую передается на уязвимые капилляры клубочков [16]. Важно отметить, что не существует порогового артериального давления, выше которого можно обозначить специфический риск возникновения ХБП или ниже которого можно игнорировать влияние контроля артериального давления на развитие альбуминурии. В связи с этим рекомендуется тщательный контроль артериального давления с достижением цифр, максимально приближенных к целевым.

Дислипидемия – немаловажный фактор риска развития ХБП при сахарном диабете. В частности, повышенный

уровень триглицеридов, холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), аполипопротеина В (апо-В) или низкий уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) независимо связаны с риском развития ХБП при СД 2 типа [17]. Кроме того, было установлено, что при ХБП липопротеины высокой плотности могут не только утрачивать вазопротективные, антиоксидантные и противовоспалительные свойства в отношении сосудов почек, но и приобретать патогенные свойства [17]. Детальный анализ липидных фракций показал, что повышение уровня ЛПВП, сфингомиелина, апо-А1 и апо-АII, апо-С1 и триглицеридов может быть независимо связано с прогрессированием ДБП [18].

С помощью липидномики предпринимались попытки установить липидный отпечаток пальца для оценки риска развития осложнений сахарного диабета [19]. Однако конкретные липиды или липопротеины, играющие наиболее важную роль в патогенезе ХБП при СД 2 типа, еще не установлены. Контроль дислипидемии с достижением целевых уровней ЛПНП и не-ЛПВП холестерина при ДБП является наиболее важной задачей, особенно с учетом повышенного сердечно-сосудистого риска, неизбежно сопровождающего альбуминурию и снижение СКФ.

Инсулинорезистентность связана с развитием ДБП как прямым, так и косвенным образом – через уровень глюкозы, артериальное давление, массу тела и контроль липидов [20]. Инсулин-сенситизирующие вмешательства, например терапия тиазолидиндионом, физические упражнения и снижение веса, помимо воздействия на метаболизм уменьшают альбуминурию. В подоцитах резистентность к передаче сигналов инсулина, возникающая в результате делеции инсулинового рецептора или его нижестоящих эффекторов (каскада пострецепторных реакций), приводит к прогрессирующему повреждению клубочков. Нарушение чувствительности к инсулину способствует изменению метаболизма глюкозы в нефронах. В то же время в результате компенсаторной гиперинсулинемии в условиях селективной резистентности к инсулину могут возникнуть аномальная вазореактивность, ангиогенез, фиброгенез и другие нарушения, вовлеченные в прогрессирование заболевания почек [21].

ХБП чаще распространена и быстрее развивается у больных СД 2 типа с ожирением, чем с нормальным весом [22]. Это одна из причин более высокой кумулятивной заболеваемости ХБП при СД 2 типа, чем при СД 1 типа [23]. Ожирение отрицательно влияет на контроль уровня липидов, артериального давления и глюкозы, а также способствует развитию резистентности к инсулину. Ожирение также изменяет внутриклубочковую гемодинамику, повышает симпатическую активность, системное воспаление, усиливает эндотелиальную дисфункцию, нарушает экспрессию факторов роста и компрессию почек. Последнее в большей степени связано с висцеральным ожирением. Даже в отсутствие диабета ожирение способно увеличивать частоту и тяжесть альбуминурии [24]. Кроме того, уже давно доказана связь ожирения и гломерулопатии [25].

Прогрессирование ДБП могут замедлить изменение диеты и образа жизни, а также интенсивное лечение



диабета, то есть контроль уровня глюкозы, липидов и артериального давления [26]. Доказано, что ранний мультифакторный подход обеспечивает регресс глюкозурии на ранних стадиях. К сожалению, в условиях реальной клинической практики терапия в лучшем случае способствует отсрочке неизбежного. Тем не менее любая задержка развития ХБП может внести существенный вклад в улучшение прогноза у пациентов.

Улучшение контроля уровня глюкозы с использованием стандартной терапии приводит к значительному снижению альбуминурии и скорости ее прогрессирования [27]. Так, в ходе исследования EDIC в группе интенсивного контроля заместительная почечная терапия (гемодиализ, перитонеальный диализ или трансплантация почки) потребовалась только восьми пациентам, в группе традиционного контроля – 16.

В исследовании S. Zoungas и соавт., в котором приняли участие 11 140 пациентов с СД 2 типа, интенсивное сахароснижающее вмешательство ассоциировалось с сокращением количества нуждавшихся в заместительной почечной терапии [14].

Пятилетнее наблюдение в исследовании ADVANCE подтвердило положительное влияние интенсивного гликемического контроля на почечный прогноз, отмеченное в исследовании EDIC [28].

В то же время интенсивный гликемический контроль у пациентов с диабетом и ХБП может быть проблематичным, поскольку часто требует применения нескольких препаратов и их высоких доз и, как следствие, повышает риск развития гипогликемий. В частности, риск тяжелой гипогликемии независимо связан со снижением расчетной СКФ и повышенной экскрецией альбумина с мочой [29]. Повышенный риск гипогликемии у пациентов с ХБП может определяться рядом факторов, включая назначение инсулина и фармакологом лекарств (накопление активных веществ и метаболитов, неадекватный компенсаторный глюконеогенез и повышенная вариабельность гликемии).

Таким образом, важными компонентами лечения ХБП являются тщательный подбор терапии, обучение пациентов, планирование и настороженность в отношении гипогликемий.

У пациентов с СД и ХБП предпочтительны сахароснижающие средства с низким риском гипогликемий, прием которых не ограничен наличием почечной недостаточности или сопутствующих заболеваний, прежде всего сердечной недостаточности.

Для некоторых пациентов с ХБП может быть целесообразен менее интенсивный гликемический контроль. В этой связи важно отметить, что при своевременной интенсификации сахароснижающей терапии с одновременным плавным и постепенным снижением уровня HbA1c можно избежать риска, связанного с более интенсивным снижением гликемии. Так, в исследовании ADVANCE гликемия снижалась медленнее, чем ожидалось, однако в дальнейшем это обеспечило значительные преимущества.

Было убедительно доказано превосходство именно многофакторного, интенсивного контроля, реализованного в исследовании ADVANCE, над агрессивным, проде-

монстрированным в исследовании ACCORD. Последнее было досрочно прекращено из-за повышения смертности на 22% в группе агрессивного, очень быстрого снижения гипергликемии. В исследовании ADVANCE относительно медленное, плавное снижение уровня HbA1c (с 7,5 до 6,5% в течение года) на фоне приема оригинального гликлазида модифицированного высвобождения (МВ) (препарата Диабетон МВ) и поддержание достигнутого результата позволили снизить риск возникновения микро- и макрососудистых событий на 10%. Положительные результаты были зафиксированы и в отношении почечных исходов. Интенсивный гликемический контроль, основанный на применении оригинального гликлазида МВ (препарата Диабетон МВ), по сравнению со стандартным лечением уменьшил относительный риск (ОР) возникновения или утяжеления нефропатии на 21%, развития микроальбуминурии – на 9%. При этом в среднем за пять лет наблюдения риск достижения терминальной стадии хронической почечной недостаточности снизился на 65% (ОР 0,35 (0,15–0,83), $p = 0,01$).

Полученные в исследовании ADVANCE результаты были подтверждены в исследовании ADVANCE-ON. Таким образом, была продемонстрирована реальная и доступная возможность сохранения достигнутых показателей, что является принципиально важным в долгосрочном, эффективном и безопасном управлении СД 2 типа.

Помимо скорости достижения сахароснижающего эффекта представляется важным анализ терапии, лежащей в основе интенсивного гликемического контроля. В исследовании ADVANCE 91% пациентов находились на терапии оригинальным гликлазидом МВ (препаратом Диабетон МВ), молекула которого наряду с собственно сульфаниламидной частью содержит аминокзабициклооктильное кольцо, активное в отношении связывания активных форм кислорода, что способствует снижению активности окислительного стресса [30]. Обратимое связывание с рецептором сульфонилмочевины 1 на поверхности β -клетки приводит к ограниченной стимуляции секреции инсулина, что позволяет избежать избыточной гиперинсулинемии [31]. При этом риск гипогликемии более низкий по сравнению с таковым у других производных сульфонилмочевины и сопоставимый с таковым у ингибиторов дипептидилпептидазы 4 [32].

Отсутствие избыточной гиперинсулинемии нивелирует негативное влияние на массу тела, в целом характерное для всех секретогогов. Так, к концу исследования ADVANCE средняя прибавка веса составила 0,1 кг.

В исследовании ADVANCE у пациентов с альбуминурией в ветке интенсивного гликемического контроля удалось не только предотвратить впервые возникшую альбуминурию (снижение ОР на 9%), макроальбуминурию (снижение ОР на 20%), но и способствовать ее регрессу до первой степени (ОР составил 15%), а также нормоальбуминурии (ОР составил 20%) [14]. Таким образом, были получены надежные доказательства, что интенсивный гликемический контроль с использованием оригинального гликлазида МВ может не только предотвратить появление альбуминурии, но и способствовать ее значительному регрессу у больных с уже развившимся заболеванием.



Как следствие, в клинических рекомендациях по лечению сахарного диабета гликлазид МВ был представлен в качестве препарата первой линии выбора у пациентов с СД 2 типа и ХБП [33].

На выбор препарата для конкретного пациента также может повлиять сравнительная оценка эффективности и безопасности представителей не только одного класса сахароснижающих агентов, но и разных классов сахароснижающих агентов.

В исследовании А. Maloney и соавт. основанный на модели метаанализ 24 сахароснижающих препаратов, применяемых при СД 2 типа, позволил получить данные об их эффективности и безопасности [34]. Ученые проанализировали 229 рандомизированных контролируемых исследований, включавших более 120 тыс. пациентов. Снижение уровня HbA1c на фоне приема гликлазида (1,04%) было статистически значимо больше, чем при использовании ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (0,58–0,72%), ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 (0,65–1,01%) и тиазолидиндионов (0,62–0,98%). Риск развития гипогликемий по сравнению с плацебо был наибольшим при использовании производных сульфонилмочевины, но для гликлазида он оказался значительно мень-

ше (3,6), чем для глимепирида (8,9), глибенкламида (глибурида, США) (10,2), глипизида (13,9).

