

# АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

48 (7) • 2020

Аутоантитела к 21-гидроксилазе как диагностический маркер первичной надпочечниковой недостаточности аутоиммунного генеза, в том числе на потенциальной и латентной стадиях

Базальный уровень лютеинизирующего гормона как основной маркер идиопатического центрального гипогонадизма у женщин

Вариабельность глюкозы у беременных с впервые выявленной гипергликемией

Анализ удовлетворенности лечением и приверженности терапии пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

Индивидуализированный статистический анализ массива данных непрерывного мониторинга глюкозы

Клиническое наблюдение синдрома частичной резистентности к андрогенам (синдром Рейфенштейна)

Место ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа в лечении сахарного диабета 2-го типа: от клинических исследований к реальной практике

ТЕМА НОМЕРА:

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

# АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Научно-практический журнал  
Издается с 1998 г.  
Периодичность – 8 выпусков в год  
Учредитель – ГБУЗ МО «Московский  
областной научно-исследовательский  
клинический институт  
им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ)

Том 48 • № 7 • 2020

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

**Семенов Дмитрий Юрьевич**, д-р мед. наук, проф., директор ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

## Заместитель главного редактора

**Молочков Антон Владимирович**, д-р мед. наук, проф., заместитель директора ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского по науке и международным связям (Москва, Россия)

## Ответственный редактор

**Парпара Олеся Анатольевна** (Москва, Россия)

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Почетный член редколлегии: **Палеев Николай Романович**, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры терапии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

**Баркан Ариель**, д-р мед. наук, профессор, медицинский факультет, отдел метаболизма, эндокринологии и диабета отделения нейрохирургии Мичиганского университета, содиректор Центра нейроэндокринологии и заболеваний гипофиза Мичиганского университета (Энн-Арбор, США)

**Белоусова Елена Александровна**, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения гастроэнтерологии, зав. кафедрой гастроэнтерологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

**Богачев-Прокофьев Александр Владимирович**, д-р мед. наук, руководитель Центра новых хирургических технологий ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск, Россия)

**Брагин Анатолий Григорьевич**, д-р биол. наук, научный сотрудник Центра по эпилепсии, отделение неврологии Калифорнийского университета (Лос-Анджелес, США)

**Бухфельдер Михаэль**, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения нейрохирургии Университетской клиники г. Эрланген (Эрланген, Германия)

**Васюк Юрий Александрович**, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой клинической функциональной диагностики ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)

**Вольфенбюттель Брюс**, д-р мед. наук, профессор, руководитель Департамента эндокринологии Университетского медицинского центра Гронингена (Гронинген, Нидерланды)

**Голухова Елена Зеликовна**, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения неинвазивной аритмологии ФГБУ «ННЦССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России (Москва, Россия)

**Густина Андреа**, д-р мед. наук, президент Европейского общества эндокринологов, профессор кафедры эндокринологии, Университет Виты Салюте Сан-Рафаэле (Милан, Италия)

**Давыдов Михаил Михайлович**, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, зав. кафедрой онкологии, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Сеченовского университета (Москва, Россия)

**Де Херт Стефан**, д-р мед. наук, председатель научного комплекса Европейского общества анестезиологии, профессор кафедры анестезиологии и периперативной медицины Гентского университета (Гент, Бельгия)

**Добрынина Лариса Анатольевна**, д-р мед. наук, руководитель 3-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН (Москва, Россия)

**Драпкина Оксана Михайловна**, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, директор ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России (Москва, Россия)

**Киров Михаил Юрьевич**, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России (Архангельск, Россия)

## Редактор-составитель выпуска

**Древаль Александр Васильевич**, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

## Научный редактор выпуска

**Старостина Елена Георгиевна**, д-р мед. наук, профессор кафедры эндокринологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

**Кушлинский Николай Евгеньевич**, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией клинической биохимии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

**Литвинов Рустем Игоревич**, д-р мед. наук, профессор, старший исследователь отдела клеточной биологии и биологии развития медицинского факультета Пенсильванского университета (Филадельфия, США)

**Лобзин Юрий Владимирович**, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (Санкт-Петербург, Россия)

**Майр Йоханнес**, д-р мед. наук, профессор, консультант по детской хирургии отделения детской хирургии Педиатрической клиники Университета Базеля (Базель, Швейцария)

**Мельниченко Галина Афанасьевна**, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (Москва, Россия)

**Мурешану Дафин Ф.**, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой и клиникой неврологии медицинского факультета Медико-фармацевтического университета г. Клуж-Напока (Клуж-Напока, Румыния)

**Наймарк Олег Борисович**, д-р физ.-мат. наук, профессор, зав. лабораторией физических основ прочности ИМСС УрО РАН – филиал ФИЦ УрО РАН (Пермь, Россия)

**Неров Владимир Владимирович**, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России (Москва, Россия)

**Овезов Алексей Мурадович**, д-р мед. наук, зав. отделением анестезиологии, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

**Пономаренко Геннадий Николаевич**, д-р мед. наук, профессор, генеральный директор ФГБУ ФНЦРИ им. Г.А. Альбрехта Минтруда России (Санкт-Петербург, Россия)

**Райниш Уолтер**, д-р мед. наук, отделение гастроэнтерологии и гепатологии отдела внутренних болезней № 3 Венского медицинского университета (Вена, Австрия)

**Романко Юрий Сергеевич**, д-р мед. наук, профессор кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института клинической медицины Сеченовского университета (Москва, Россия)

**Шахова Наталия Михайловна**, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биофотоники, отдел радиофизических методов в медицине, отделение нелинейной динамики и оптики, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр ИПО РАН» (Нижегород, Россия)

**Шишацкая Екатерина Игоревна**, профессор РАН, д-р биол. наук, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории хемоавтотрофного биосинтеза Института биофизики Сибирского отделения Российской академии наук – обособленного подразделения ФИЦ КНЦ СО РАН (Красноярск, Россия)

**Ян Чи**, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения челюстно-лицевой хирургии Шанхайского 9-го народного госпиталя, Шанхайский университет Цзяо Тун (Шанхай, Китай)

## Содержание

### Оригинальные статьи

Нуралиева Н.Ф., Юкина М.Ю., Трошина Е.А.,  
Мальшева Н.М., Никанкина Л.В.

**Аутоантитела к 21-гидроксилазе как  
диагностический маркер первичной  
надпочечниковой недостаточности  
аутоиммунного генеза, в том числе  
на потенциальной и латентной стадиях** ..... 445

Древаль А.В., Шестакова Т.П., Манукян А.А.,  
Брежнева О.Г.

**Индивидуализированный статистический  
анализ массива данных непрерывного  
мониторинга глюкозы** ..... 459

Плеханова М.А., Бурмуклова Ф.Ф., Петрухин В.А.,  
Будыкина Т.С., Панов А.Е.

**Вариабельность глюкозы у беременных с впервые  
выявленной гипергликемией** ..... 469

Калашикова М.Ф., Бондарева И.Б., Лиходей Н.В.,  
Сыч Ю.П.

**Анализ удовлетворенности лечением  
и приверженности терапии пациентов с сахарным  
диабетом 2-го типа** ..... 476

Локтионова А.С., Иловайская И.А.

**Базальный уровень лютеинизирующего  
гормона как основной маркер идиопатического  
центрального гипогонадизма у женщин** ..... 487

### Клинические наблюдения

Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А., Иванникова Е.В.,  
Курило Л.Ф., Черных В.Б., Поляков А.В.

**Клиническое наблюдение синдрома частичной  
резистентности к андрогенам  
(синдром Рейфенштейна)** ..... 494

Мисникова И.В., Ковалева Ю.А., Губкина В.А.

**Место ингибиторов натрий-глюкозного  
котранспортера 2-го типа в лечении сахарного  
диабета 2-го типа: от клинических исследований  
к реальной практике** ..... 500

Подписной индекс 81988  
Объединенный каталог «Пресса России»

Журнал индексируется в системе  
Российского индекса научного цитирования  
(РИНЦ): [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

© 2020 ГБУЗ МО МОНИКИ  
им. М.Ф. Владимирского  
[www.monikiweb.ru](http://www.monikiweb.ru)

ISSN 2072-0505 (print)  
ISSN 2587-9294 (online)

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе  
по надзору в сфере связи, информационных  
технологий и массовых коммуникаций.  
Свидетельство ПИ № ФС77-34730 от 23.12.2008.

«Альманах клинической медицины» входит  
в перечень рецензируемых научных изданий,  
в которых должны быть опубликованы основные  
научные результаты диссертаций на соискание  
ученой степени кандидата наук, на соискание  
ученой степени доктора наук (Перечень ВАК).  
Шифры научных специальностей:  
14.01.02 – Эндокринология (медицинские науки)  
14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские  
науки)  
14.01.05 – Кардиология (медицинские науки)

14.01.11 – Нервные болезни (медицинские науки)  
14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия  
(медицинские науки)

Редакция не несет ответственности за содержа-  
ние рекламных публикаций.

Полная или частичная перепечатка или размно-  
жение каким-либо способом статей и иллюстра-  
ций допускается только с письменного разреше-  
ния редакции.

**Адрес редакции:**  
129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8  
Тел.: +7 (495) 688 32 41  
E-mail: [o\\_papara@monikiweb.ru](mailto:o_papara@monikiweb.ru)  
[www.almclinmed.ru](http://www.almclinmed.ru)

# ALMANAC OF CLINICAL MEDICINE

The scientific and practical journal

Published since 1998

Founded and published by Moscow Regional  
Research and Clinical Institute (MONIKI),  
Moscow, Russian Federation

Publication frequency: 8 issues per year

Volume 48 • Number 7 • 2020

---

## EDITOR-IN-CHIEF

**Dmitriy Yu. Semenov**, MD, PhD, Professor, Director of MONIKI (Moscow, Russia)

## Deputy Chief Editor

**Anton V. Molochkov**, MD, PhD, Prof., Deputy Director on Science and International Communications, MONIKI (Moscow, Russia)

## Managing Editor

**Olesya A. Parpara** (Moscow, Russia)

## Co-Editor

**Alexandr V. Dreval**, MD, PhD, Professor, Head of Chair of Endocrinology, Postgraduate Training Faculty, MONIKI (Moscow, Russia)

## Science Editor

**Elena G. Starostina**, MD, PhD, Professor, Chair of Endocrinology, Postgraduate Training Faculty, MONIKI (Moscow, Russia)

## EDITORIAL BOARD

Honourable Member: **Nikolay R. Paleev**, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Head of Chair of Therapy, Postgraduate Training Faculty, MONIKI (Moscow, Russia)

**Ariel L. Barkan**, MD, Professor of Medicine, Professor of Neurosurgery, Department of Medicine, Division of Metabolism, Endocrinology and Diabetes, Department of Neurosurgery, Co-director of Pituitary and Neurosurgery Center, University of Michigan (Ann Arbor, USA)

**Elena A. Belousova**, MD, PhD, Professor, Head of Department of Gastroenterology, Head of Chair of Gastroenterology, Postgraduate Training Faculty, MONIKI (Moscow, Russia)

**Alexandr V. Bogachev-Prokophiev**, MD, PhD, Head of Center of the New Surgical Technologies of NMRC named after E.N. Meshalkin (Novosibirsk, Russia)

**Anatol J. Bragin**, PhD, Epilepsy Center, Department of Neurology, University of California (Los Angeles, USA)

**Michael Buchfelder**, MD, PhD, Professor, Head of Department of Neurosurgery, University Hospital Erlangen (Erlangen, Germany)