Таким образом, в исследовании А. Maloney и соавт. продемонстрирована высокая сахароснижающая эффективность гликлазида, а также его лучший профиль безопасности среди других производных сульфонилмочевины [34].

В заключение необходимо подчеркнуть, что общие стратегии терапии пациентов СД 2 типа, направленные на эффективные и безопасные подходы к достижению гликемического контроля, снижению микро- и макрососудистых осложнений, должны рассматриваться через призму конкретного препарата. Важно учитывать не только механизм его сахароснижающего действия, эффективность и безопасность, но и возможные побочные эффекты, наличие крупных рандомизированных исследований, а также опыт применения в широкой клинической практике, наличие наблюдательных исследований и исследований в условиях реальной клинической практики. Именно переход от общих принципов терапии заболевания к частным вопросам применения конкретного препарата в рамках этой стратегии позволит избежать ошибок и неверных трактовок отсутствия ожидаемого результата. 

Литература

1. Mogensen C.E., Christensen C.K., Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes*. 1983; 32 (Suppl. 2): 64–78.
2. Thomas M.C., Macisaac R.J., Jerums G., et al. Nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetic patients and in the general population (national evaluation of the frequency of renal impairment co-existing with NIDDM [NEFRON] 11). *Diabetes Care*. 2009; 32 (8): 1497–1502.
3. Retnakaran R., Cull C.A., Thorne K.I., et al. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes*. 2006; 55 (6): 1832–1839.
4. Adler A.I., Stevens R.J., Manley S.E., et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int*. 2003; 63 (1): 225–232.
5. Oshima M., Shimizu M., Yamanouchi M., et al. Trajectories of kidney function in diabetes: a clinicopathological update. *Nat. Rev. Nephrol*. 2021; 17 (11): 740–750.
6. Cooper M.E. Pathogenesis, prevention, and treatment of diabetic nephropathy. *Lancet*. 1998; 352 (9123): 213–219.
7. Blantz R.C. Phenotypic characteristics of diabetic kidney involvement. *Kidney Int*. 2014; 86 (1): 7–9.
8. Inoguchi T., Li P., Umeda F., et al. High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C-dependent activation of NAD(P)H oxidase in cultured vascular cells. *Diabetes*. 2000; 49 (11): 1939–1945.
9. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001; 414 (6865): 813–820.
10. Joslin E.P. Arteriosclerosis and diabetes. *Ann. Clin. Med*. 1927; 5: 1061.
11. Chalmers J., Cooper M.E. UKPDS and the legacy effect. *N. Engl. J. Med*. 2008; 359 (15): 1618–1620.
12. Penno G., Solini A., Bonora E., et al. HbA1c variability as an independent correlate of nephropathy, but not retinopathy, in patients with type 2 diabetes: the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian multicenter study. *Diabetes Care*. 2013; 36 (8): 2301–2310.
13. Bianchi C., Del Prato S. Metabolic memory and individual treatment aims in type 2 diabetes – outcome-lessons learned from large clinical trials. *Rev. Diabet. Stud*. 2011; 8 (3): 432–440.
14. Patel A., MacMahon S., Chalmers J., et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med*. 2008; 358 (24): 2560–2572.
15. Watson A.M., Li J., Samijono D., et al. Quinapril treatment abolishes diabetes-associated atherosclerosis in RAGE/apolipoprotein E double knockout mice. *Atherosclerosis*. 2014; 235 (2): 444–448.
16. Christensen P.K., Hansen H.P., Parving H.H. Impaired autoregulation of GFR in hypertensive non-insulin dependent diabetic patients. *Kidney Int*. 1997; 52 (5): 1369–1374.
17. Moore K.J., Fisher E.A. Dysfunctional HDL takes its toll in chronic kidney disease. *Immunity*. 2013; 38 (4): 628–630.
18. Makinen V.P., Soininen P., Kangas A.J., et al. Triglyceride-cholesterol imbalance across lipoprotein subclasses predicts diabetic kidney disease and mortality in type 1 diabetes: the FinnDiane Study. *J. Intern. Med*. 2013; 273 (4): 383–395.

ДИАБЕТОН® МВ60

Гликлазид

Делимые таблетки

ВАШ НАДЕЖНЫЙ ПАРТНЕР

в достижении цели и в поддержании контроля гликемии!

► ДО 2 ТАБЛЕТОК В СУТКИ УТРОМ

Показания к применению*

Сахарный диабет 2 типа при недостаточной эффективности диетотерапии, физических нагрузок и снижения массы тела.

Профилактика осложнений сахарного диабета: снижение риска микрососудистых (нефропатия, ретинопатия) и макрососудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа путем интенсивного гликемического контроля



1. Zaccardi F et al. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(12):2417-2426. Doi:10.1111/dom.14169.

Краткая справочная информация по безопасности – Диабетон® МВ. МН-23561-52749-17361(2)

СОСТАВ. Одна таблетка с модифицированным высвобождением содержит: гликлазид – 60 мг, вспомогательные вещества, в том числе лактозы моногидрат. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ*** У взрослых: сахарный диабет 2 типа (СД2) при недостаточной эффективности диетотерапии, физических нагрузок и снижения массы тела. Профилактика осложнений сахарного диабета: снижение риска микрососудистых (нефропатия, ретинопатия) и макрососудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт) у пациентов с СД2 путем интенсивного гликемического контроля. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ*** Внутрь, 1 раз в сутки, продолжително во время завтрака. Суточная доза может составлять 30-120 мг (1/2-2 таб.1, в т.ч. для пациентов старше 65 лет и с почечной недостаточностью легкой и средней степени. Рекомендуется проведение тщательного медицинского контроля. 1 таблетка препарата Диабетон® МВ 60 мг эквивалентна 2 таблеткам гликлазида МВ 30 мг. Начиная на таблетках 60 мг позволяет делить таблетку и принимать суточную дозу 30 мг или 90 мг. У пациентов из группы риска развития гипогликемии рекомендуется начинать с дозы 30 мг. **Комбинированный прием с другим гипогликемическим средством.** Диабетон® МВ может применяться в сочетании с Сулиндами, ингибиторами альфа-глюкозидазы или инсулином. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ*** Гиперчувствительность к гликлазиду или к любым вспомогательным веществам, перечисленным в разделе Перечень вспомогательных веществ, другим производным сульфонилмочевины, сульфаниламидам; сахарный диабет 1 типа; диабетической кетоацидоз; диабетическая кома; почечная недостаточность тяжелой степени или почечная недостаточность тяжелой степени (в этих случаях рекомендуется применять инсулин); применение миконазола (см. раздел Взаимодействие); беременность и период грудного вскармливания (см. раздел Фертильность, беременность и лактация); возраст до 18 лет; intolerантность лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ*** При приеме производных сульфонилмочевины может развиваться гипонатриемия, в некоторых случаях требующая госпитализации и внутривенного введения раствора глюкозы в течение нескольких дней. Гипонатриемия чаще развивается при низкокалорийной диете, потреблении пищи, бедной углеводами, после продолжительных или тяжелых физических нагрузок, у пациентов с почечной или почечной недостаточностью, при передозировке препарата Диабетон® МВ. Пациенту необходимо регулярно контролировать концентрацию натрия в крови. Препарат может быть назначен только тем пациентам, которые питаются регулярно. Необходимо соблюдать осторожность при назначении гликлазида пациентам с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. В состав препарата входит лактоза. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ*** 1) Риск гипонатриемии. Препараты: мочегонные; мочеконцентрирующие; флуориды; итиимиды; с осторожностью: другие гипотензивные препараты; бета-адреноблокаторы; фуросемид; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл, эналаприл); блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов; ингибиторы моноаминоксидазы; сульфиды; мадас; мазепримида и нестероидные противовоспалительные препараты. 2) Риск гипогликемии. Не рекомендуется: этеропримин и высокие дозы, гликолитические средства, ретиноиды, сальбутамол, вербукалин, препараты зверобоя продырявленного. 3) Риск ацидоза. С осторожностью: ферменты. 4) Удлинение действия ингибиторов (кадринер, варфарин). Может потребоваться коррекция дозы антикоагулянта. **ФЕРТИЛЬНОСТЬ, БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ*** Беременность: избегать на инсулинотерапии; или заранее, или сразу после вызванной беременности. Лечение: пролонгированное. **Фертильность*** УПРАВЛЕНИЕ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И МЕХАНИЗМАМИ*. Пациенты должны быть осведомлены о симптомах гипонатриемии, особенно в начале терапии. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ*** Головокружение, боль в животе, тошнота, рвота, диарея, запор. Риск: кожная сыпь, кожный зуд, крапивница, отек Квинке, эритема, макулопапулезная сыпь, буллезные реакции (такие как синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и синдром Лайелла) и в исключительных случаях лекарственная сыпь с зудящей сыпью с зудящей сыпью и системной симптоматикой (DRESS-синдром). (гематологические нарушения (анемия, лейкопения, тромбоцитопения, гранулоцитопения), повышение активности печеночных ферментов (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза), гепатит (редкие случаи)). При появлении кожной сыпи прекратить терапию. Профилактика артериальной гипертонии в начале терапии. Класс: специфические эффекты, при приеме производных сульфонилмочевины: эритроцитопения, агранулоцитоз, гематитическая анемия, лейкоцитопения, аллергический васкулит, гипонатриемия, повышение активности печеночных ферментов, нарушение функции печени (например, с развитием желтухи и икоты) и гепатит, в отдельных случаях приводящих к коагулопатии; нарушению функции печени. **ПЕРЕДОЗИРОВАНИЕ*** В случае гипогликемической комы внутривенно вводят раствор глюкозы. Необходимо оказание срочной медицинской помощи с немедленной госпитализацией. **ПЕРЕЧЕНЬ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ*** **ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА*** Диабетон® МВ – производное сульфонилмочевины, снижает концентрацию глюкозы крови, стимулирует секрецию инсулина бета-клетками островков Лангерганса, восстанавливает ритмичный ритм секреции инсулина в ответ на поступление глюкозы и усиливает оторую фазу секреции инсулина. Гемостатические эффекты. **ФОРМА ВЫПУСКА*** Таблетки с модифицированным высвобождением 60 мг. По 14 или 13 «бубликов» в блистерах ПХВ/Ал, по 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в блистер картонной упаковке и картонном переплете (при необходимости). **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ*** «Сервьер» С.А.С. – Франция, ООО «СЕРВИЕР РУС», Россия. АО «Сервьер»: 125196, г. Москва, ул. Лесная, д. 7, здания 7/8/9. Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701.

*Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению зарегистрированного препарата.

АО «Сервьер», 125196, г. Москва, ул. Лесная, д. 7, здания 7/8/9.
Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701

SERVIER



19. Reis A., Rudnitskaya A., Chariyavilaskul P., et al. Top-down lipidomics of low density lipoprotein reveal altered lipid profiles in advanced chronic kidney disease. *J. Lipid Res.* 2015; 56 (2): 413–422.
20. Parvanova A.I., Trevisan R., Iliev I.P., et al. Insulin resistance and microalbuminuria: a cross-sectional, case-control study of 158 patients with type 2 diabetes and different degrees of urinary albumin excretion. *Diabetes.* 2006; 55 (5): 1456–1462.
21. Groop P.H., Forsblom C., Thomas M.C. Mechanisms of disease: pathway-selective insulin resistance and microvascular complications of diabetes. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2005; 1 (2): 100–110.
22. Zeitler P., Hirst K., Pyle L., et al. A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366 (24): 2247–2256.
23. Yokoyama H., Okudaira M., Otani T., et al. Higher incidence of diabetic nephropathy in type 2 than in type 1 diabetes in early-onset diabetes in Japan. *Kidney Int.* 2000; 58 (1): 302–311.
24. Sharma K. The link between obesity and albuminuria: adiponectin and podocyte dysfunction. *Kidney Int.* 2009; 76 (2): 145–148.
25. Tsuboi N., Utsunomiya Y., Hosoya T. Obesity-related glomerulopathy and the nephron complement. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013; 28 (Suppl. 4): iv108–113.
26. Andresdottir G., Jensen M.L., Carstensen B., et al. Improved survival and renal prognosis of patients with type 2 diabetes and nephropathy with improved control of risk factors. *Diabetes Care.* 2014; 37 (6): 1660–1667.
27. Coca S.G., Ismail-Beigi F., Haq N., et al. Role of intensive glucose control in development of renal end points in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis intensive glucose control in type 2 diabetes. *Arch. Intern. Med.* 2012; 172 (10): 761–769.
28. Zoungas S., Woodward M., Li Q., et al. Impact of age, age at diagnosis and duration of diabetes on the risk of macrovascular and microvascular complications and death in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2014; 57 (12): 2465–2474.
29. Zoungas S., Patel A., Chalmers J., et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (15): 1410–1418.
30. Forbes J.M., Coughlan M.T., Cooper M.E. Oxidative stress as a major culprit in kidney disease in diabetes. *Diabetes.* 2008; 57 (6): 1446–1454.
31. Ashcroft F.M., Gribble F.M. Tissue-specific effects of sulfonylureas: lessons from studies of cloned K(ATP) channels. *J. Diabetes Complicat.* 2000; 14 (4): 192–196.
32. Zaccardi F., Jacquot E., Cortese V., et al. Comparative effectiveness of gliclazide modified release versus sitagliptin as second-line treatment after metformin monotherapy in patients with uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2020; 22 (12): 2417–2426.
33. https://www.endocrinetr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/saharnyy_diabet_2_tipa_u_vzroslyh.pdf (дата обращения 11.09.2023).
34. Maloney A., Rosenstock J., Fonseca V. A model-based meta-analysis of 24 antihyperglycemic drugs for type 2 diabetes: comparison of treatment effects at therapeutic doses. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2019; 105 (5): 1213–1223.

Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in Combination with Chronic Kidney Disease: Focus on Modified-Release Gliclazide

K.V. Ovsyannikov, PhD^{1,2}, A.N. Fedoseyev, MD, PhD, Prof.³, N.L. Bondarenko, PhD¹, M.E. Grigoryev, MD, PhD, Prof.¹, A.P. Korolev, PhD^{1,3}, E.A. Praskurnichy, MD, PhD, Prof.², A.V. Potemkin, PhD¹

¹ Clinical Hospital No. 85, Moscow

² Medico-Biological University of Innovation and Continuing Education of A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center

³ Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center

Contact person: Konstantin V. Ovsyannikov, kvovsn@gmail.com

Diabetic kidney disease (DKD) is one of the most important problems in clinical practice due to the high prevalence and worsening of the prognosis in patients with type 2 diabetes mellitus (DM). Currently, there are several variants of the development of DKD – classical, non-proteinuric and rapidly progressing. The variant of the development of DKD determines the renal and cardiovascular prognosis, as well as the therapeutic approach, the key aspects of the success of which are the correction of dyslipidemia and macrohemodynamic disorders, the fight against insulin resistance, obesity and oxidative stress.

When choosing any hypoglycemic drug for people with DKD, a wide range of issues arise: its effectiveness in achieving the target values of glycated hemoglobin, safety, including with respect to hypoglycemia, the presence of pleiotropic properties, the duration of use in clinical practice, the availability of the extensive evidence base obtained both in randomized clinical trials and in real-life studies clinical practice, place in current clinical recommendations. The demand for a sulfonylurea derivative, the original gliclazide MR, in combination with type 2 diabetes and DKD is determined by its hypoglycemic efficacy and safety profile, as well as a significant effect on the prognosis of diabetic nephropathy.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, diabetic kidney disease, chronic kidney disease, sulfonylurea derivatives, gliclazide MR

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЕ
АГЕНТСТВО
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ Г. МОСКВЫ
ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ЦЕНТР МОЗГА
И НЕЙРОТЕХНОЛОГИЙ
РНМУ ИМ. Н.И. ПИРОГОВА
МГМСУ ИМ. А.И. ЕВДОКИМОВА

ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ»
НИИ СКОРОЙ ПОМОЩИ
ИМ. Н.В. СКЛИФОВСКОГО
РОССИЙСКАЯ
ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКАЯ ЛИГА
СОЮЗ РЕАБИЛИТОЛОГОВ РОССИИ
МЕДИЦИНСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ВРАЧЕЙ
И ЦЕНТРОВ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА
И ДРУГИХ НЕЙРОИММУНОЛОГИЧЕСКИХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ

I РОССИЙСКИЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС

26–27 ОКТЯБРЯ 2023 ГОДА

МОСКВА

Формат мероприятия: очный
Место проведения: г. Москва,
площадь Европы, 2,
отель «Рэдиссон Славянская»

26 октября



27 октября



ТЕХНИЧЕСКИЙ ПРОВАЙДЕР



ИНТЕГРИТИ
ЦЕНТР МЕДИЦИНСКОГО
МАРКЕТИНГА И КОММУНИКАЦИИ
www.med-marketing.ru

Уважаемые коллеги! Приглашаем принять участие в I Российском неврологическом конгрессе.

Приглашаем неврологов, анестезиологов-реаниматологов, гериатров, специалистов лечебного дела, нейрохирургов, врачей общей врачебной практики (семейная медицина), специалистов организации здравоохранения и общественного здоровья, педиатров, психиатров, рентгенологов, специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, скорой медицинской помощи, терапевтов, специалистов ультразвуковой диагностики, функциональной диагностики принять участие в I Российском неврологическом конгрессе.



**Руководитель
программного комитета:
Шамалов Николай
Анатольевич**

главный внештатный специалист
невролог Министерства здравоохра-
нения Российской Федерации, глав-
ный внештатный специалист
невролог Департамента здравоохра-
нения города Москвы, директор
Института цереброваскулярной
патологии и инсульта ФГБУ «ФЦМН»
ФМБА России, д.м.н., г. Москва

Задачей конгресса является совершенствование и развитие системы оказания медицинской помощи, повышение квалификации и обмен опытом специалистов здравоохранения в области организации и лечения заболеваний нервной системы.

Широкий спектр обсуждаемых тематик научной программы конгресса позволил разделить секции на 6 залов, в каждый из дней мероприятия. В круг вопросов, рассматриваемых на конгрессе, войдут: реалии и перспективы неврологии в Российской Федерации; современные достижения нейронаук; телемедицинские технологии; современные подходы к терапии пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения, пароксизмальными состояниями; детская неврология; неотложная неврология, мастер-классы по обследованию пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения и многое другое.

В рамках конгресса пройдет заседание Профильной комиссии Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Торжественное закрытие конгресса увенчает церемония награждения победителей конкурсов молодых специалистов, лучшего регионального сосудистого центра и первичного сосудистого отделения.

Программа конгресса предусматривает дискуссионные блоки, во время которых слушателям будет предоставлена возможность задать вопросы лекторам.

**Регистрация и участие в мероприятии – бесплатные.
Подробная информация и предварительная регистра-
ция: med-marketing.ru**



¹ Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

² Государственный
научный центр
«Институт
иммунологии»
Федерального
медико-биологического
агентства России

³ Российская
медицинская академия
непрерывного
профессионального
образования

Иммунотропная терапия вторичной иммунологической недостаточности при сахарном диабете

Г.А. Филатова, к.м.н.¹, Т.И. Гришина, д.м.н., проф.¹, Д.В. Шабанов^{1, 2},
Ю.Е. Лутковская, к.м.н.¹, В.Н. Ларина, к.м.н.¹, Т.И. Дэпюи, д.м.н., проф.³

Адрес для переписки: Гульнара Ахмятовна Филатова, gulfil1509@yandex.ru

Для цитирования: Филатова Г.А., Гришина Т.И., Шабанов Д.В. и др. Иммунотропная терапия вторичной иммунологической недостаточности при сахарном диабете. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (34): 46–55.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-34-46-55

Несмотря на возможности современной медицины: внедрение новых лекарственных препаратов, профилактику осложнений, расширение средств динамического самоконтроля, в структуре смертности сахарный диабет занимает третье место.

Инфекционные болезни не относятся к осложнениям сахарного диабета. Однако их распространенность и клиническое значение в данной популяции столь велики, что требуют знания основных особенностей течения и лечения.