**Yury A. Vasyuk**, MD, PhD, Professor, Head of Chair of Clinical Functional Diagnostics, MSUMD (Moscow, Russia)

**Bruce H.R. Wolffenbuttel**, MD, PhD, Professor of Endocrinology and Metabolism, Head of Department of Endocrinology, University Medical Center Groningen (Groningen, Netherlands)

**Elena Z. Golukhova**, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Head of Department of Non-Invasive Arrhythmology, BSCCS (Moscow, Russia)

**Andrea Giustina**, MD, President of European Society of Endocrinology, Professor of Endocrinology, Vita-Salute San Raffaele University (Milan, Italy)

**Mikhail M. Davydov**, Corr. member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Head of Chair of Oncology, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovskiy, Sechenov University (Moscow, Russia)

**Stefan De Hert**, MD, PHD, Chair of ESA Scientific Committee, Professor of Department of Anaesthesiology and Perioperative Medicine, Ghent University (Ghent, Belgium)

**Larisa A. Dobrynina**, MD, PhD, Head of the 3<sup>rd</sup> Department of Neurology, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

**Oksana M. Drapkina**, Corr. member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Director of NMRCPM (Moscow, Russia)

**Mikhail Yu. Kirov**, MD, PhD, Professor, Head of Chair of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia)

**Nikolay E. Kushlinski**, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Head of Clinical Biochemistry Laboratory, N.N. Blokhin RCRC (Moscow, Russia)

**Rustem I. Litvinov**, MD, PhD, Professor, Senior Research Investigator, Department of Cell and Developmental Biology, School of Medicine, University of Pennsylvania (Philadelphia, USA)

**Yurii V. Lobzin**, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Director of Scientific and Clinical Center of Children's Infections (Saint Petersburg, Russia)

**Johannes Mayr**, MD, Professor of Pediatric Surgery, Department of Pediatric Surgery, University Children's Hospital Basel (Basel, Switzerland)

**Galina A. Mel'nichenko**, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Director of Institut of Clinical Endocrinology, Endocrinology Research Center (Moscow, Russia)

**Dafin F. Muresanu**, MD, PhD, MBA, FANA, Professor, Chairman of the Neurosciences Department, Faculty of Medicine, University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hatieganu" Cluj-Napoca (Cluj-Napoca, Romania)

**Oleg B. Naimark**, ScD in Phys.-Math., Professor, Head of Laboratory of Physical Foundation of Strength, Institute of Continuous Media Mechanics of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (Perm, Russia)

**Vladimir V. Neroev**, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Director of Helmholtz Research Institute of Eye Diseases (Moscow, Russia)

**Alexey M. Ovezov**, MD, PhD, Head of Department of Anaesthesiology, Head of Chair of Anaesthesiology and Reanimatology, Postgraduate Training Faculty, MONIKI (Moscow, Russia)

**Gennadiy N. Ponomarenko**, MD, PhD, Professor, General Director of Federal Research Center of Prosthetics and Rehabilitation of the Disabled named after G.A. Albrecht, Ministry of Labour and Social Protection (Saint Petersburg, Russia)

**Walter Reinisch**, MD, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna (Vienna, Austria)

**Yury S. Romanko**, MD, PhD, Professor, Chair of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, Institut of Clinical Medicine, Sechenov University (Moscow, Russia)

**Natalia M. Shakhova**, MD, PhD, Leading Research Fellow, Biophotonics Laboratory, IAP RAS (Nizhny Novgorod, Russia)

**Ekaterina I. Shishatskaya**, Professor of Russ. Acad. Sci., ScD in Biology, PhD, Leading Research Fellow, Laboratory of Chemoautotrophic Biosynthesis, Biophysics Institute of the Siberian Branch of the RAS (Krasnoyarsk, Russia)

**Chi Yang**, DDS, PhD, Professor, Head of Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University (Shanghai, PRC)

## Content

### Articles

*N.F. Nuralieva, M.Yu. Yukina, E.A. Troshina,  
N.M. Malysheva, L.V. Nikankina*

**Autoantibodies to 21-hydroxylase as a diagnostic marker of primary autoimmune adrenal insufficiency, including at its potential and latent stages** ..... 445

*A.V. Dreval', T.P. Shestakova, A.A. Manukyan,  
O.G. Brezhneva*

**The individualized statistical analysis of the continuous glucose monitoring data** ..... 459

*M.A. Plekhanova, F.F. Burumkulova, V.A. Petrukhin,  
T.S. Budykina, A.E. Panov*

**Glucose variability in pregnant women with newly diagnosed hyperglycemia** ..... 469

*M.F. Kalashnikova, I.B. Bondareva, N.V. Likhodey,  
Yu.P. Sych*

**Analysis of treatment satisfaction and adherence among patients with type 2 diabetes** ..... 476

*A.S. Loktionova, I.A. Ilovayskaya*

**Basal level of luteinizing hormone as a key marker of the idiopathic central hypogonadism in women** ..... 487

### Clinical Cases

*L.K. Dzeranova, E.A. Pigarova, E.V. Ivannikova,  
L.F. Kurilo, V.B. Chernykh, A.V. Polyakov*

**A clinical case of partial androgen resistance syndrome (Reifenstein syndrome)** ..... 494

*I.V. Misnikova, Yu.A. Kovaleva, V.A. Gubkina*

**The role of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: from clinical research to real practice** ..... 500

Subscription index 81988  
in the united Pressa Rossii catalogue

The journal is indexed by Russian Index of Scientific  
Citation (RISC): [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

© 2020 MONIKI  
[www.monikiweb.ru](http://www.monikiweb.ru)

ISSN 2072-0505 (print)  
ISSN 2587-9294 (online)

The journal is registered by Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications. Registration certificate ПИ № ФС77-34730 was issued on December 23, 2008.

Since 2001 the Almanac of Clinical Medicine is included in the List of leading referred journals, recommended by VAK (Higher Attestation Committee) for publication of scientific results of dissertations for the degrees of doctors and candidates of sciences.

Editorial board and the editors are not responsible for claims made in the advertisements published in the journal.

All articles published in this journal are protected by copyright, which covers the exclusive rights to reproduce and distribute the article. No material published in this journal may be reproduced photographically or stored on microfilm, in electronic data base, on video discs, etc., without first obtaining written permission from the publisher (respective of the copyright owner if other than MONIKI).

#### Editorial Office

Almanac of Clinical Medicine, MONIKI,  
61/2-8 Shchepkina ul., Moscow, 129110,  
Russian Federation. Tel.: +7 (495) 688 32 41  
E-mail: [o\\_parpara@monikiweb.ru](mailto:o_parpara@monikiweb.ru)  
[www.almclinmed.ru](http://www.almclinmed.ru)



Оригинальная статья

# Аутоантитела к 21-гидроксилазе как диагностический маркер первичной надпочечниковой недостаточности аутоиммунного генеза, в том числе на потенциальной и латентной стадиях

Нуралиева Н.Ф.<sup>1</sup> • Юкина М.Ю.<sup>1</sup> • Трошина Е.А.<sup>1</sup> • Малышева Н.М.<sup>1</sup> • Никанкина Л.В.<sup>1</sup>

**Нуралиева Нурана Фейзуллаевна** – науч. сотр., отдел терапевтической эндокринологии<sup>1</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6876-3336>  
 ✉ 117036, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, 11, Российская Федерация.  
 Тел.: +7 (495) 668 20 73.  
 E-mail: [nnurana@yandex.ru](mailto:nnurana@yandex.ru)

**Юкина Марина Юрьевна** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр., отдел терапевтической эндокринологии<sup>1</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8771-8300>

**Трошина Екатерина Анатольевна** – д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая отделом терапевтической эндокринологии<sup>1</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8520-8702>

**Малышева Наталья Михайловна** – канд. биол. наук, вед. науч. сотр., клиничко-диагностическая лаборатория<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7321-9052>

**Никанкина Лариса Вячеславовна** – канд. мед. наук, исполняющая обязанности заведующей клиничко-диагностической лабораторией<sup>1</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3199-4998>

**Актуальность.** В России исследование антител (АТ) к P450c21 в диагностике аутоиммунной надпочечниковой недостаточности (АНН) не получило широкого распространения, скрининг заболевания не внедрен.

**Цели:** 1) определить чувствительность и специфичность исследования АТ к P450c21 в диагностике АНН; 2) определить распространенность носительства АТ к P450c21 у пациентов без АНН.

**Материал и методы.** АТ к P450c21 исследованы у 40 пациентов с манифестной стадией АНН (группа 1); у 171 пациента без установленного диагноза АНН, включая 113 пациентов с аутоиммунными заболеваниями (АИЗ) щитовидной железы и/или сахарным диабетом 1-го типа (группа 2), 25 пациентов-носителей АТ-маркеров АИЗ щитовидной железы и/или сахарного диабета 1-го типа без нарушения функции органа-мишени (группа 3) и 33 пациента с неаутоиммунной эндокринной патологией (группа 4); у 25 условно здоровых индивидуумов (группа 5).

**Результаты.** Чувствительность метода определения АТ к P450c21 в диагностике АНН составила 95%, специфичность – 100%, прогностическая ценность положительного результата – 100%, прогностическая ценность отрицательного результата – 92,6%. При анализе зависимости уровня АТ к P450c21 от длительности приема препаратов глюкокортикоидов получена отрицательная корреляция:  $r = -0,222$ ,  $p < 0,05$ . Повышенный уровень АТ к P450c21 выявлен у 4 (3,5%) пациентов группы 2; по результатам дополнительного гормонального исследования в 50% случаев диагностирована латентная стадия заболевания, и в 50% – потенциальная.

**Обсуждение.** Чувствительность метода определения АТ к P450c21 в диагностике АНН в нашем исследовании выше, чем у других авторов. Мы подтвердили уменьшение уровня АТ к P450c21 со временем, при этом сила корреляционной связи увеличивалась в подгруппах с аутоиммунным полигландулярным синдромом 2-го типа и, в большей степени,

с аутоиммунным полигландулярным синдромом 1-го типа (возможно, это обусловлено разным патогенезом: нарушение центральной иммунной толерантности при аутоиммунном полигландулярном синдроме 1-го типа и периферической – при аутоиммунном полигландулярном синдроме 2-го типа). По нашим данным, в 50% случаев развитию АНН предшествовала манифестация прочих АИЗ (в 15% – множественных); среди всех пациентов без диагностированной АНН на момент включения в исследование повышение уровня АТ к P450c21 выявлено именно в группе больных с АИЗ. Таким образом, наши данные подтвердили целесообразность проведения скрининга АНН в первую очередь именно в когорте больных с другими АИЗ (особенно с множественными), которые относятся к группам риска.

**Заключение.** Анализ крови на АТ к P450c21 – высокочувствительный и высокоспецифичный метод диагностики АНН. Предполагается, что частота выявления АТ к P450c21 зависит от длительности приема препаратов глюкокортикоидов. Скрининг ранних стадий АНН целесообразно проводить в первую очередь в группах риска с множественной аутоиммунной патологией.

**Ключевые слова:** аутоиммунная надпочечниковая недостаточность, антитела к P450c21, диагностика гипокортицизма, потенциальная стадия, латентная стадия, манифестная стадия

**Для цитирования:** Нуралиева НФ, Юкина МЮ, Трошина ЕА, Малышева НМ, Никанкина ЛВ. Аутоантитела к 21-гидроксилазе как диагностический маркер первичной надпочечниковой недостаточности аутоиммунного генеза, в том числе на потенциальной и латентной стадиях. Альманах клинической медицины. 2020;48(7):445–58. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-023.

Поступила 24.03.2020; доработана 22.04.2020; принята к публикации 29.04.2020; опубликована онлайн 27.05.2020

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России; 117036, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, 11, Российская Федерация



**П**ервичная надпочечниковая недостаточность определяется неспособностью коры надпочечников произвести достаточное количество глюко- и минералокортикоидов и относится к тяжелым жизнеугрожающим заболеваниям вследствие исключительной роли этих гормонов в обеспечении жизнедеятельности организма, а также в энергетическом и водно-солевом гомеостазе [1]. Распространенность первичной надпочечниковой недостаточности составляет приблизительно 100–140 случаев на 1 млн населения, а заболеваемость – 4:1 000 000 в год. Основной причиной первичной надпочечниковой недостаточности (до 90% и более) выступает аутоиммунная деструкция коры надпочечников – аутоиммунная надпочечниковая недостаточность (АНН, аутоиммунный адреналит). Различают изолированную АНН и (при сочетании с аутоиммунным поражением одной и более периферической эндокринной железы и различными органоспецифическими неэндокринными заболеваниями аутоиммунного генеза) АНН в рамках аутоиммунных полигландулярных синдромов (АПС) 1-го и 2-го типов: АПС-1 и АПС-2 соответственно [2].

Согласно зарубежным данным, высокочувствительным и высокоспецифичным методом диагностики АНН, позволяющим дифференцировать ее от других форм первичной надпочечниковой недостаточности, является определение в крови уровня аутоантител (АТ) к внутриклеточному ферменту стероидогенеза 21-гидроксилазе (P450c21), который экспрессируется исключительно в адренкортикальных клетках [3–5]. АТ к P450c21 продуцируются В-лимфоцитами [6] и относятся к подтипу IgG1 [7]. Предполагается,

что деструкция клеток коры надпочечников опосредована клеточным иммунным ответом, в то время как АТ к P450c21 могут модулировать процесс презентации антигена (P450c21) Т-лимфоцитам [7]. Кроме того, в исследовании С.Р. Mavragani и соавт. (2012) [8] выявлена строгая корреляция между титром АТ к P450c21 и экспрессией РНК ИФНа, ВАФФ и ИЛ-21 в ткани малой слюнной железы пациентов с синдромом Шегрена, у которых обнаружено носительство этих АТ. Как предположили авторы, данные цитокины, активирующие В-лимфоциты, могут способствовать развитию и аутоиммунного адреналита.

На частоту обнаружения АТ потенциально влияет длительность заболевания: на момент его манифестации они могут быть выявлены у 100% пациентов [3], тогда как через 35 лет – только у 60% [8]. Вместе с тем циркулирующие АТ к P450c21 могут отмечаться за несколько лет (и даже десятилетий [9]) до развития АНН [8]. С учетом вышесказанного, С. Betterle и соавт. еще в 2002 г. [3] предложили классификацию АНН, в соответствии с которой выделены три стадии заболевания:

- 1) потенциальная – формирование АТ к P450c21 у лиц с генетической предрасположенностью при воздействии триггерных факторов окружающей среды;
- 2) латентная, или субклиническая, – разрушение клеток клубочковой и затем пучковой зоны коры надпочечников; проявляется эпизодически возникающими симптомами легкой степени;
- 3) манифестная – с яркой клинической картиной и характерными лабораторными изменениями (табл. 1).

**Таблица 1.** Классификация аутоиммунной надпочечниковой недостаточности ([3], адаптировано авторами)

Стадия	АТ к P450c21	АКТГ	Кортизол базальный	Кортизол на фоне теста с тетракозактидом	Ренин (активность ренина плазмы)	Альдостерон	Клинические проявления
Потенциальная АНН	+	N	N	N	N	N	-
Латентная АНН							
подстадия 1	+	N	N	N	↑	N/↓	-
подстадия 2	+	N	N	↓	↑	N/↓	±
подстадия 3	+	N/↑	↓	↓	↑	N/↓	±
Манифестная АНН	+	↑↑	↓↓	↓	↑↑	N/↓	+

N – норма, АКТГ – адренкортикотропный гормон, АНН – аутоиммунная надпочечниковая недостаточность, АТ – антитела



Поскольку АНН часто сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями (АИЗ), в частности аутоиммунными эндокринопатиями: аутоиммунным тиреоидитом (АИТ), диффузным токсическим зобом (ДТЗ) и сахарным диабетом 1-го типа (СД1), проведение скрининга целесообразно именно в этих группах больных [4]. G.S. Eisenbarth и P.A. Gottlieb (2004) [10] рекомендуют скрининг и у членов семьи первой степени родства с АИЗ, особенно в рамках АПС. Более того, так как АТ могут появиться в любом возрасте, следует проводить повторный скрининг у тех лиц, у кого АТ изначально были отрицательными.

В настоящее время на территории Российской Федерации исследование АТ к Р450с21 не получило широкого распространения, и диагноз АНН устанавливается путем исключения другой патологии, а скрининг заболевания и вовсе не внедрен [2]. Исследований, направленных на оценку чувствительности и специфичности данного показателя в диагностике АНН, на российской когорте взрослых пациентов с разной длительностью заболевания ранее не проводилось. Кроме того, отсутствуют данные по выявлению потенциальной и латентной АНН в группах риска и оценке зависимости выраженности клинических проявлений и степени нарушения функции коры надпочечников от уровня АТ на всех стадиях заболевания.

*Цель первой части исследования* – оценить уровень АТ к Р450с21 у больных АНН с разной длительностью заместительной терапии препаратами глюкокортикоидов<sup>1</sup> и у условно здоровых индивидуумов, определить чувствительность и специфичность данного показателя в диагностике АНН.

*Цель второй части исследования* – оценить распространенность носительства АТ к Р450с21 у пациентов без АНН, в том числе в группах риска (больных другими АИЗ).

## Материал и методы

### Дизайн

Одномоментное исследование выполнено на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в период с сентября 2017 по июнь 2019 г.

### Пациенты

Для выполнения первой части работы было включено 40 пациентов (группа 1) с манифестной стадией АНН: 75% (n = 30) – в рамках АПС-2

**Таблица 2.** Половозрастная характеристика больных группы 1

Группа / подгруппа	Пациенты	n	возраст, годы	пол (ж/м)		
				n	%	соотношение
1	АНН	40	18–68	32/8	80/20	4:1
1a	АНН в рамках АПС-2	30	19–68	26/4	87/13	6,5:1
1b	АНН в рамках АПС-1	7	18–49	5/2	71/29	2,5:1
1c	Изолированная АНН	3	24–57	1/2	67/33	2:1
Значение p		0,078				

АНН – аутоиммунная надпочечниковая недостаточность, АПС-1 – аутоиммунный полигланулярный синдром 1-го типа, АПС-2 – аутоиммунный полигланулярный синдром 2-го типа, ж – женский пол, м – мужской пол

(подгруппа 1a), 17,5% (n = 7) – в рамках АПС-1 (подгруппа 1b) и 7,5% (n = 3) – с изолированной АНН (подгруппа 1c). Характеристика больных дана в табл. 2. Диагноз АПС-1 был генетически верифицирован во всех (100%) случаях.

У всех пациентов выполнен забор крови для определения уровня АТ к Р450с21. Далее проводили анализ зависимости уровня АТ от длительности заместительной терапии препаратами глюкокортикоидов.

Для выполнения второй части работы включен 171 пациент без установленного диагноза АНН: 113 пациентов с АИЗ (группа 2), 25 пациентов-носителей АТ-маркеров АИЗ щитовидной железы и/или СД1, но без нарушения функции органа-мишени (группа 3), и 33 пациента с неаутоиммунной эндокринной патологией (группа 4): надпочечниковой недостаточностью неаутоиммунного генеза (n = 14), сахарным диабетом 2-го типа (n = 11), прочими (n = 8). Пациенты группы 2 были разделены на 4 подгруппы: 2a (с аутоиммунными тиреопатиями), 2b (с СД1 или латентным аутоиммунным диабетом взрослых (LADA)), 2c (с аутоиммунными тиреопатиями в сочетании с СД1 или LADA), 2d (с другими АИЗ: гипергонадотропным гипогонадизмом (n = 3), алопецией (n = 3), аутоиммунной гипогликемией (n = 1), гипопаратиреозом (n = 1)). Характеристики больных обобщены в табл. 3.

В исследование было также включено 25 условно здоровых индивидуумов (группа 5) в возрасте от 18 до 60 лет (80% женщин (n = 20) и 20% мужчин

<sup>1</sup> АНН имеет несколько стадий и в течение нескольких лет до манифестации клинически не проявляется, в связи с чем оценивать зависимость уровня АТ к Р450с21 от длительности заболевания представляется некорректным. Именно поэтому целью исследования выбрана оценка зависимости уровня АТ от длительности заместительной терапии глюкокортикоидами (то есть от момента диагностики АНН).

**Таблица 3.** Половозрастная характеристика больных групп 2–4

Группа / подгруппа	Пациенты				
	n	возраст, годы	пол (ж/м)		
			n	%	
2	АИЗ	113	18–80	75/38	66/34
2a	АИТ	39	22–80	28/11	72/28
2b	СД1/LADA	51	18–71	31/20	61/39
2c	АИТ + СД1 / LADA	15	19–70	10/5	67/33
2d	Другие АИЗ	8	24–64	6/2	75/25
3	Носители АТ	25	18–54	20/5	80/20
4	Неаутоиммунные эндокринопатии	33	19–88	23/10	70/30
Значение <i>p</i>				0,65	

LADA – латентный аутоиммунный диабет взрослых, АИЗ – аутоиммунные заболевания, АИТ – аутоиммунные тиреопатии, АТ – антитела, ж – женский пол, м – мужской пол, СД1 – сахарный диабет 1-го типа

(*n* = 5)). У всех участников выполнен забор крови для определения уровня АТ к Р450с21. При выявлении повышенного уровня данного показателя проводилось обследование с целью уточнения функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Критерии невключения в исследование (как в первой, так и во второй части) были общими для всех групп: беременность, период лактации; острые инфекции; обострение хронических заболеваний; тяжелые, угрожающие жизни состояния; тяжелые психические заболевания; врожденные и приобретенные иммунодефицитные состояния; прием препаратов, влияющих на функцию иммунной системы (интерлейкины, интерфероны, иммуноглобулины, иммунодепрессанты, цитостатики), в течение месяца перед включением в исследование; проведение вакцинаций/ревакцинаций в течение месяца перед включением в исследование.

Критерии включения и невключения оценивались по данным опроса и представленной медицинской документации. Распределение по группам осуществлялось также по результатам проведенного лабораторного обследования (см. ниже).

Все включенные в исследование пациенты и условно здоровые индивидуумы подписали добровольное информированное согласие, одобренное локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (протокол № 17 заседания локального этического комитета от 27.09.2017).

#### Лабораторные исследования

Оценку функции коры надпочечников, щитовидной железы, островкового аппарата поджелудочной железы выполняли перед включением в группы 3–5. Для уточнения функции щитовидной железы исследовался уровень тиреотропного гормона (ТТГ). При необходимости проводили дополнительное гормональное обследование – определение уровней свободного тироксина (св. Т4), свободного трийодтиронина (св. Т3). С целью уточнения функции островкового аппарата поджелудочной железы исследовали уровни глюкозы и гликированного гемоглобина. Вышеперечисленные исследования также селективно выполнялись в подгруппах 2a и 2b.

При выявлении повышенного уровня АТ к Р450с21 у включенных в группы 2–5 проводили инсулинотолерантный тест (для исключения противопоказаний к проведению исследования выполнялось кардиологическое обследование), исследовали уровни адренокортикотропного гормона (АКТГ), дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭАС)<sup>2</sup>, альдостерона и ренина.