Так, острые и хронические инфекции способствуют декомпенсации углеводного обмена и повышают смертность среди больных сахарным диабетом. Патогенетические механизмы, приводящие к такой ситуации, протекают по типу синдрома взаимногоотягощения: с одной стороны, инфекция негативно влияет на процессы обмена, усиливая инсулиновую недостаточность, с другой – нарушение метаболизма и микроциркуляции замедляет репаративно-регенеративные процессы в очаге воспаления, что создает предпосылки для прогрессирования инфекционного заболевания. Высокий процент хронизации и атипичность течения инфекционного процесса на фоне сахарного диабета в сочетании с общим повреждением иммунной системы у населения промышленно развитых стран, а также возрастающая угроза развития устойчивости к противомикробным препаратам обуславливают необходимость разработки новых подходов к терапии этих состояний. Сахарный диабет, независимо от типа, сопровождается значительными нарушениями иммунной системы, характер и выраженность которых находятся в прямой зависимости от длительности и тяжести заболевания, его компенсации и наличия сопутствующих осложнений, активности воспалительного процесса, что приводит к развитию вторичной иммунологической недостаточности.

Становится очевидным, что без восстановления иммунологической реактивности практически невозможно добиться хорошего клинического эффекта при различных хронических инфекционно-воспалительных процессах на фоне сахарного диабета. Одним из главных методов коррекции являются иммунотропные препараты. К сожалению, у многих врачей имеется предубежденность относительно целесообразности использования иммуномодуляторов. Однако за последние десять лет расширились знания о том, как работает иммунная система, и созданы новые высокоэффективные и безопасные препараты, без которых сегодня невозможно лечение многих заболеваний.

В статье рассмотрены нарушения основных звеньев иммунной системы при сахарном диабете 1 и 2 типов, а также основные принципы иммунокорректирующей терапии вторичной иммунологической недостаточности на фоне диабета, подчеркивается, что применение иммуномодулирующих препаратов значительно улучшает качество жизни больных с сахарным диабетом, уменьшает сроки госпитализации, увеличивает периоды ремиссий при хронических заболеваниях, восстанавливает иммунный статус.

Ключевые слова: сахарный диабет, вторичная иммунологическая недостаточность, иммунный статус, иммунотропные препараты, иммунокорректирующая терапия



Эпидемиология сахарного диабета

Сахарный диабет (СД) – одна из серьезных угроз для здоровья населения в XXI в., так как патология нередко приводит к развитию тяжелых осложнений.

С каждым годом количество больных СД только увеличивается. Согласно данным Международной диабетической ассоциации, в 2015 г. порядка 415 млн взрослого населения страдало СД, у 318 млн отмечалось нарушение толерантности к глюкозе. Установлено, что нарушение толерантности к глюкозе значительно повышает риск развития СД в будущем. К 2040 г. ожидается увеличение числа больных СД до 642 млн. Столь стремительный рост заболеваемости послужил причиной принятия резолюции Организации Объединенных Наций (ООН) от 20.12.2006 № A/RES/61/225 о сахарном диабете, а в 2011 г. – политической декларации ООН о создании многопрофильных стратегий в области профилактики неинфекционных заболеваний и борьбы с ними. В обоих документах СД рассматривается как одна из ведущих причин инвалидизации и смерти населения.

В Российской Федерации, так же как во всех странах мира, отмечается значимый рост распространенности СД. Согласно данным федерального регистра СД, в 2016 г. на диспансерном учете состояло 4,35 млн, или 3,0% населения, из них 4 млн (92%) с СД 2 типа, 255 тыс. (6%) с СД 1 типа, 75 тыс. (2%) с другими типами СД. Однако эти данные не отражают реальное количество больных. Так, при проведении масштабного российского эпидемиологического исследования NATION было установлено, что диагностируется лишь 50% случаев СД 2 типа. Реальная численность пациентов в России составляла не менее 8–9 млн, или около 6% населения. Поскольку у значительной части больных патология остается недиагностированной, они не получают лечения, следовательно, сохраняется высокий риск развития сосудистых осложнений [1].

Сахарный диабет и показатели смертности

Несмотря на возможности современной медицины, такие как внедрение новых лекарственных препаратов, профилактика развития осложнений, расширение средств динамического самоконтроля, СД занимает третье место в структуре смертности. Согласно оценкам экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2012 г. напрямую с диабетом были связаны 1,5 млн случаев смерти, с высоким содержанием глюкозы в крови – еще 2,2 млн.

Иммунопатогенез сахарного диабета

В доступной литературе, посвященной иммунопатогенезу СД 1 и 2 типов, редко встречается описание особенностей иммунного статуса таких пациентов. В то же время известно, что течение СД сопровождается значительными нарушениями в иммунной системе. Именно этим объясняются высокий процент хронизации и атипичность течения инфекционного процесса у больных сахарным диабетом. У населения

промышленно развитых стран ситуация усугубляется вследствие общего повреждения иммунной системы [2].

Инфекционные болезни не относятся к осложнениям СД. Однако их распространенность и клиническое значение для пациентов с СД довольно велики. Прежде всего это обусловлено тем, что острые и хронические инфекции способствуют декомпенсации углеводного обмена вплоть до развития диабетического кетоацидоза или гиперосмолярного гипергликемического состояния и ассоциируются с повышенным риском смерти. Механизмы, приводящие к такой ситуации, протекают по типу синдрома взаимного отягощения. Образуется порочный круг, при котором, с одной стороны, инфекция негативно влияет на процессы обмена, усиливая инсулиновую недостаточность и усугубляя ацидоз, с другой – нарушение метаболизма и микроциркуляции замедляет репаративно-регенеративные процессы в очаге воспаления, что создает условия для прогрессирования инфекционного заболевания [3].

Сахарный диабет связан с повышенной восприимчивостью к легочным инфекциям, при этом наиболее распространенными патогенами являются *Mycobacterium tuberculosis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* и *Klebsiella pneumoniae*. Бактериальный убийца номер один – туберкулез. Так, с ним связано 1,4 млн смертей в год. Согласно данным систематического обзора 13 наблюдательных исследований, диабет увеличивал риск развития туберкулеза примерно в три раза [4]. Анализ результатов 97 проспективных исследований, включавших около 829 900 человек, показал, что у больных СД риск смерти от пневмонии был в 1,67 раза выше (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,45–1,92), чем у лиц без диабета. Относительный риск других инфекционных заболеваний, исключая пневмонию, в этой популяции достигал 2,39 (95% ДИ 1,95–2,93). Почти у половины больных СД, по разным причинам госпитализированных в отделение реанимации, имели место острые инфекции, был повышен риск внутрибольничной бактериемии, сопровождающейся 50%-ной смертностью. Смертность среди пациентов с СД и сепсисом оказалась в 3,3 раза выше, длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии, а также в стационаре в целом – в 3,7 и 2,7 раза больше, чем у лиц без СД. У больных СД также чаще отмечался инфекционный эндокардит с исходом в септический шок [5].

Именно синдром хронической гипергликемии приводит к развитию вторичной иммунологической недостаточности. Важно отметить, что тип диабета не является определяющим в развитии инфекций, поскольку даже непродолжительная стрессовая гипергликемия у реанимационных больных без диабета может влиять на течение патологического процесса. Неконтролируемая гипергликемия способна вызывать развитие микро- и макрососудистых заболеваний, инфекции, полинейропатии, дислипидемии, из-



менение воспалительного ответа и коагуляционного равновесия [6]. Учитывая вышеизложенное, хотелось бы подчеркнуть важность понимания иммунологических процессов, происходящих в ходе течения заболевания, что позволит улучшить не только качество оказания медицинской помощи, но и качество жизни таких больных.

Фагоцитарная система

Одним из основных дефектов работы иммунной системы при СД считается снижение фагоцитарной функции полиморфноядерных лейкоцитов, особенно выраженное при декомпенсации СД и кетоацидозе. В основе этой патологии лежит снижение способности нейтрофилов к фагоцитозу микроорганизмов, что приводит к неполному уничтожению антигена [2].

Фагоцитарная активность клетки напрямую связана с обменом углеводов. До 90% энергии, даже в аэробных условиях, фагоцит получает за счет гликолиза. Поскольку метаболизм гликогена и гликолиз контролируются инсулином, фагоцитоз с полным правом можно назвать инсулинозависимым процессом. Очевидно, что дефект фагоцитарной активности прежде всего обусловлен нарушением углеводного обмена, а также реакцией между глюкозой и белками плазмы, имеющими отношение к опсонизации, такими как С3 и Fc-фрагмент иммуноглобулина (Ig), и соответствующих рецепторов на поверхности нейтрофилов [7]. Описаны нарушения различных сторон функционирования фагоцитарной системы: угнетение хемотаксиса и внутриклеточной бактерицидности, снижение прилипания фагоцитов, изменение внутриклеточного киллинга, дефект активности макрофагов на уровне поглощения антигена, снижение количества гидролитических ферментов фагоцитов. Скорее всего, угнетение бактерицидности связано не только со сниженной активностью выбрасываемых из костного мозга в кровь функционально незрелых гранулоцитов, но и со значительной утратой их бактерицидного потенциала в процессе активации фагоцитоза и неспособностью его восстановления за счет биосинтетических процессов [7]. Решающая роль моноцитарно-фагальной системы в формировании противомикробного иммунитета объясняет частое развитие бактериальных осложнений и снижение толерантности к инфекциям при СД, что может рассматриваться как результат угнетения фагоцитоза, особенно при декомпенсации заболевания [2, 8]. По мере компенсации СД и снижения гликемии наблюдалось достоверное повышение фагоцитарной функции нейтрофилов, однако полной ее нормализации не происходило [8].

Помимо фагоцитоза макрофаги в комплексе со своими HLA-DR-антигенами представляют чужеродную антигенную детерминанту Т- и В-лимфоцитам. Дефект антигенпредставляющей функции фагоцитарных клеток обуславливает нарушение адаптивного иммунного ответа и активацию аутоиммун-

ных процессов [9]. В исследованиях последних лет с помощью одномерного и многопараметрического анализа показано, что хроническая гипергликемия значительно связана с уменьшением фагоцитоза через любой рецептор. Эти изменения ассоциировались с дефектами фагоцитоза, присущими самому моноциту при СД 2 типа, как через комплемент, так и через Fc-γ-рецепторы [10]. Важно подчеркнуть, что сниженная активность фагоцитов может приводить к накоплению липидов, иммунных комплексов и осаждению их на сосудистые стенки с последующим повреждением [11].

Кроме того, при исследовании системы врожденного иммунитета установлено снижение продукции лейкоцитарного интерферона, обладающего противовирусным, противомикробным действием и являющегося медиатором клеточного иммунитета, а также показателей титра комплемента, активности лизоцима и β-лизины в сыворотке крови. На наш взгляд, этим может объясняться своеобразие клинических проявлений иммунологической дисфункции при СД.