Инсулинотолерантный тест выполнялся в соответствии с проектом клинических рекомендаций по первичной надпочечниковой недостаточности [1]: инсулин короткого действия вводился внутривенно в дозе 0,1–0,15 ЕД/кг. Исходно и через 20, 30, 45, 60 и 90 минут проводился забор венозной крови, и в каждом образце определялся уровень кортизола и глюкозы. Если на фоне гликемии менее 2,2 ммоль/л уровень кортизола крови превышал 500 нмоль/л, надпочечниковая недостаточность исключалась. При уровне кортизола крови менее 500 нмоль/л устанавливался диагноз надпочечниковой недостаточности. В случае если не удавалось достичь уровня гликемии менее 2,2 ммоль/л, проба рассматривалась как неинформативная и выполнялась повторно.

Определение АКТГ, кортизола, ДГЭАС, альдостерона, ренина, ТТГ, св. Т4, св. Т3, глюкозы

<sup>2</sup> Известно, что плазменный уровень ДГЭАС при первичной надпочечниковой недостаточности снижен и может дополнительно исследоваться для диагностики заболевания. Однако в связи с тем, что уровень данного метаболита может быть снижен и у здоровых, особенно у людей старшего возраста, контроль и изолированное исследование этого показателя нецелесообразны [1].

**Таблица 4.** Характеристика больных группы 1 с аутоиммунной надпочечниковой недостаточностью

Характеристика	Группа 1 (n=40)	Подгруппа 1a (n=30)	Подгруппа 1b (n=7)	Подгруппа 1c (n=3)	Значение p
Длительность приема препаратов глюкокортикоидов, годы, Me [Q1; Q3]	7 [2,42; 12,63]	8 [2,33; 13,42]	6 [2; 13,25]	3 [3; 3,75]	0,651
Сопутствующие эндокринные АИЗ, n (%)	АИТ – 25 (62,5)	АИТ – 23 (77)	гипопаратиреоз – 7 (100)	-	-
	ГГ – 8 (20)	ДТЗ – 5 (17)	ГГ – 4 (57)		
	ДТЗ – 5 (12,5)	ГГ – 4 (13)	АИТ – 2 (29)		
	гипопаратиреоз – 7 (17,5)	СД1 – 2 (7)	СД1 – 1 (14)		
	СД1 – 3 (7,5)	ЭОП – 1 (3)			
Сопутствующие неэндокринные АИЗ, n (%)	витилиго – 4 (10)	витилиго – 2 (7)	атрофический гастрит/гастродуоденит – 3 (43)	алопеция – 1 (33)	-
	атрофический гастрит/гастродуоденит – 3 (7,5)	БА – 2 (7)	синдром мальабсорбции – 2 (29)		
	алопеция – 3 (7,5)	невус Сеттона – 1 (3)	поражение роговицы – 2 (29)		
	поражение роговицы – 2 (5)		алопеция – 2 (29)		
	БА* – 2 (5)		витилиго – 2 (29)		
	синдром мальабсорбции – 2 (5)		гипоплазия зубной эмали – 1 (14)		
	гипоплазия зубной эмали – 1 (2,5)		аутоиммунный гепатит – 1 (14)		
	аутоиммунный гепатит – 1 (2,5)				
невус Сеттона – 1 (2,5)					
Уровень АТ к P450c21, Ед/мл, Me [Q1; Q3]	34,507 [17,54; 54,844]	43,057 [27,737; 68,753]	1,62 [0,292; 17,986]	17,451 [10,52; 38,053]	0,0022**

n – число пациентов (абс.), АИЗ – аутоиммунные заболевания, АИТ – аутоиммунный тиреоидит, АТ – антитела, БА – бронхиальная астма, ГГ – гипергонадотропный гипогонадизм, ДТЗ – диффузный токсический зоб, СД1 – сахарный диабет 1-го типа, ЭОП – эндокринная офтальмопатия

Статистическая значимость различий при сравнении между подгруппами:  $p_{1a-1b}=0,001$ ;  $p_{1b-1c}=0,17$ ;  $p_{1a-1c}=0,11$

\* По мнению ряда специалистов, данное заболевание не является аутоиммунным

\*\* Пороговый  $p_0=0,017$  (после применения поправки Бонферрони)

проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА).

Перед включением во все группы исследовали методом ИФА уровень антител к рецептору ТТГ, тиреоидной пероксидазе (ТПО), тиреоглобулину (ТГ), глутаматдекарбоксилазе поджелудочной железы (GAD), инсулину (IAA), островковым клеткам поджелудочной железы (ICA),

тирозинфосфатазе (IA2), транспортеру цинка 8 (ZnT8).

Определение антител к P450c21 также проводилось методом ИФА.

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью стандартных

методов статистического анализа с использованием программного обеспечения Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Для количественных признаков указаны среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение (при нормальном распределении), медиана и интерквартильный интервал (при распределении, отличном от нормального). Для выявления связи между параметрами определялся коэффициент корреляции Спирмена. С целью сравнения количественных данных двух независимых выборок применялся U-критерий Манна – Уитни. 95% доверительные интервалы (ДИ) для чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результатов рассчитывались с использованием интернет-калькулятора (<https://statpages.info/confint.html>). Различия принимались как статистически значимые при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Клинические и анамнестические данные пациентов группы 1 обобщены в табл. 4. Медиана длительности постановки правильного диагноза АНН (от момента возникновения клинических проявлений) составила 0,7 [0,2; 2] года. В 17,5% ( $n = 7$ ) до установления правильного диагноза пациенты переносили аддисонические кризы, в 5% случаев ( $n = 2$ ) – неоднократно. Патогенетически необоснованное лечение в связи с подозрением на острые инфекции, патологию органов пищеварения и центральной нервной системы получали 12,5% пациентов ( $n = 5$ ). Медиана возраста на момент постановки диагноза АНН была 29 [22; 42] лет (рис. 1). Получена отрицательная корреляция между возрастом пациентов и выявлением новых случаев АНН ( $r = -0,25$ ,  $p < 0,05$ ; рис. 2).

У 20 пациентов (50% всех случаев) развитию АНН предшествовала манифестация других аутоиммунных (эндокринных и неэндокринных) заболеваний, в том числе у 6 (15%) зафиксирована множественная аутоиммунная патология.

Распространенность повышенного уровня АТ к P450c21 в группе 1 составила 95% ( $n = 38$ ). Средняя длительность приема препаратов глюкокортикоидов у пациентов с повышенными АТ была 8,7 года (медиана 6,71, интерквартильный интервал 2,33; 12,00), средний уровень АТ – 41,1 Ед/мл (медиана 36,224, интерквартильный интервал 17,986; 58,016). Нормальный уровень АТ выявлен у 2 больных с генетически верифицированным АПС-1. Средняя длительность приема



Рис. 1. Возраст пациентов группы 1 с аутоиммунной надпочечниковой недостаточностью на момент постановки диагноза

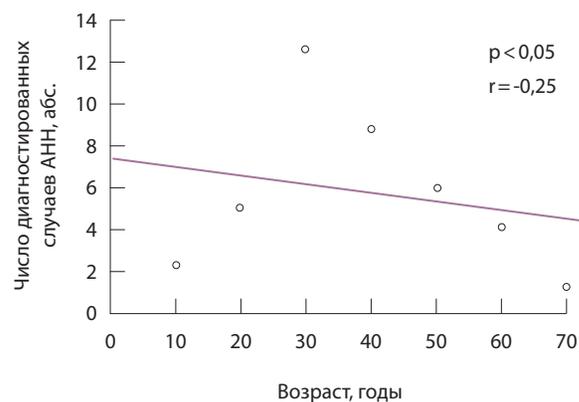


Рис. 2. Корреляция между выявлением новых случаев аутоиммунной надпочечниковой недостаточности (АНН) и возрастом пациентов группы 1 с этим заболеванием

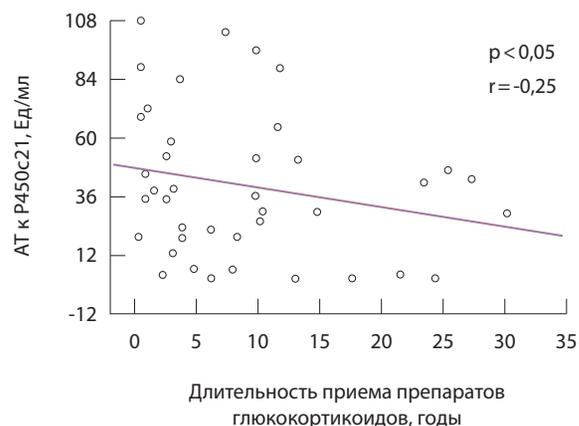
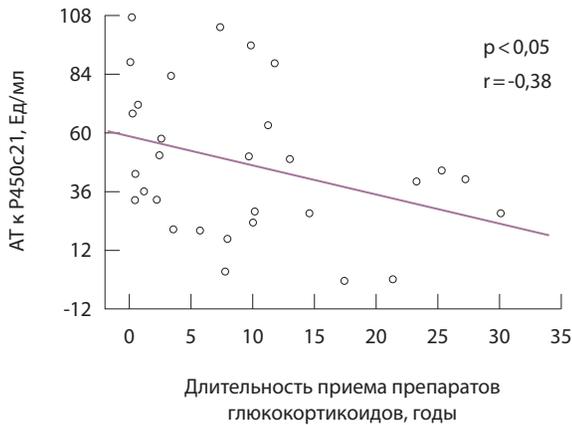
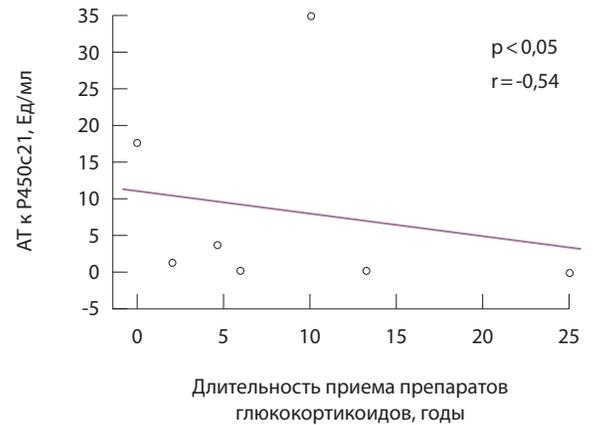


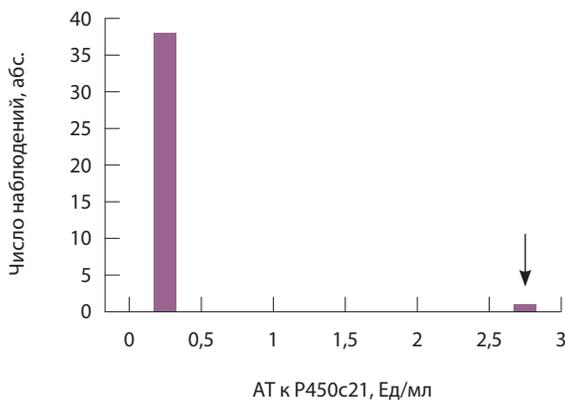
Рис. 3. Зависимость уровня антител (АТ) к P450c21 от длительности приема препаратов глюкокортикоидов у пациентов группы 1 с аутоиммунной надпочечниковой недостаточностью



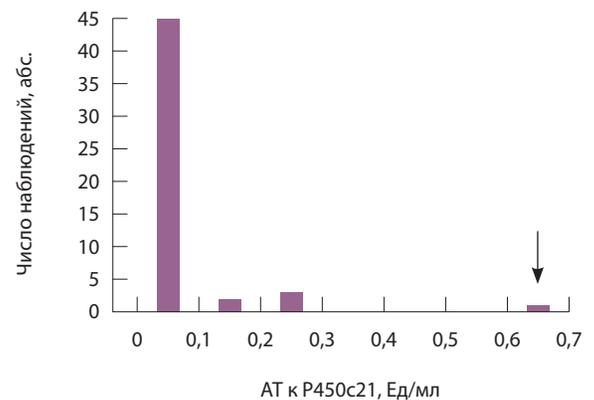
**Рис. 4.** Зависимость уровня антител (АТ) к Р450с21 от длительности приема препаратов глюкокортикоидов у пациентов подгруппы 1а с надпочечниковой недостаточностью в рамках аутоиммунного полигландулярного синдрома 2-го типа



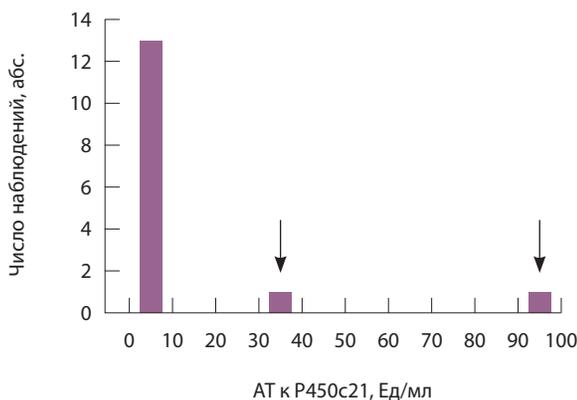
**Рис. 5.** Зависимость уровня антител (АТ) к Р450с21 от длительности приема препаратов глюкокортикоидов у пациентов подгруппы 1b с надпочечниковой недостаточностью в рамках аутоиммунного полигландулярного синдрома 1-го типа



**Рис. 6.** Уровень антител (АТ) к Р450с21 в подгруппе 2а с аутоиммунными тиреопатиями (стрелкой указан пациент № 1 с повышенным уровнем)



**Рис. 7.** Уровень антител (АТ) к Р450с21 в подгруппе 2b с сахарным диабетом 1-го типа или латентным аутоиммунным диабетом взрослых (стрелкой указан пациент № 3 с повышенным уровнем)



**Рис. 8.** Уровень антител (АТ) к Р450с21 в подгруппе 2с с аутоиммунными тиреопатиями в сочетании с сахарным диабетом 1-го типа или латентным аутоиммунным диабетом взрослых (стрелками указаны пациенты № 2 (справа) и № 4 (слева) с повышенными уровнями)

препаратов глюкокортикоидов у данных пациентов составила 15,5 года, средний уровень АТ – 0,23 Ед/мл (средние значения и медиана в данном случае равны).

В группе 5 нормальный уровень АТ выявлен в 100% случаев (см. ниже). Таким образом, чувствительность метода в диагностике АНН составила 95%, 95% ДИ [83,1%; 99,4%], специфичность – 100%, 95% ДИ [86,3%; 100%]. Прогностическая ценность положительного результата составила 100%, 95% ДИ [90,1%; 100%], прогностическая ценность отрицательного результата – 92,6%, 95% ДИ [75,7%; 99,1%].

При анализе зависимости уровня АТ к Р450с21 от длительности приема препаратов глюкокортикоидов получена отрицательная корреляция:  $r = -0,25$ ,  $p < 0,05$  (рис. 3). В подгруппах 1а и 1b



Таблица 5. Характеристика больных групп 2–5

Параметр	Группа 2				Группа 3	Группа 4	Группа 5	Значение <i>p</i>
	2a	2b	2c	2d				
Количество пациентов, абс.	39	51	15	8	25	33	25	-
Сопутствующие эндокринные АИЗ, абс. (%)	ЭОП – 10 (26) гипопаратиреоз – 1 (3) аутоиммунная гипогликемия – 1 (3)	-	ЭОП – 2 (13)	-	-	-	-	-
Сопутствующие неэндокринные АИЗ	витилиго – 7 (18) псориаз – 2 (5) псориазический артрит – 1 (3) алопеция – 2 (5) аутоиммунный гастрит – 1 (3)	БА – 1 (2)	витилиго – 2 (13) ревматоидный артрит – 1 (7) экзема* – 1 (7)	псориаз – 1 (12,5) дерматомиозит – 1 (12,5)	-	-	-	-
Уровень АТ к Р450с21, Ед/мл, Ме [Q1; Q3]	0,01 [0,01; 0,027]	0,01 [0,01; 0,03]	0,01 [0,01; 0,169]	0,018 [0,01; 0,028]	0,01 [0,01; 0,028]	0,01 [0,01; 0,01]	0,026 [0,01; 0,028]	0,0975
Частота встречаемости повышенного уровня АТ, абс. (%)	1 (2,56)	1 (1,96)	2 (13,33)	0	0	0	0	-

АИЗ – аутоиммунные заболевания, АТ – антитела, БА – бронхиальная астма, ЭОП – эндокринная офтальмопатия

Группа 2: подгруппа 2a – больные с аутоиммунными тиреопатиями, 2b – с сахарным диабетом 1-го типа (СД1) или латентным аутоиммунным диабетом взрослых, 2c – с аутоиммунными тиреопатиями в сочетании с СД1 или латентным аутоиммунным диабетом взрослых, 2d – с другими аутоиммунными заболеваниями. Группа 3 – больные с носительством АТ-маркеров аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и/или СД1, но без нарушения функции органа-мишени. Группа 4 – больные с неаутоиммунной эндокринной патологией. Группа 5 – условно здоровые индивидуумы

\* По мнению ряда специалистов, данное заболевание не является аутоиммунным

также получены отрицательные значения коэффициента корреляции:  $r = -0,38$ ,  $p < 0,05$ , и  $r = -0,54$ ,  $p < 0,05$  соответственно (рис. 4, 5). В подгруппе 1c корреляционная связь не обнаружена ( $r = 0$ ,  $p < 0,05$ ), наиболее вероятно, в связи с небольшим объемом выборки.

При анализе числа сопутствующих аутоиммунных (эндокринных и неэндокринных) заболеваний у пациентов с повышенным уровнем АТ к Р450с21 ( $n = 38$ ) получены следующие данные: в 55,26% случаев ( $n = 21$ ) – 1 АИЗ, в 31,58% ( $n = 12$ ) – 2 АИЗ, и по 2,63% ( $n = 1$ ) – 3, 6 и 8 АИЗ. У 2 (5,26%) пациентов сопутствующих АИЗ не было. При оценке зависимости уровня АТ к Р450с21 от числа сопутствующих АИЗ обнаружена слабая отрицательная корреляционная связь ( $r = -0,17$ ,  $p < 0,05$ ).

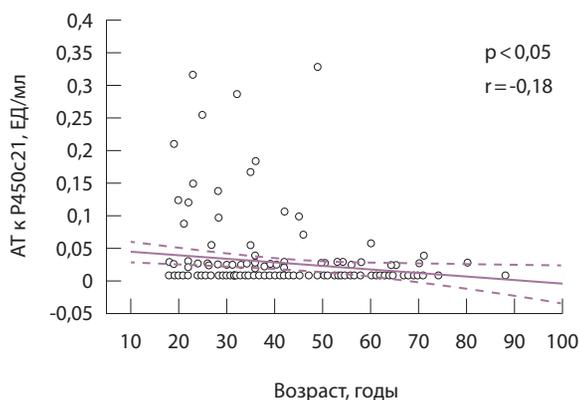
Далее проведена оценка уровня АТ к Р450с21 в группах 2–5. Результаты иммунологического анализа крови, а также анализ клинических и анамнестических данных пациентов отражены в табл. 5 и на рис. 6–8.

Повышенный уровень АТ к Р450с21 определен у 4 пациентов группы 2 (2,3% от всех включенных во вторую часть исследования, 3,5% от включенных в группу 2). Больным № 1 и № 2 выполнено дополнительное гормональное исследование для уточнения диагноза АНН, по результатам которого диагностирована латентная стадия заболевания. При этом у пациента № 1 выявлена как глюко-, так и минералокортикоидная недостаточность, тогда как у пациента № 2 – изолированная минералокортикоидная недостаточность. Необходимо подчеркнуть, что медиана возраста диагностики АНН составила 25,5 года. Пациентам была назначена заместительная терапия препаратами минералокортикоидов, больному № 1 также инициировано лечение глюкокортикоидами. У пациентов № 3 и № 4 были исследованы уровни базального кортизола, ДГЭАС и альдостерона. Несмотря на наши рекомендации, от дополнительного обследования (проведения инсулинотолерантного теста) больные отказались. По результатам гормонального

**Таблица 6.** Характеристика больных группы 2 с аутоиммунными заболеваниями с повышенным уровнем антител к P450c21

Характеристика	Пациент № 1	Пациент № 2	Пациент № 3	Пациент № 4
Пол	женский	мужской	женский	женский
Возраст на момент обследования, годы	25	26	19	39
Эндокринные АИЗ (возраст установления диагноза, годы)	АИТ (21) гипопаратиреоз (24) ГГ (25)	АИТ (7) СД1 (9)	СД1 (8)	СД1 (12) АИТ (23)
Неэндокринные АИЗ (возраст установления диагноза, годы)	алопеция (14) аутоиммунный гастрит (15)	-	-	-
Симптомы АНН	головокружение, тяга к соленой пище, эпизоды потери сознания, сопровождающиеся снижением АД до 70/50 мм рт. ст.	выраженная общая слабость, снижение АД до 90/60 мм рт. ст., тяга к соленой пище, частые гипогликемии	эпизоды тяжелой гипогликемии с потерей сознания	эпизод головокружения с потерей сознания (на этом фоне систолическое АД 50 мм рт. ст., диастолическое АД не определялось)
АТ к P450c21 (при первичном обследовании), Ед/мл (референсные значения: < 0,4)	2,94	92,67	0,604	35,508
Носительство других АТ, МЕ/мл	АТ к внутреннему фактору Касла	АТ к париетальным клеткам желудка	АТ к ТПО 283,37 АТ к ТГ 474,2	-
Результаты гормонального обследования:				
АКТГ, пг/мл (референсные значения: 7–66)	83,09	182	-	-
базальный кортизол, нмоль/л (референсные значения: 123–626)	402,8	460,4	576,4	560,7
максимальный уровень кортизола в ходе ИТТ, нмоль/л	481,6	509,4	-	-
альдостерон, пмоль/л (референсные значения: 70,9–980)	121	44,8	207	732
ренин, МЕ/л (референсные значения: 2,8–39,9)	> 500	125	-	-
ДГЭАС, мкмоль/л (референсные значения: женщины 1,65–11; мужчины 1,2–13,4)	0,111	2,1	4,47	3,73
АТ к P450c21 (при обследовании в динамике через 6 месяцев), Ед/мл	1,538	-	-	-

АД – артериальное давление, АИЗ – аутоиммунные заболевания, АИТ – аутоиммунный тиреоидит, АКТГ – адренокортикотропный гормон, АНН – аутоиммунная надпочечниковая недостаточность, АТ – антитела, ГГ – гипергонадотропный гипогонадизм, ДГЭАС – дегидроэпиандростерон-сульфат, ИТТ – инсулинотолерантный тест, СД1 – сахарный диабет 1-го типа, ТГ – тиреоглобулин, ТПО – тиреоидная пероксидаза



**Рис. 9.** Зависимость уровня антител (АТ) к Р450с21 в группах 2–5 (2а – с аутоиммунными тиреопатиями, 2b – с сахарным диабетом 1-го типа или латентным аутоиммунным диабетом взрослых, 2с – с аутоиммунными тиреопатиями в сочетании с сахарным диабетом 1-го типа или латентным аутоиммунным диабетом взрослых, 2d – с другими аутоиммунными заболеваниями; 3 – с носительством АТ-маркеров аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и/или сахарного диабета 1-го типа, но без нарушения функции органа-мишени; 4 – с неаутоиммунной эндокринной патологией; 5 – условно здоровые индивидуумы) от возраста (у пациентов с неповышенными АТ)

анализа крови, с учетом уровня кортизола более 500 нмоль/л<sup>3</sup> и нормального уровня альдостерона у этих пациентов установлена потенциальная стадия заболевания. На отсутствие нарушений функции коры надпочечников указывает также нормальный уровень ДГЭАС (в отличие от пациента № 1). Больным настоятельно рекомендовано тщательное динамическое наблюдение (проведение гормонального обследования через 6 месяцев или ранее при ухудшении самочувствия). Клинические и анамнестические данные больных № 1–4, а также результаты проведенного обследования представлены в табл. 6.