Клеточный иммунитет

При изучении клеточного звена адаптивного иммунитета установлено, что Т- и В-лимфоциты, как основные компоненты иммунного ответа, претерпевают качественные и количественные изменения. Чаще всего у пациентов с СД не обнаруживаются отклонения от нормы. Однако в некоторых работах у таких больных выявлена недостаточность Т-клеточного звена иммунитета [12]. Так, в работе В.В. Потемкина и соавт. отмечено, что при гликемии более 8,3 ммоль снижается содержание Т-лимфоцитов, более 19,4 ммоль/л – уровень Т-активных лимфоцитов, 11,1 ммоль/л – количество В-лимфоцитов и их функциональная активность [13].

В отношении содержания и соотношения субпопуляций лимфоцитов исследования в основном проводились при СД 1 типа (с учетом аутоиммунного характера поражения β-клеток поджелудочной железы) и главным образом в дебюте заболевания. В более отдаленные сроки после манифестации СД 1 типа информация еще более ограничена. Кроме того, данные получали у различных пациентов, объединенных в одну группу только на основании одинаковой продолжительности заболевания. В указанной популяции, как правило, наблюдалось снижение относительного и абсолютного количества CD3+ клеток. При этом у пациентов с полным отсутствием остаточной секреции β-клеток поджелудочной железы оно оказалось более низким, что, возможно, связано с прекращением секреции не только инсулина, но и пептидов, в частности амилина, которые секретируются β-клетками и обладают синергичным с инсулином действием на уровень глюкозы в крови [14, 15].

Данные литературы о содержании одной из основных регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов CD4+ достаточно противоречивы. При длительном диабете зафиксировано значительное



снижение содержания CD4+-клеток [16]. Однако некоторые авторы сообщают о повышении их содержания в периферической крови [17]. Популяция CD4+-клеток имеет две основные субпопуляции – Th1 и Th2, которые секретируют принципиально разные цитокины [18]. Th1-клетки продуцируют интерлейкин (ИЛ) 2, интерферон γ и фактор некроза опухоли α , которые оказывают преимущественно деструктивное воздействие на β -клетки. Th2-клетки, секретирующие ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-10, наоборот, обладают защитным противодиабетическим влиянием [19, 20]. Кроме того, выявлена субпопуляция клеток-регуляторов CD4+CD25+FoxP3+ (Treg), которая выполняет функции и хелперов, и супрессоров иммунного ответа, а также субпопуляция Th17. Следовательно, определение только общего содержания CD4+-клеток хотя и необходимо, но недостаточно для получения более точной информации о состоянии субпопуляций Т-клеток. В настоящее время активно изучается физиологическая роль Th1- и Th2-клеток, в частности, в возникновении СД 1 типа [21]. Не так давно с помощью определения рецепторов к хемокинам на Т-клетках было показано, что у больных с впервые диагностированным СД 1 типа резко снижалось количество Th1-клеток по сравнению с таковым у длительно страдающих как СД 1 типа, так и СД 2 типа. По мере увеличения длительности заболевания данного эффекта не наблюдалось. Уменьшение содержания Th1-клеток в крови может быть обусловлено их миграцией в поджелудочную железу [22].

Баланс Treg и Th17 обеспечивает контроль воспаления. Он также ответственен за правильность функционирования иммунной системы. Уменьшение содержания Treg и/или увеличение содержания Th17 может влиять на интенсивность местного воспаления, которое в свою очередь способно ускорить развитие диабетических осложнений. В исследовании, проведенном М. Ryba-Stanisławowska и соавт., установлено, что у пациентов с СД 1 типа баланс Treg/Th17 нарушен, и это может приводить к прогрессированию микрососудистой ангиопатии [23].

Согласно данным большинства авторов, у больных диабетом содержание CD8+-лимфоцитов находится в пределах нормы [17]. Однако при длительности патологии более пяти лет их относительное и абсолютное значение оказалось снижено по сравнению со здоровой популяцией [24].

В последние годы проведен ряд работ по изучению у больных СД 1 типа субклассов Т-лимфоцитов, которые наряду с Т-рецептором коэкспрессируют антигены, характерные для наивных клеток (CD45RA), клеток памяти (CD45RO+) и недавно активированных клеток (CD45RA+RO+). Ранее считалось, что изоформы CD45-антигена коэкспрессированы только на CD4+-клетках, однако позднее они были выявлены и на CD8+-клетках [18]. Была также изучена пролиферативная способность описанных выше трех субпопуляций

Т-клеток, выделенных с помощью проточной цитометрии из крови больных СД 1 типа, на токсин столбняка. Проллиферативная реакция на токсин столбняка преимущественно наблюдалась у CD45RO+. У пациентов с впервые выявленным СД 1 типа реакция в основном отмечалась со стороны CD45RA+RO+-Т-клеток. У лиц с длительным течением СД 1 типа на аутоантигены в основном реагировали CD45RO+-лимфоциты. Следовательно, реакция субклассов Т-клеток во многом зависела от клинического статуса больного.

Согласно данным, представленным N.M. Lalic и соавт., уменьшение концентрации CD45RA+ и увеличение количества CD45RO+ указывают на достижение клинической ремиссии [22].

CD16+ или естественные киллеры (NK-клетки), являясь основными клетками врожденного иммунитета, создают первую линию защиты. Осуществляя иммунологический надзор в организме, они препятствуют развитию опухолевых, вирусных и грибковых заболеваний [9]. Эти клетки играют важную роль в регуляции многих иммунных реакций благодаря способности секретировать ряд цитокинов [25]. В отдельных работах у части больных отмечено нормальное содержание CD16+ [24]. Однако у пациентов со стажем заболевания более двух лет наблюдалась тенденция к снижению уровня CD16+ [26].

В отличие от оценки содержания Т-лимфоцитов определению количества В-лимфоцитов (CD19+, CD20+ и CD21+) у больных СД 1 типа посвящено сравнительно небольшое число исследований. Согласно имеющимся данным, у большинства пациентов с СД содержание В-лимфоцитов находится в пределах нормы [24, 27] или несколько повышено, особенно при присоединении инфекции [14]. Сравнительно недавно было обнаружено, что В-лимфоциты имеют схожий с NK-клетками цитотоксический потенциал и могут выступать в качестве эффекторов [28].

К сожалению, на данный момент времени существуют лишь единичные публикации о содержании субпопуляций лимфоцитов при СД 2 типа. Так, у пациентов с СД 2 типа содержание основных субпопуляций лимфоцитов чаще определяется в пределах нормы. При декомпенсации СД зафиксировано умеренное снижение Т-лимфоцитов, в основном за счет CD4+, незначительное повышение содержания NK- и CD20+-клеток [29].

Гуморальный иммунитет

Данные литературы о содержании и синтезе различных классов Ig в крови больных СД довольно противоречивы. Так, S. Rodrigues-Seqade и соавт. установили, что при СД уровень IgA в сыворотке крови повышен [30]. А. Afoke и соавт. указали на его снижение у лиц с диабетом по сравнению со здоровыми лицами [31]. Одни авторы обнаружили повышение уровня IgM, другие, наоборот, – его снижение [32, 33]. Столь неоднозначные результаты были получены



и при исследовании содержания IgG в сыворотке крови. А.Ю. Елизарьев установил повышение уровня IgG и снижение уровня IgM при прогрессировании сосудистых диабетических осложнений. Высказано предположение, что снижение уровня IgM может быть одной из причин повышения чувствительности к инфекционному агенту, что наблюдается у больных СД [34].

Аутоиммунные факторы

Как уже упоминалось ранее, одна из ведущих ролей в развитии диабетической микроангиопатии отводится аутоиммунным механизмам [35]. Установлено, что функционирование циркулирующих иммунных комплексов в организме проявляется как защитным, так и повреждающим воздействием. В норме уровень циркулирующих иммунных комплексов в крови постоянно контролируется системой мононуклеарных фагоцитов. Если образование циркулирующего иммунного комплекса выходит из-под контроля этой системы, при активации системы комплемента он приобретает повреждающие свойства [9]. Циркулирующие иммунные комплексы, оседая на базальных мембранах клеток, оказывают цитотоксическое и цитолитическое воздействие на стенки сосудов у пациентов с диабетическими ангиопатиями. Кроме того, циркулирующие иммунные комплексы непосредственно активируют тромбоциты, усиливая их агрегацию [36].

Повышенные титры циркулирующих иммунных комплексов выявляются как при СД 1 типа, так и при СД 2 типа. С увеличением продолжительности заболевания значительно возрастает количество среднемолекулярных и в меньшей степени низкомолекулярных циркулирующих иммунных комплексов, оказывающих наиболее выраженный ангиопатический эффект [37].

Данные указанных выше исследований коррелируют с результатами собственных исследований. Нами были обследованы 40 пациентов, из них 20 с СД 1 типа и 20 с СД 2 типа. Все они наблюдались в эндокринологическом и терапевтическом отделениях городской клинической больницы им. Е.О. Мухина (Москва). Возраст больных колебался от 30 до 60 лет. Средний возраст пациентов с СД 1 типа составлял $44,60 \pm 1,99$ года, с СД 2 типа – $54,00 \pm 1,52$ года. Продолжительность СД 1 типа – $7,35 \pm 1,45$ года, СД 2 типа – $6,05 \pm 0,84$ года. Независимо от типа диабета отмечались снижение фагоцитарной функции нейтрофилов и макрофагов, содержания всех исследованных субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3, CD4, CD8), а также гиперактивация В-лимфоцитов (CD19), выразившаяся в увеличении уровня органоспецифических (сердце, легкие, тонкая и толстая кишка, печень, почки, слизистый и мышечный слой желудка) и органонеспецифических аутоантител (антитела к коллагену, эластину), включая антитела к антигенам гормонопродуцирующих органов (гипофиз, цитоплазматическая и митохондриальная фракция щитовидной железы, подже-

лудочная железа, половые железы и надпочечники), что свидетельствует о вовлечении в патологический процесс практически всех жизненно важных органов и систем [38].

Таким образом, данные литературы и результаты собственного исследования доказывают значительные нарушения в иммунной системе при СД, характер и выраженность которых находятся в прямой зависимости от длительности и тяжести, компенсации заболевания и наличия сопутствующих осложнений, активности воспалительного процесса.

Противомикробная и иммуотропная терапия

Применение антибактериальных препаратов у лиц с СД нередко бывает малоэффективным или вообще неэффективным.

Недостаток новых антибиотиков, находящихся на стадии разработки, для борьбы с возрастающей угрозой устойчивости к противомикробным препаратам подчеркивался в докладе ВОЗ 2017 г. «Противомикробные средства на стадии клинической разработки – аналитическое исследование процесса клинической разработки противомикробных средств, включая средства против туберкулеза». Так, большинство препаратов признаны модификациями уже существующих классов антибиотиков и лишь временным решением. Немногие потенциальные препараты предназначались для лечения устойчивых к антибиотикам инфекций, которые представляют наибольшую угрозу для здоровья, включая лекарственно устойчивый туберкулез, от которого ежегодно умирает около 250 тыс. человек. Помимо туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью ВОЗ определила 12 классов приоритетных патогенов. Некоторые из них способны вызывать такие распространенные инфекции, как пневмония или инфекции мочевыводящих путей, которые становятся все более резистентными к существующим антибиотикам и для борьбы с которыми срочно требуются новые лекарственные средства [39].

Стало очевидным, что без повышения иммунологической реактивности трудно или практически невозможно добиться хорошего клинического эффекта при различных хронических инфекционно-воспалительных процессах.

Одним из главных методов коррекции иммунитета являются иммуотропные лекарственные средства. В настоящее время иммунологи располагают довольно большим набором иммуотропных препаратов, которые в зависимости от происхождения подразделяются на полимерные, экзогенные и эндогенные [40].

Однако до сих пор существует предубежденность о целесообразности использования иммуотропных препаратов. С одной стороны, это следствие сложности интерпретации, а зачастую и невозможности выполнения иммунологических анализов, с другой – низкая эффективность иммуномодуляторов первого поколения. В последние годы знания о работе



иммунной системы значительно расширились, как следствие, были созданы новые высокоэффективные и безопасные препараты, без которых сегодня невозможно лечение многих заболеваний.

Несмотря на широкий спектр иммунокорректирующих средств, используемых в современной медицине, вопрос об их применении у пациентов с СД 1 и 2 типов остается открытым. Прежде всего это связано с наличием аутоиммунного компонента в развитии и прогрессировании поздних диабетических осложнений, поэтому иммуностимулирующая терапия может быть крайне опасной и непредсказуемой, особенно в условиях недостаточного метаболического контроля и обострения хронических очагов инфекции.

Для иммуностимуляции у больных с диабетическими ангиопатиями Н.А. Гвоздев и соавт. предлагают использовать Тималин и Тактивин [41]. Однако при применении тимомиметиков возможно прогрессирование поздних диабетических осложнений и ухудшение течения инфекционных воспалительных процессов [41]. По наблюдениям Е.А. Калинина и соавт., метилурацил оказывал значительное влияние на нормализацию фагоцитарных показателей, однако наряду с этим способствовал увеличению титров естественных агглютининов [42].

Анализ развития иммунокоррекции свидетельствует о тенденции к дальнейшему ограничению использования методов стимуляции Т-клеточного иммунитета гормонами тимуса, а также к применению препаратов очищенных или рекомбинантных цитокинов, экстрактов из костного мозга и селезенки. В связи с этим представляются перспективными препараты нового поколения – иммуномодуляторы, эффект которых зависит от исходного состояния факторов иммунной системы. Это препараты отечественного производства. Необходимо подчеркнуть, что иммуномодуляторы, представленные в статье, прошли все доклинические и клинические фазы испытаний лекарственных средств, необходимые согласно законодательству РФ.

В последние годы все большее внимание уделяется препаратам, оказывающим иммуномодулирующее воздействие через фагоцитарные клетки. Как уже отмечалось ранее, фагоциты занимают центральное место в формировании врожденного иммунного ответа, выполняют бактерицидную и антигенпредставляющую функции приобретенного иммунитета, участвуют в межклеточной кооперации [43].

Одним из иммуномодуляторов, применяемых в эндокринологической практике, является дезоксирибонуклеат натрия, представляющий собой натриевую соль нативной ДНК дрожжей и обладающий неспецифическим общебиологическим стимулирующим воздействием. С 1994 г. дезоксирибонуклеат натрия разрешен к широкому применению Фармкомитетом РФ. Важно отметить, что на здорового человека препарат практически не оказывает влияния. При патологических состояниях он обладает выраженными антитоксическим и активирующим эффектами.

Действие дезоксирибонуклеата натрия реализуется по нескольким направлениям, важным для комплексной терапии СД. Во многих экспериментальных работах показано, что дезоксирибонуклеат натрия усиливает синтез инсулина, способствует регенерации β -клеток поджелудочной железы. Кроме того, он обладает иммуностимулирующим воздействием за счет увеличения продукции полноценных антител и интерферона, стимулирования генерации активных форм кислорода нейтрофилами и нормализации уровня иммуноглобулинов, Т- и В-лимфоцитов. Дезоксирибонуклеат натрия нормализует липидный обмен, снижает уровень общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой плотности и повышая уровень холестерина липопротеинов высокой плотности. Препарат оказывает стимулирующее влияние на нервную систему, желудочно-кишечный тракт и иммунную систему. Он не обладает мутагенным, эмбриотоксическим, тератогенным, аллергизирующим свойствами и не влияет на репродуктивную функцию.

Влияние дезоксирибонуклеата натрия на показатели углеводного обмена и иммунный статус оценивалось в составе комплексной терапии пациентов с СД 2 типа, осложненной ангиопатией нижних конечностей. Применение препарата способствовало сокращению сроков достижения компенсации патологического процесса, что выразилось в снижении гликемии и уровня гликированного гемоглобина. При изучении показателей иммунитета у больных СД 2 типа установлено, что первичным эффектом дезоксирибонуклеата натрия было мягкое обратимое иммунокорректирующее влияние на начальное, макрофагальное, звено иммунитета. При этом дезоксирибонуклеат натрия повышал острофазный ответ, оцениваемый по уровню С-реактивного белка, но в гораздо меньшей степени, чем в отсутствие его применения. У пациентов на фоне комплексной терапии отмечалось улучшение доплерографических линейных показателей, свидетельствующих об улучшении микроциркуляции. У получавших дезоксирибонуклеат натрия время реституции кровотока после ишемической пробы составило $4,00 \pm 0,67$ минуты. Среди не получавших иммунокорректирующую терапию этот показатель составил $3,0 \pm 1,2$ минуты. Однако медленное восстановление реституции кровотока способствовало достижению более высоких показателей прироста исследуемых доплерографических характеристик с сохранением их во времени. Полученная динамика кровотока позволяет уменьшить болевой синдром, оптимизировать температурно-лечебную чувствительность [44].

Среди применяемых иммуностимулирующих препаратов особое место занимают мурамилпептиды, разработанные учеными Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук. Действующим веществом



мурамилпептида является глюкозаминилмурамилдипептид – синтетический аналог универсального фрагмента, входящего в состав стенки практически всех бактерий. Механизм действия мурамилпептида близок к механизму естественной иммуорегуляции, поэтому препарат хорошо переносится. Кроме того, он практически не оказывает побочных эффектов, что свидетельствует о хорошем профиле безопасности.

Исследование механизма действия мурамилпептида позволило установить, что, стимулируя активность моноцитов-макрофагов, препарат воздействует на все звенья врожденного иммунитета, а также на местный и гуморальный иммунитет. Со стимулирующим действием на все популяции клеток иммунной системы связаны его противовоспалительный, антипролиферативный, противоинфекционный и эубиотический эффекты.

Современные данные подтверждают необходимость включения в комплексную терапию иммуностропных препаратов при гнойно-некротических поражениях конечностей на фоне диабета. Иммунокоррекция при синдроме диабетической стопы направлена на нейтрализацию бактериального возбудителя, элиминацию токсинов, модуляцию воспалительного ответа, предотвращение гемодинамических нарушений и органных дисфункций. Иммунокоррекция мурамилпептидом обеспечивала восстановление количества и функциональной активности лимфоцитов, преимущественно за счет Т-лимфоцитов, снижение содержания циркулирующих иммунных комплексов и повышение уровня иммуноглобулинов в крови, а также улучшение показателей системы фагоцитоза.

Увеличивается также роль патогенетических средств, направленных на восстановление реактивности организма. К таким препаратам следует отнести метаболический иммуностропный препарат глутамил-цистеинил-глицин динатрия. Данный препарат представляет собой бис-(γ -L-глутамил)-L-цистеинил-бис-глициндинариевую соль и относится к новому классу лекарственных средств – тиопоэтинам, которые изменяют внутриклеточные процессы тиолового обмена, способствуют инициации системы цитокинов, активации фагоцитоза и повышению активности тканевых макрофагов. Глутамил-цистеинил-глицин динатрия разрешен к медицинскому применению как средство профилактики и лечения вторичных иммунодефицитных состояний, ассоциированных с радиационными, химическими и инфекционными факторами, как гепатопротективное средство при острых и хронических вирусных гепатитах В и С, как средство для потенцирования эффектов антибактериальной терапии неспецифических воспалительных заболеваний легких, а также для профилактики послеоперационных гнойных осложнений.

Применение глутамил-цистеинил-глицин динатрия в комплексной терапии пациентов с гнойно-некротическими поражениями стопы вследствие

сахарного диабета позволило снизить количество лиц с проявлениями синдрома системного воспалительного ответа до 15% [45]. Исходно их доля составляла 40%. Компенсации сахарного диабета удалось достичь у 75% больных. Исходно таковых насчитывалось 23%. У получавших данный препарат очищение раны в среднем наступало на $13,0 \pm 2,4$ день. Гранулирования раны удалось добиться у 70% пациентов. В данной группе оно наступало на $24,0 \pm 3,1$ день, что было практически в два раза быстрее, чем в контрольной группе. Продолжительность госпитализации сократилась до 36 ± 4 дня. Для контроля данный показатель составил 61 ± 4 дня [45].