У обследованных в группах 2–5 с нормальными АТ к Р450с21 (n = 192) оценена зависимость уровня данного показателя от возраста, найдена статистически значимая отрицательная корреляция:  $r = -0,18$ ,  $p < 0,05$  (рис. 9).

Кроме того, выявлено, что в данной когорте в 65% случаев (n = 125) уровень АТ к Р450с21 равен 0,01 Ед/мл, тогда как в остальных случаях он превышает 0,01 Ед/мл. Предполагается, что различия между этими группами могут быть обусловлены полом, возрастом или числом АИЗ. Для проверки этой гипотезы данная когорта была разделена на две группы: с уровнем АТ к Р450с21, равным 0,01 Ед/мл (группа 6), и более 0,01 Ед/мл

(группа 7). При сравнении групп 6 и 7 (табл. 7) выявлены статистически значимые различия по возрасту ( $U = 3344$ ,  $Z = 2,3$ ,  $p = 0,022$ ), тогда как статистически значимых различий по числу АИЗ ( $U = 4013$ ,  $Z = 0,5$ ,  $p = 0,635$ ) и полу ( $U = 4102$ ,  $Z = 0,2$ ,  $p = 0,816$ ) не получено.

## Обсуждение

В нашем исследовании, так же как и по данным литературы [2], среди пациентов с АНН преобладает женщин. Однако описанная выборка (соотношение женщин и мужчин 4:1) отличается от выборок других исследователей (так, по данным С. Betterle и соавт. (2002) [3], соотношение женщин и мужчин составляет 1,7:1, а по данным V.F. Williams и соавт. [11] – 2,1:1). Возраст манифестации заболевания у пациентов в нашем исследовании сопоставим с показателями в других работах (в среднем от 20 до 50 лет) [2]. В отношении частоты сопутствующих АИЗ при АНН наши данные совпадают с данными С. Betterle и соавт. (2002) [3]: наиболее частой эндокринной патологией является АИТ, а неэндокринной – витилиго.

В отличие от С. Betterle и соавт. (2002) [3], которые обнаружили повышение АТ к Р450с21 только у 81% больных АНН, мы выявили положительные АТ у 95% пациентов с манифестной АНН. Более того, повышение АТ к Р450с21 обнаружено у больных с латентной АНН и у пациентов без признаков надпочечниковой недостаточности, по данным гормональных анализов крови. Таким образом, необходимо динамическое наблюдение, так как носительство АТ к Р450с21 может быть предиктором развития АНН. Таким образом, можно сделать вывод о том, что АТ к Р450с21 являются высокочувствительным и высокоспецифичным методом диагностики АНН.

Мы, так же как и С. Betterle и соавт. (2002) [3], отметили уменьшение уровня АТ к Р450с21 со временем, при этом сила корреляционной связи увеличивалась в подгруппах с АПС-2 и, в большей степени, АПС-1 (по всей видимости, это можно объяснить разным патогенезом: нарушением центральной иммунной толерантности при АПС-1 и периферической – при АПС-2).

По результатам второй части исследования, носительство АТ к Р450с21 выявлено у 3,5% пациентов<sup>4</sup> группы 2 с АИЗ. Наши данные по распространенности носительства АТ к Р450с21 отличаются от результатов С. Betterle и соавт. (1997)

<sup>3</sup>Уровень кортизола более 500 нмоль/л исключает у пациента глюкокортикоидную недостаточность [2].

<sup>4</sup>Более подробное описание данных больных будет приведено в отдельной публикации.

**Таблица 7.** Характеристика групп 6 (с уровнем антител к P450c21, равным 0,01 Ед/мл) и 7 (с уровнем антител к P450c21 более 0,01 Ед/мл)

Группа	Уровень АТ к P450c21, Ед/мл	Количество пациентов, абс.	Возраст, годы, Ме [Q1; Q3]	Число АИЗ, абс., Ме [Q1; Q3]	Пол (ж/м)	
					абс.	%
6	0,01	125	40 [28–54]	1 [0–1]	87/38	70/30
7	> 0,01	67	33 [24–46]	1 [0–1]	48/19	72/28

p=0,77

АИЗ – аутоиммунные заболевания, АТ – антитела, ж – женский пол, м – мужской пол

**Таблица 8.** Периодичность обследования пациентов с разным уровнем риска развития аутоиммунной надпочечниковой недостаточности [13]

Уровень риска	Периодичность обследования, мес.
Низкий	24–36
Умеренный	12–18
Высокий	6–12

[12], которые обнаружили АТ у 43 из 8840 пациентов с АИЗ (0,5%). Наиболее вероятно, что это обусловлено разными методами иммунологического исследования (в исследовании С. Betterle и соавт. применялся метод SDS-PAGE – электрофореза в додецилсульфате натрия в полиакриламидном геле).

Необходимо отметить, что в настоящее время вопрос о наличии связи между уровнем АТ к P450c21 и функцией коры надпочечников [4], а также о риске развития манифестной АНН при носительстве этих АТ [13] является предметом дискуссии. Кроме того, нет четких рекомендаций по оптимальной периодичности динамического наблюдения пациентов с повышенными АТ [10]. В частности, S. Laureti и соавт. (1998) [4] в своем исследовании определили, что уровень АТ к P450c21 статистически значимо коррелирует со степенью адренальной дисфункции. Более того, авторы описывают случаи спонтанной ремиссии заболевания (то есть восстановления функции коры надпочечников и снижения уровня АТ к P450c21 до нормы) на потенциальной и латентной стадиях АНН.

С. Betterle и соавт. (2002) наблюдали 54 пациентов с АИЗ (без АНН) и носительством АТ

к P450c21 (средний период наблюдения – 45 месяцев). При этом манифестная АНН развилась в 21 случае: ежегодная заболеваемость у детей составила 34,6%, а у взрослых – 4,9% [3]. Для своевременной диагностики заболевания G.S. Eisenbarth и P.A. Gottlieb [10] рекомендуют проведение ежегодного обследования у носителей АТ с нормальной исходной функцией коры надпочечников: определение уровня АКГГ и кортизола (базального и на фоне стимуляции тетракозактидом).

Г. Сосо и соавт. [13] в своей работе оценивали риск развития манифестной АНН в зависимости от пола, возраста, наличия сопутствующих заболеваний, уровня АТ и исходной функции коры надпочечников у 100 носителей АТ к коре надпочечников (АСА<sup>5</sup>; 86 из них имели также повышенные АТ к P450c21). Обнаружено, что риск развития заболевания выше у детей, лиц мужского пола, пациентов с исходно нарушенной функцией коры надпочечников, больных с гипопаратиреозом и/или кандидозом (по сравнению с больными с другими аутоиммунными или неаутоиммунными заболеваниями), носителей с более высоким уровнем АСА. На основании полученных данных была разработана шкала риска развития АНН, учитывающая все вышеупомянутые параметры. При этом в каждой группе пациентов рекомендовано динамическое наблюдение с определенной частотой (табл. 8). По нашему мнению, требуется модификация данной шкалы с учетом все более широкого определения АТ к P450c21. Кроме того, мы (как и С. Betterle и соавт. (1997) [12]) считаем, что при выявлении даже начальных лабораторных признаков нарушения функции коры надпочечников показано инициировать заместительную терапию препаратами глюкокортикоидов

<sup>5</sup> До недавнего времени наряду с АТ к P450c21 в качестве серологического маркера АНН рассматривались также аутоантитела к митохондриальным/микросомальным антигенам клеток коры надпочечников (АСА) [9]. Однако, согласно данным Г. Сосо и соавт. (2006) [13], более точным показателем являются АТ к P450c21. Так, в данном исследовании ни у одного из 14 носителей АСА с нормальным уровнем АТ к P450c21 не развилась АНН в течение 6-летнего периода наблюдения.



и минералокортикоидов (при сохранении функции пучковой зоны возможно назначение исключительно минералокортикоидов).

По результатам нашего исследования, медиана длительности постановки правильного диагноза АНН составила 0,7 [0,2; 2] года. Средний период длительности постановки правильного диагноза АНН в исследовании, проведенном в Польше [14], меньше:  $9,1 \pm 3,5$  месяца у пациентов с адреналовым кризом на момент диагностики и  $5,8 \pm 2,8$  месяца у пациентов без адреналового криза на момент диагностики. Необходимо отметить, что по полученным нами данным в 17,5% случаев пациенты переносили аддисонические кризы (в 5% случаев – неоднократно) и в 12,5% получали патогенетически необоснованное лечение. Вместе с тем проведенный нами активный скрининг АНН путем определения АТ к P450c21 позволил своевременно диагностировать заболевание на латентной стадии, начать лечение и разработать план дальнейшего наблюдения. Следует подчеркнуть, что медиана возраста пациентов, у которых АНН была диагностирована нами на латентной стадии (25,5 года), ниже, чем тех больных, у которых АНН была диагностирована на манифестной стадии (29 лет). Возраст больной № 3 с предположительно потенциальной стадией первичной надпочечниковой недостаточности – 19 лет. В случае соблюдения пациенткой наших рекомендаций у нее также будет своевременно диагностирована латентная первичная надпочечниковая недостаточность и инициировано лечение.

По данным литературы, благодаря проведению скрининга в ряде случаев удалось предупредить развитие манифестной стадии заболевания [3]. Так, А. De Bellis и соавт. [6] описывают больную 34 лет с ДТЗ, эндокринной офтальмопатией, повышенным уровнем АТ к P450c21 и латентной АНН (диагноз был поставлен на основании недостаточного выброса кортизола на фоне теста с тетракозактидом). Пациентка в течение 6 месяцев получала преднизолон в дозе 75 мг перорально по поводу эндокринной офтальмопатии. При этом после завершения лечения были зафиксированы нормализация уровня АТ и адекватный выброс кортизола на фоне провокационного теста с тетракозактидом. При последующем наблюдении в течение 94 месяцев сохранялся нормальный уровень АТ. По мнению авторов, эффект краткосрочной терапии кортикостероидами может быть обусловлен их иммуносупрессивным действием за счет снижения функции В-лимфоцитов и продукции ими АТ к P450c21. Но исследователи

наблюдали не только исчезновение АТ, но и восстановление функции коры надпочечников, которое, наиболее вероятно, связано с обратным развитием процесса Т-клеточной деструкции под действием глюкокортикоидов. Предполагается также, что по причине снижения функции коры надпочечников на фоне приема кортикостероидов (по принципу обратной отрицательной связи) происходит уменьшение экспозиции аутоантигенов клеткам иммунной системы и снижение иммунной аутоагрессии.

По нашим данным, в 50% случаев развитию АНН предшествовала манифестация прочих АИЗ (в 15% – множественных). Кроме того, именно в группе 2 (пациенты с аутоиммунными патологиями в отсутствие диагностированной АНН на момент включения в исследование) выявлено повышение уровня АТ к P450c21. Таким образом, наши данные подтвердили целесообразность проведения скрининга АНН в первую очередь именно в когорте больных с другими АИЗ (особенно с множественными), которые относятся к группам риска.

С учетом статистически значимой отрицательной корреляции между нормальным уровнем АТ к P450c21 у лиц без АНН и их возрастом, можно предположить, что риск развития заболевания с возрастом снижается. Эти данные подтверждаются анализом клинических данных пациентов в первой части исследования – число вновь диагностированных случаев АНН уменьшается с возрастом.

## Выводы

1. Анализ крови на АТ к P450c21 является высокочувствительным и высокоспецифичным методом диагностики АНН, в том числе на латентной стадии: чувствительность – 95%, 95% ДИ [83,1%; 99,4%], специфичность – 100%, 95% ДИ [86,3%; 100%], прогностическая ценность положительного результата – 100%, 95% ДИ [90,1%; 100%], прогностическая ценность отрицательного результата – 92,6%, 95% ДИ [75,7%; 99,1%].
2. На основании полученных результатов можно предположить, что выявление повышенного уровня АТ к P450c21 при АНН зависит от длительности приема препаратов глюкокортикоидов: у пациентов с нормальным уровнем АТ средняя длительность заместительной терапии составляет 15,5 года, тогда как у пациентов с повышенным уровнем АТ – 8,7 года. Для проверки этой гипотезы необходимо дальнейшее накопление данных.



3. Скрининг ранних стадий АНН целесообразно проводить в группах риска с аутоиммунной патологией (в первую очередь множественной): частота носительства АТ к P450c21 в этой когорте составляет 3,5%.
4. Выявление повышенного уровня АТ к P450c21 позволит своевременно диагностировать АНН на ранних стадиях и предупредить развитие жизнеугрожающих осложнений данного заболевания.
5. На основании полученных результатов можно предположить, что риск развития АНН снижается с возрастом: получена статистически значимая отрицательная корреляция между уровнем АТ к P450c21 у лиц без АНН и их возрастом.  
В настоящее время исследование продолжается, полученные результаты будут корректироваться с учетом увеличения выборки пациентов и сроков наблюдения. ©

## Дополнительная информация

### Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 17-75-30035).

### Конфликт интересов

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

### Участие авторов

Н.Ф. Нуралиева – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, статистическая обработка данных, анализ результатов,

написание текста; М.Ю. Юкина – концепция и дизайн исследования, статистическая обработка данных, анализ результатов, написание текста, редактирование рукописи; Е.А. Трошина – концепция и дизайн статьи, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; Н.М. Малышева – проведение лабораторных исследований; Л.В. Никанкина – проведение лабораторных исследований. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## Литература / References

1. Мельниченко ГА, Трошина ЕА, Юкина МЮ, Платонова НМ, Бельцевич ДГ. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению первичной надпочечниковой недостаточности у взрослых пациентов (проект). *Consilium Medicum*. 2017;19(4):8–19. [Melnichenko GA, Troshina EA, Yukina MYu, Platonova NM, Beltsevich DG. [Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency in adult: a Russian Association of Endocrinology Clinical Practice Guideline (project)]. *Consilium Medicum*. 2017;19(4):8–19. Russian.]
2. Юкина МЮ, Трошина ЕА, Платонова НМ, Бельцевич ДГ. Надпочечниковая недостаточность. В: Трошина ЕА, ред. Сборник методических рекомендаций (в помощь практическому врачу). Тверь; 2017. с. 149–92. [Yukina MYu, Troshina EA, Platonova NM, Beltsevich DG. Adrenal insufficiency. In: Troshina EA, editor. Collection of guidelines (to help a practitioner). Tver; 2017. p. 149–92. Russian.]
3. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev*. 2002;23(3):327–64. doi: 10.1210/edrv.23.3.0466.
4. Laureti S, De Bellis A, Muccitelli VI, Calcinaro F, Bizzarro A, Rossi R, Bellastella A, Santusanio F, Falorni A. Levels of adrenocortical autoantibodies correlate with the degree of adrenal dysfunction in subjects with pre-clinical Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(10):3507–11. doi: 10.1210/jcem.83.10.5149.
5. Dawoodji A, Chen JL, Shepherd D, Dalin F, Tarlton A, Alimohammadi M, Penna-Martinez M, Meyer G, Mitchell AL, Gan EH, Bratland E, Bensing S, Husebye ES, Pearce SH, Badenhoop K, Kämpe O, Cerundolo V. High frequency of cytolytic 21-hydroxylase-specific CD8+ T cells in autoimmune Addison's disease patients. *J Immunol*. 2014;193(5):2118–26. doi: 10.4049/jimmunol.1400056.
6. De Bellis A, Falorni A, Laureti S, Perrino S, Coronella C, Forini F, Bizzarro E, Bizzarro A, Abbate G, Bellastella A. Time course of 21-hydroxylase antibodies and long-term remission of subclinical autoimmune adrenalitis after corticosteroid therapy: case report. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(2):675–8. doi: 10.1210/jcem.86.2.7212.
7. Bellis AD, Bellastella G, Maiorino MI, Pernice V, Longo M, Annunziata C, Bellastella A, Esposito K. Revisitation of Autoimmune Addison's Disease: known and open pathophysiologic and clinical aspects. *Int J Clin Endocrinol*. 2019;3(1):001–13.
8. Mavragani CP, Schini M, Gravani F, Kaltsas G, Moutsopoulos HM. Brief report: adrenal autoimmunity in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2012;64(12):4066–71. doi: 10.1002/art.34679.
9. Michels A, Michels N. Addison disease: early detection and treatment principles. *Am Fam Physician*. 2014;89(7):563–8. doi: 10.1519/12392.1.
10. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350(20):2068–79. doi: 10.1056/NEJM-ra030158.
11. Williams VF, Oh GT, Stahlman S. Adrenal gland disorders, active component, U.S. Armed Forces, 2002–2017. *MSMR*. 2018;25(12):10–9.
12. Betterle C, Volpato M, Rees Smith B, Furmaniak J, Chen S, Greggio NA, Sanzari M, Tedesco F, Pedini B, Boscaro M, Presotto F. I. Adrenal cortex and steroid 21-hydroxylase autoantibodies in adult patients with organ-specific autoimmune diseases: markers of low progression to clinical Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(3):932–8. doi: 10.1210/jcem.82.3.3819.
13. Coco G, Dal Pra C, Presotto F, Albergoni MP, Canova C, Pedini B, Zanchetta R, Chen S, Furmaniak J, Rees Smith B, Mantero F, Betterle C. Estimated risk for developing autoimmune Addison's disease in patients with adrenal cortex autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(5):1637–45. doi: 10.1210/jc.2005-0860.
14. Papierska L, Rabijewski M. Delay in diagnosis of adrenal insufficiency is a frequent cause of adrenal crisis. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:482370. doi: 10.1155/2013/482370.



## Autoantibodies to 21-hydroxylase as a diagnostic marker of primary autoimmune adrenal insufficiency, including at its potential and latent stages

N.F. Nuralieva<sup>1</sup> • M.Yu. Yukina<sup>1</sup> • E.A. Troshina<sup>1</sup> • N.M. Malysheva<sup>1</sup> • L.V. Nikankina<sup>1</sup>

**Rationale:** In Russia, assessment of anti-P450c21 antibodies (AB) in the diagnosis of autoimmune adrenal insufficiency (AAI) has not been commonly used, and the disease screening has not been implemented.

**Aims:** 1) To determine the sensitivity and specificity of anti-P450c21 AB determination in the AAI diagnosis; 2) To estimate the prevalence of anti-P450c21 AB carriage in patients without AAI.

**Materials and methods:** Anti-P450c21 AB were assessed in 40 patients (group 1) with manifest AAI; 171 patients without established diagnosis of AAI, including 113 subjects with autoimmune thyroid disorders or type 1 diabetes mellitus (AID, group 2); 25 carriers of AB markers of thyroid AID and/or type 1 diabetes mellitus without any target organ dysfunctions (group 3); 33 patients with non-autoimmune endocrine disorders (group 4), and 25 healthy individuals (group 5).

**Results:** Determination of anti-P450c21 AB for the diagnosis of AAI had 95% sensitivity, with specificity of 100%, predictive value of a positive result of 100%, and predictive value of a negative result 92.6%. Anti-P450c21 AB were inversely correlated with the duration of glucocorticoid replacement therapy ( $r = -0.222$ ,  $p < 0.05$ ). High levels of anti-P450c21 AB were found in 4 (3.5%) patients of group 2; based on the results of additional hormonal testing, 50% cases were diagnosed with the latent stage of the disease and 50% cases with the potential stage.

**Discussion:** The sensitivity of the anti-P450c21 AB determination for AAI diagnosis in our study was higher, than in the works by other authors. We have confirmed a time-related reduction of anti-P450c21 AB levels, whereby the strength of the correlation was higher in the subgroups with autoimmune polyendocrine syndrome type II

and, to a greater extent, autoimmune polyendocrine syndrome type I. This might be related to their different pathogenesis, with an abnormality of central immune tolerance in autoimmune polyendocrine syndrome type I and that of peripheral immune tolerance in autoimmune polyendocrine syndrome type II. According to our data, in 50% of cases, the development of AAI was preceded by the manifestation of other AIDs (in 15% of cases being multiple). Among all patients with no AAI diagnosis at the study entry, increased anti-P450c21 AB levels were found exactly in those with pre-existing AID. Thus, we have confirmed the feasibility of AAI screening primarily in a cohort of patients with other AID (especially multiple) belonging to the risk group.

**Conclusion:** The determination of blood anti-P450c21 AB is a highly sensitive and highly specific method to diagnose AAI. The frequency of anti-P450c21 AB detection might depend on the duration of glucocorticoid treatment. Screening for early AAI stages is relevant primarily in the risk groups with multiple autoimmune disorders.

**Key words:** autoimmune adrenal insufficiency, anti-P450c21 antibodies, early diagnosis, potential stage, latent stage, manifest stage

**For citation:** Nuralieva NF, Yukina MYu, Troshina EA, Malysheva NM, Nikankina LV. Autoantibodies to 21-hydroxylase as a diagnostic marker of primary autoimmune adrenal insufficiency, including at its potential and latent stages. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(7):445–58. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-023.

Received 24 March 2020; revised 22 April 2020; accepted 29 April 2020; published online 27 May 2020

**Nurana F. Nuralieva** – Research Fellow, Department of Therapeutic Endocrinology<sup>1</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6876-3336>

✉ 11 Dmitriya Ul'yanova ul., Moscow, 117036, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 668 20 73. E-mail: nnurana@yandex.ru

**Marina Yu. Yukina** – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Therapeutic Endocrinology<sup>1</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8771-8300>

**Ekaterina A. Troshina** – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of RAS, Head of Department of Therapeutic Endocrinology<sup>1</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8520-8702>

**Natalya M. Malysheva** – PhD (in Biol.), Leading Research Fellow, Clinical and Diagnostic Laboratory<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7321-9052>

**Larisa V. Nikankina** – MD, PhD, Acting Head of Clinical and Diagnostic Laboratory<sup>1</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3199-4998>

### Funding

The study has been performed with financial support of the Russian Foundation for Basic Research (RFBR), grant No. 17-75-30035.

### Conflict of interests

The authors declare no obvious and potential conflicts of interests related to the publication.