Самым изученным иммуностропным препаратом в терапии вторичных иммунодефицитов на фоне СД является азоксимера бромид. Это синтетический иммуномодулятор, разработанный в Государственном научном центре «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства России. Азоксимера бромид – сополимер N-окиси 1,4-этиленпиперазина – синтетическое высокомолекулярное водорастворимое соединение. Одним из основных механизмов действия азоксимера бромида является активация механизмов врожденного иммунитета. Препарат восстанавливает иммунную резистентность организма к локальным и генерализованным инфекциям.

Азоксимера бромид повышает способность фагоцитирующих клеток вырабатывать активные формы кислорода при контакте с микроорганизмами, улучшает антигенпредставляющую функцию макрофагов, стимулирует миграцию подвижных макрофагов, увеличивает эффективность кооперативного взаимодействия Т- и В-лимфоцитов в реакциях антителиобразования в ответ на чужеродные антигены. При этом азоксимера бромид не нарушает естественные механизмы торможения иммунных реакций. В присутствии азоксимера бромида происходит нормальное формирование CD4+ Т-регуляторных клеток, а также функционирование уже сформировавшихся CD8+ цитотоксических Т-клеток. Такая коррекция иммунитета не истощает резервных возможностей кровяной системы [42, 46]. Поскольку азоксимера бромид обладает высокой адсорбционной способностью, наряду с иммуномодулирующим он оказывает выраженное детоксикационное влияние по типу антидотной детоксикации [42]. Кроме того, он характеризуется выраженным антиоксидантным эффектом. Азоксимера бромид также способствует стабилизации мембран. Он повышает устойчивость мембран клеток к цитотоксическому воздействию, снижает токсичность препаратов, повышает эффективность антибактериальной терапии [46].

Важно отметить, что это единственный иммуномодулятор, получивший в 2017 г. на основании результатов исследования PASS международное подтверждение профиля безопасности [47].



В 2007 г. азоксимера бромид был включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

Применение азоксимера бромида у пациентов с гнойно-деструктивными поражениями стопы вследствие СД приводило к нормализации клеточного, гуморального и фагоцитарного звеньев иммунитета, а также способствовало уменьшению эндогенной интоксикации. Кроме того, использование азоксимера бромида позволило существенно снизить частоту развития гнойно-септических осложнений у больных СД, а также практически в три раза – частоту случаев ампутации стопы [48].

Остеомиелит костей стопы на фоне СД чаще возникает при проникновении инфекции в губчатое вещество по коротким венам из соседних, мягкотканых очагов гнойного воспаления. При СД развивается тяжелая вторичная иммунологическая недостаточность, поэтому одним из наиболее перспективных и патогенетически обоснованных направлений лечения становится комбинированная иммунокорригирующая терапия. При включении в схему лечения азоксимера бромида отмечались достоверно более высокие показатели клеточного звена врожденного иммунитета. Применение азоксимера бромида способствовало снижению количества экзартикуляций пальцев стопы с резекцией плюсневой кости [49].

Согласно данным, полученным Г.А. Филатовой и соавт., добавление азоксимера бромида в комплексную терапию хронической обструктивной бо-

лезни легких, развившейся на фоне СД 1 и 2 типов, позволяло в более короткие сроки добиваться компенсации сахарного диабета и адекватно купировать обострения хронической обструктивной болезни легких [50]. У обследованных лиц после курса лечения препаратом азоксимера бромида отмечалась нормализация субпопуляций лимфоцитов, титров аутоантител к органоспецифическим и органонеспецифическим антигенам, фагоцитарного звена иммунитета. Добавление к терапии азоксимера бромида наряду с коррекцией иммунологических нарушений (на седьмой-восьмой день) способствовало восстановлению показателей углеводного обмена (базальная, постпрандиальная, среднесуточная гликемия, гликированный гемоглобин) до нормальных величин. Во всех случаях $p < 0,01$. Данный эффект азоксимера бромида сохранялся не менее шести месяцев и сочетался с клинической компенсацией [50]. Таким образом, в настоящее время существует широкий спектр иммунокорригирующих препаратов, которые позволяют значительно улучшить качество жизни пациентов с тяжелой сочетанной патологией, уменьшить сроки госпитализации, увеличить периоды ремиссии при хронических заболеваниях, восстановить показатели иммунной системы.

Приведенные данные о возможностях иммуномодулирующей терапии могут помочь практическим врачам при проведении лечебно-профилактических мероприятий и мотивировать их на более глубокое изучение иммунологии. ❁

Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майорова А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 8-й выпуск. М.: УП ПРИНТ, 2017.
2. Marvisi M., Marani G., Brianti M., Della Porta R. Pulmonary complications in diabetes mellitus. *Recenti Prog. Med.* 1996; 87 (12): 623–627.
3. Кравченко В.В., Лещенко И.Г. Диагностика и лечение гнойной стоматологической инфекции. Самара: Перспектива, 2003.
4. Jeon C.Y., Murray M.B. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med.* 2008; 5 (7): e152.
5. Кукушкин Г.В., Старостина Е.Г. Инфекции у больных сахарным диабетом. *РМЖ.* 2016; 20: 1327–1333.
6. Сорокина Е.Ю. Стресс-индуцированная гипергликемия при критических состояниях: концепция метаболической терапии. *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія.* 2015; 3: 10.
7. Moutschen M.P., Scheen A.Y., Lefebure P.I. Impaired immune responses in diabetes mellitus: analysis of the factors and mechanisms involved. Relevance to the increased susceptibility of diabetic patients to specific infections. *Diabete Metab.* 1992; 18 (3): 187–201.
8. Камаева О.И. Иммунологические аспекты развития сахарного диабета и его осложнений. *Терапевтический архив.* 1994; 3: 14–17.
9. Хаитов Р.М. Нормальная физиология иммунной системы. М.: ВИНТИ РАН, 2001.
10. Restrepov B.I., Twahirwa M., Rahbar M.H., Schlesinger L.S. Phagocytosis via complement or Fc-gamma receptors is compromised in monocytes from type 2 diabetes patients with chronic hyperglycemia. *PLoS One.* 2014; 9 (3): e92977.
11. Otsuka A., Azuma K., Iesaki T., et al. Temporary hyperglycaemia provokes monocyte adhesion to endothelial cells in rat thoracic aorta. *Diabetologia.* 2005; 48 (12): 2667–2674.
12. Nigam P., Kapoor K.K., Gupta A.K., et al. Profile of pulmonary infections in diabetes mellitus. *Indian J. Chest Dis. Allied. Sci.* 1994; 26 (3): 150–154.
13. Потемкин В.В., Кадагидзе З.Г., Вескова Т.К. и др. Изменение некоторых показателей иммунной системы у больных сахарным диабетом. *Проблемы эндокринологии.* 1986; 1: 3–5.



14. Дедов И.И., Гушкова Л.Л., Смирнова О.М. и др. Особенности клеточного иммунитета у больных с впервые выявленным сахарным диабетом. *Проблемы эндокринологии*. 1994; 40 (1): 17–20.
15. Buschard K., Dejgaard A., Madsbad S., Ropke C. Different percentages of CD8+ lymphocytes in long-term type 1 diabetics with and without residual beta cell function. *Diabetes Res*. 1989; 12 (3): 105–108.
16. Smerdon R.A., Peakman M., Hussain M., et al. Increase in simultaneous coexpression of naive and memory lymphocyte markers at diagnosis of IDDM. *Diabetes*. 1993; 42 (1): 127–133.
17. Tomoda T., Kurashige T., Taniguchi T. Imbalance of the interleukin 2 system in children with IDDM. *Diabetologia*. 1994; 37 (5): 476–482.
18. Rogala B., Glack J., Mazur B. Do the molecules CD26 and lymphocytes activation gene-3 differentiate between type 1 and 2 T-cell response? *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol*. 2002; 12 (3): 198–203.
19. Funae O., Shimada A., Tokui M., et al. Balance of GAD65-specific IL-10 production and polyclonal Th1-type response in type 1 diabetes. *Autoimmunity*. 2001; 34 (1): 45–52.
20. Shimada A., Morimoto J., Kodama K., et al. Elevated serum IP-10 levels observed in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2001; 24 (3): 510–515.
21. Mandrup-Poulsen T. Effects of cytokines on the function and survival of β -cells. *European Congress of Endocrinology*, Turin, Italy. 2001. P. 45–46.
22. Lalic N.M., Lukic M.L., Yotic A. Clinical remission in type 1 diabetes association with changes in CD4+ T cells subsets and not with islet cell antibody and glutamic acid decarboxylase antibody levels. *Diabetologia*. 2001; 44 (1): 570–571.
23. Ryba-Stanisławowska M., Skrzypkowska M., Myśliwiec M., Myśliwska J. Loss of the balance between CD4(+)Foxp3(+) regulatory T cells and CD4(+)IL17A(+) Th17 cells in patients with type 1 diabetes. *Hum. Immunol*. 2013; 74 (6): 701–707.
24. Зак К.П., Малиновская Т.Н., Большова-Зубковская Е.В. Состояние иммунной системы у детей, больных сахарным диабетом I типа. *Эндокринология*. 2001; 6 (2): 191–203.
25. Ярилин А.А. Основы иммунологии. М.: Медицина, 1999.
26. Lorini R., Morreta A., Valtirta A., et al. Cytotoxic activity in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1994; 23 (1): 37–42.
27. Дедов И.И., Никонова Т.В., Смирнова О.М. и др. Роль цитокинов в регуляции иммунного ответа и механизмы гибели β -клеток при различных вариантах течения сахарного диабета типа 1. *Проблемы эндокринологии*. 2005; 51 (3): 3–6.
28. Bonardelle D., Benihoud K., Kiger N., Bobe P. B-lymphocytes mediate Fas-dependent cytotoxicity in MRL/lpr mice. *J. Leukoc. Biol*. 2005; 78 (5): 1052–1059.
29. Аметов А.С. Нарушение жизненного цикла и функции β -клеток поджелудочной железы: центральное звено патогенеза сахарного диабета 2 типа. Учебное пособие. М., 2002.
30. Rodrigues-Seqade S., Camina M.F., Carnero A., et al. High serum IgA concentrations in patients with diabetes mellitus: age wise distribution and relation to chronic complications. *Clin. Chem*. 1996; 42 (7): 1064–1067.
31. Afoke A., Ludvigsson J., Hed J., et al. Raised IgG and IgM in “epidemic” IDDM suggest that infections are responsible for the seasonality of type 1 diabetes. *Diabetes Res*. 1991; 16 (1): 11–17.
32. Галенок В.А., Жук Е.А. Маркеры аутоиммунного процесса при инсулинзависимом сахарном диабете. *Проблемы эндокринологии*. 1997; 43 (3): 13–16.
33. Gorus F.K., Vandewalle C.L., Winnock F., et al. Increased prevalence of abnormal immunoglobulin M, G, and A concentrations at clinical onset of insulin-dependent diabetes mellitus: a registry-based study. *The Belgian Diabetes Registry. Pancreas*. 1998; 16 (1): 50–59.
34. Неустроев Г.В., Ярема В.И., Чикина Н.А., Гвоздев Н.А. Новые методы оценки тяжести эндогенной интоксикации у хирургических больных. *Вестник хирургии*. 1998; 3: 31–33.
35. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Патогенез ангиопатий при сахарном диабете. *Сахарный диабет*. 1999; 1 (2): 2–8.
36. Галанина Э.Б. Состояние клеточного и гуморального иммунитета у больных инфарктом миокарда, осложненным сахарным диабетом: дисс. ... канд. мед. наук. М., 1995.
37. Шишко П.И., Древаль А.В., Садыкова Р.Е. и др. Иммунологические характеристики больных инсулинзависимым сахарным диабетом с различной продолжительностью заболевания. *Проблемы эндокринологии*. 1993; 39 (1): 8–11.
38. Филатова Г.А. Клинико-иммунологические особенности течения хронической обструктивной болезни легких на фоне сахарного диабета: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2006.
39. Всемирная организация здравоохранения. Противомикробные средства на стадии клинической разработки – аналитическое исследование процесса клинической разработки противомикробных средств, включая средства против туберкулеза. Женева, 2017.
40. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы и некоторые аспекты их клинического применения. *Клиническая медицина*. 1996; 74 (8): 7–12.
41. Гвоздев Н.А. Стимуляция регионарного кровотока и детоксикация в комплексном лечении больных критической ишемией нижних конечностей при диабетических ангиопатиях: дисс. ... д-ра мед. наук. М., 1994.



42. Газетов Б.М., Калинин Е.А. Об особенностях иммуногенеза и иммунокоррекции сахарного диабета. Терапевтический архив. 1995; 10: 7–12.
43. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Основные принципы иммуномодулирующей терапии. Аллергия, астма и клиническая иммунология. 2000; 1: 9–11.
44. Гогина Е.Д. Исследование эффективности препарата деринат у больных сахарным диабетом: дисс. ... канд. мед. наук. Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, 2009.
45. Туйсин С.Р., Шилов Д.В., Окроян В.П., Шкундин А.В. Лечение больных с синдромом диабетической стопы. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2012; 4 (86): 133–134.
46. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Некрасов А.В. и др. Полиоксидоний – иммуномодулятор последнего поколения: итоги трехлетнего клинического применения. Аллергия, астма и клиническая иммунология. 1999; 3: 3–6.
47. Pruzinac P, Chirun N., Sveikata A. The safety profile of Polyoxidonium in daily practice: results from postauthorization safety study in Slovakia. Immunotherapy. 2018; 10 (2): 131–137.
48. Пинегин Б.В. Полиоксидоний – новое поколение иммуномодуляторов с известной структурой и механизмом действия. Аллергия, астма и клиническая иммунология. 2000; 1: 27–28.
49. Жданов А.В. Гравитационный плазмаферез и иммунокоррекция полиоксидонием в комплексном лечении гнойно-некротических поражений нижних конечностей при сахарном диабете: дисс. ... канд. мед. наук. ММСИ им. Н.А. Семашко, 1998.
50. Филатова Г.А., Гришина Т.И., Дэпюи Т.И. Особенности естественного аутоиммунитета у пациентов с сахарным диабетом. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2017; 4 (21): 95–103.

Immunotropic Therapy of Secondary Immunodeficiencies in Diabetes Mellitus

G.A. Filatova, PhD¹, T.I. Grishina, MD, PhD, Prof.¹, D.V. Shabanov^{1,2}, Yu.Ye. Lutkovskaya, PhD¹, V.N. Larina, PhD¹, T.I. Depyui, MD, PhD, Prof.³

¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

² National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Contact person: Gulnara A. Filatova, gulfil1509@yandex.ru

Despite all the possibilities of modern medicine: the introduction of new drugs, the prevention of complications, the expansion of means of dynamic self-control, mortality from diabetes mellitus ranks third.

Although infectious diseases do not belong to complications of diabetes mellitus, their prevalence and clinical significance are so great that they require doctors to know the main features of their course and treatment.

This is primarily due to the fact that acute and chronic infections contribute to the decompensation of carbohydrate metabolism and increase the lethality of patients with diabetes mellitus. The pathogenetic mechanisms leading to such a situation proceed according to the type of a syndrome of mutual burdening: on the one hand, the infection negatively affects metabolic processes, increasing insulin deficiency, on the other, a violation of metabolism and microcirculation, slows down the course of reparative-regenerative processes in the inflammation focus, which creates a danger progression of an infectious disease. The high percentage of chronicity and atypical course of the infectious process against the background of diabetes mellitus in combination with general damage to the immune system in the population of industrialized countries, as well as the growing threat of resistance to antimicrobial drugs, require new approaches to the treatment of these conditions. Diabetes mellitus, regardless of the type, is accompanied by significant disorders of the immune system, the nature and severity of which are in direct proportion to the duration and severity of the disease, the activity of the inflammatory process, associated complications and diabetes compensation, which leads to the development of secondary immunological insufficiency.

It becomes obvious that without restoration of immunological reactivity it is practically impossible to achieve a good clinical effect in various chronic infectious and inflammatory processes against the background of diabetes mellitus. One of the main methods for correcting immunity is the use of immunotropic drugs. Unfortunately, many doctors have prejudice regarding the advisability of using immunomodulators. However, over the past 10 years, the knowledge of how the immune system works has expanded and new highly effective and safe drugs have been created, without which the treatment of many diseases is impossible today.

The article describes violations of the main links of the immune system in both type 1 and type 2 diabetes mellitus and the basic principles of immunocorrective therapy for secondary immunological insufficiency in the presence of diabetes. The use of immunomodulatory therapy significantly improves the quality of life of patients with diabetes mellitus, reduces hospitalization periods, increases periods of remission in chronic diseases, and restores indicators of the immune status.

Keywords: diabetes mellitus, secondary immunological insufficiency, immune status, immunotropic drugs, immunocorrective therapy



ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН НОВИНОК
МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

MBOOKSHOP

WWW.MBOOKSHOP.RU



Нужна медицинская книга?

Закажите:

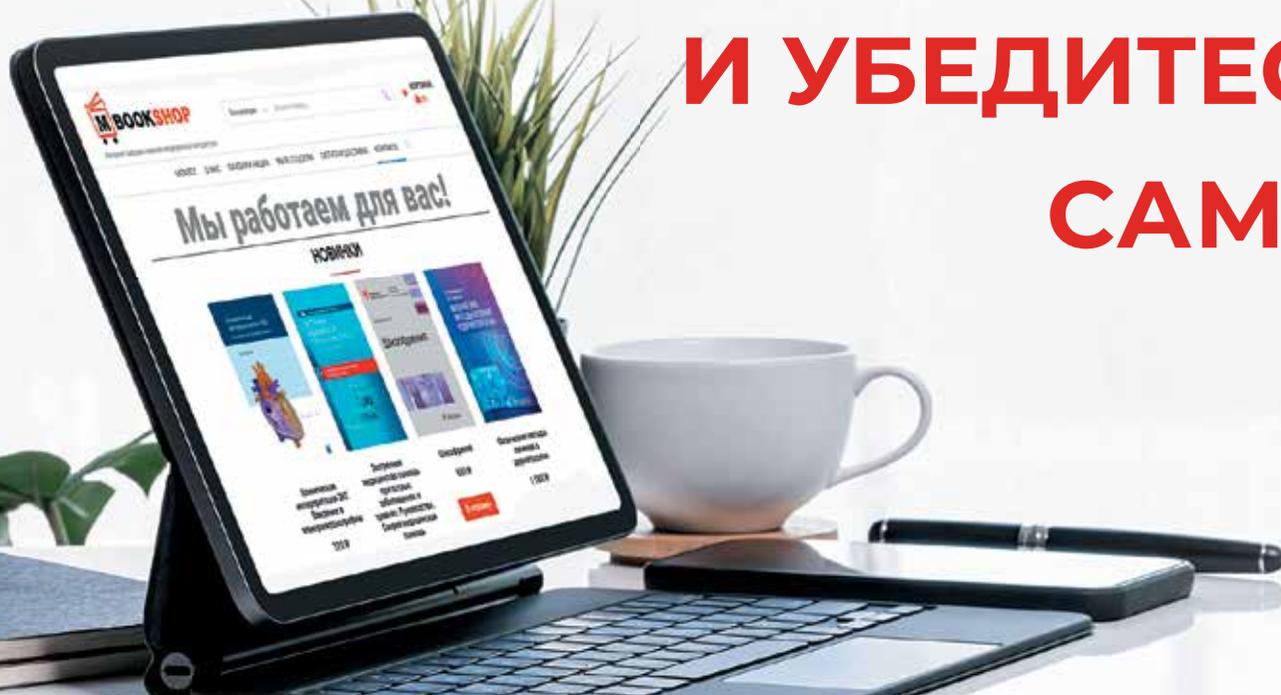
- на сайте www.mbookshop.ru
- по телефону 8 (967) 026-11-09
- по эл. почте zakaz@medcongress.ru

У НАС ДЕШЕВЛЕ!

СРАВНИТЕ ЦЕНЫ

И УБЕДИТЕСЬ

САМИ!





SPSP
САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКАЯ
АССОЦИАЦИЯ ФЛЕБОЛОГОВ

16-й САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ВЕНОЗНЫЙ ФОРУМ (РОЖДЕСТВЕНСКИЕ ВСТРЕЧИ)

29.11-01.12.2023
ОТЕЛЬ «МОСКОВСКИЕ ВОРОТА»

WWW.VENOUSFORUMSPB.ORG

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



umedp.ru/magazines



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 и в электронных рассылках
- Информационный партнер главных медицинских мероприятий
- Распространяется бесплатно