### Authors' contributions

N.F. Nuralieva, the study concept and design, data collection and analysis, statistical analysis, analysis of the results, text writing; M.Yu. Yukina, the study concept and design, statistical analysis, analysis of the results, text writing and editing; E.A. Troshina, the paper concept and design, text editing, approval of the final version of the manuscript; N.M. Malysheva, laboratory studies; L.V. Nikankina, laboratory studies. All the authors made their significant contributions to the research and preparation of the article, have read and approved the final version before publication.

<sup>1</sup>Endocrinology Research Centre; 11 Dmitriya Ul'yanova ul., Moscow, 117036, Russian Federation



Оригинальная статья

# Индивидуализированный статистический анализ массива данных непрерывного мониторинга глюкозы

Древаль А.В.<sup>1</sup> • Шестакова Т.П.<sup>1</sup> • Манукян А.А.<sup>1</sup> • Брежнева О.Г.<sup>1</sup>

**Актуальность.** Непрерывное мониторирование глюкозы (НМГ) показало свои преимущества у беременных с сахарным диабетом. В этой группе пациенток одна из разновидностей НМГ – флэш-мониторирование (ФМГ) – изучено недостаточно. Анализ большого объема информации о гликемии у больного, получаемый при использовании различных устройств НМГ, возможен только после предварительной статистической обработки, для которой фирмы-производители предлагают разработанные ими алгоритмы. Поскольку их нельзя считать исчерпывающими, актуальным представляется изучение альтернативных методов статистической обработки данных НМГ и сопоставление этих методов для данных, полученных от разных устройств. Единый алгоритм коррекции сахароснижающей терапии по результатам НМГ до сих пор не разработан. Данное исследование проведено у беременной пациентки с сахарным диабетом 1-го типа (СД1) для демонстрации методов индивидуального анализа данных, полученных с различных устройств (НМГ, ФМГ, глюкометр), которые потенциально могут быть использованы в рутинной клинической практике.

**Цель** – оценить на индивидуальном уровне преимущества и недостатки одновременного использования данных ФМГ, НМГ и глюкометра у беременной с СД1.

**Материал и методы.** Выполнено наблюдательное исследование с ретроспективной оценкой данных, полученных при одновременном проведении ФМГ, НМГ и самоконтроля гликемии при помощи глюкометра. Пациентка – женщина, 31 год, 9 недель беременности, длительность СД1 – 6 лет, в течение последнего года находилась на помповой

инсулинотерапии (ПИ), HbA1c 5,4%. Во время исследования пациентка, продолжая ПИ, проводила самоконтроль гликемии при помощи глюкометра Accu-Chek Performa с одновременным ФМГ и НМГ. Проводилось сравнение данных ФМГ с данными НМГ и глюкометра: количество измерений, средняя суточная гликемия, средняя абсолютная погрешность (САП) и средняя абсолютная величина относительной погрешности (САВОП).

**Результаты.** Средний уровень глюкозы по данным ФМГ был ниже, чем при измерении глюкометром:  $5,1 \pm 1,9$  ммоль/л по сравнению с  $6,4 \pm 2,2$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ). Частота исследования при ФМГ составила  $32,0 \pm 12,9$  раза в сутки, глюкометром  $15,1 \pm 5,5$  раза в сутки ( $p < 0,001$ ). САП была минимальной в зоне гипогликемии –  $0,5 \pm 0,3$  ммоль/л, максимальной в зоне гипергликемии –  $1,6 \pm 1,2$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ). САВОП была статистически значимо ниже в зоне гипергликемии по сравнению с нормогликемией:  $16,6 \pm 12,6$  против  $21,3 \pm 14,0\%$  ( $p = 0,035$ ). Наибольшие значения САП и САВОП отмечались в первые сутки установки датчика ФМГ. Сравнение ФМГ и глюкометра с использованием сетки ошибки Кларка показало, что 82% показаний ФМГ находились в зоне А или В, точность ФМГ была выше со 2-го по 9-й день (72,5% показаний в зоне А). САП между ФМГ и НМГ не отличалась от САП между ФМГ и глюкометром:  $1,3 \pm 1,0$  и  $1,2 \pm 0,9$  ммоль/л соответственно ( $p = 0,09$ ). САВОП при сравнении ФМГ с НМГ была больше, чем при сравнении с глюкометром:  $24,4 \pm 23,0\%$  для ФМГ/НМГ и  $18,8 \pm 13,5\%$  для ФМГ/глюкометра ( $p < 0,001$ ). Корреляция между ФМГ и НМГ была несколько ниже, чем между ФМГ и глюкометром (коэффициент

корреляции Пирсона для ФМГ/НМГ 0,837, для ФМГ/глюкометра 0,889). По данным ФМГ выявлено больше эпизодов гипогликемии по сравнению с НМГ (24 и 8 соответственно), время нахождения в диапазоне ниже целевого по данным ФМГ больше, чем при НМГ: 29,4% против 8,8% ( $p < 0,001$ ).

**Заключение.** Данные ФМГ имеют высокую корреляцию с данными глюкометра. Погрешность ФМГ по сравнению с глюкометром была ниже в диапазонах гипогликемии и гипергликемии. По данным ФМГ время нахождения в диапазоне ниже целевого было больше, чем при НМГ. Необходимо продолжать исследование клинической приемлемости использования ФМГ у беременных, определения оптимального режима использования ФМГ в лечении этого контингента пациенток, а также разработку алгоритма коррекции терапии, основываясь на данных ФМГ.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, беременность, флэш-мониторирование глюкозы, непрерывное мониторирование глюкозы, самоконтроль

**Для цитирования:** Древаль АВ, Шестакова ТП, Манукян АА, Брежнева ОГ. Индивидуализированный статистический анализ массива данных непрерывного мониторирования глюкозы. Альманах клинической медицины. 2020;48(7):459–68. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-068.

Поступила 16.07.2020; доработана 21.12.2020; принята к публикации 23.12.2020; опубликована онлайн 29.12.2020



**И**сход беременности у пациенток, страдающих сахарным диабетом 1-го типа (СД1), зависит от максимально возможного приближения гликемии к физиологическим значениям. В частности, наилучшие исходы беременности получены при уровне гликированного гемоглобина (HbA1c) менее 6%, который необходимо достигнуть на стадии планирования беременности и поддерживать на всем ее протяжении [1, 2]. Целевые показатели гликемии можно получить при ее частом исследовании, и в конечном счете непрерывный контроль гликемии в режиме реального времени в этом отношении имеет явные преимущества [3]. Минимально необходимая частота самоконтроля гликемии глюкометром, рекомендуемая при беременности, составляет 7 раз в сутки, но с учетом целевых показателей гликемии при беременности этого явно недостаточно. Если больная стремится удерживать гликемию в целевом диапазоне, частота исследования гликемии глюкометром в среднем достигает 10–15 раз в сутки, а нередко и более [2, 3].

Постоянное или периодическое использование непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ) на протяжении беременности улучшает результат сахароснижающей терапии и, как следствие, положительно влияет на исходы беременности [3, 4]. Сегодня как российскими, так и международными рекомендациями беременность признана одним из показаний к НМГ, так же как и перевод беременных пациенток с множественных инъекций инсулина шприц-ручками на помповую инсулинотерапию [2, 5, 6].

Предложенный в последнее время для НМГ метод так называемого флэш-мониторинга глюкозы (ФМГ) имеет определенные отличия от разработанных ранее. Его место в диабетологической практике пока до конца не определено, особенно при лечении беременных с сахарным диабетом.

Внедрение устройств НМГ привело к тому, что объем информации о гликемии у больного существенно возрос. Эти данные невозможно проанализировать без предварительной статистической обработки. Иными словами, теперь и в отношении гликемии мы сталкиваемся с проблемой больших массивов данных. Для ее решения фирмы-производители устройств НМГ предлагают специальные статистические методы обработки индивидуальных данных, но это отнюдь не исчерпывающий перечень возможных подходов. В связи с этим актуальной задачей представляется проанализировать и другие, отличающиеся от традиционных, методы статистического анализа данных НМГ

**Древал Александр Васильевич** – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3135-9003>

**Шестакова Татьяна Петровна** – канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>; ✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–9, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 631 73 76. E-mail: t240169@yandex.ru

**Манукян Артем Артемович** – врач-эндокринолог, аспирант кафедры эндокринологии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>

**Брежнева Ольга Геннадьевна** – врач-ординатор кафедры эндокринологии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

и сопоставить результаты с таковыми, полученными от разных устройств НМГ. Важно также отметить: пока не разработан алгоритм анализа суточных данных НМГ, с тем чтобы оперативно корректировать сахароснижающую терапию в течение дня, а также по результатам суточного поведения гликемии корректировать и текущий суточный режим сахароснижающей терапии в целом.

Настоящее исследование проведено у беременной пациентки с СД1 для того, чтобы продемонстрировать различные способы статистического индивидуального анализа массива данных гликемии, полученного от разного типа устройств (ФМГ, НМГ и глюкометра), которые потенциально могут быть использованы в рутинной клинической практике.

Цель – оценить на индивидуальном уровне преимущества и недостатки одновременного использования данных ФМГ, НМГ и глюкометра у беременной с СД1.

## Материал и методы

Беременная с СД1, возраст 31 год. Срок беременности на момент исследования составлял 9 недель. СД1 диагностирован 6 лет назад. Год назад в связи с планированием беременности пациентка была переведена на помповую инсулинотерапию (ПИ). На момент перевода на ПИ гликированный гемоглобин (HbA1c) был 9%. Через 9 месяцев он снизился до 6,1%, после чего наступила беременность. На сроке 9 недель сохранена целевой уровень HbA1c для беременных – 5,4%; пациентка продолжала использовать ПИ.

Пациентка подписала информированное согласие участника исследования.

Дизайн исследования: наблюдательное с ретроспективной оценкой данных НМГ и ФМГ.

Во время исследования пациентке было рекомендовано ежедневно проводить самоконтроль гликемии при помощи глюкометра Accu-Chek Performa (Roche) не менее 8 раз в сутки: перед основными приемами пищи, через 1 час после начала приема пищи, перед сном и в середине ночи. Дополнительно контроль гликемии рекомендовалось осуществлять при подозрении на гипогликемию, высокую гипергликемию, в том числе в ночные часы. Измерение глюкозы проводилось в цельной капиллярной крови электрохимическим способом с калибровкой по плазме.

Параллельно пациентке проводилось НМГ при помощи iPRO2 (Medtronic) и ФМГ посредством FreeStyle Lybre (Abbot). Оба метода осуществляют измерение глюкозы в интерстициальной жидкости электрохимическим способом. Сенсор для



НМГ был установлен на заднюю поверхность левого плеча на срок 6 дней. Пациентка проводила необходимую калибровку 4 раза в сутки. Данные анализировались ретроспективно. Датчик ФМГ был установлен на заднюю поверхность правого плеча на срок 13 полных суток. Пациентка самостоятельно сканировала показания датчика по желанию, но не реже чем 3 раза в день с интервалом не более 8 часов для сохранения данных непрерывного мониторинга. Показания датчика не использовались для расчета дозы инсулина. При фиксации гипогликемии сканером ФМГ было рекомендовано проведение исследования уровня глюкозы с помощью глюкометра. Коррекция дозы инсулина выполнялась на основании данных глюкометра. Данные самоконтроля гликемии записывались в дневник самоконтроля, данные сенсора НМГ и датчика ФМГ были получены с применением программного обеспечения, разработанного для этих приборов.

Всего было получено 211 показаний глюкометра, 1686 – датчика ФМГ и 1720 – сенсора НМГ. Были подобраны соответствующие значения показаний глюкометра и ФМГ, а также НМГ и ФМГ, время определения которых отличалось не более чем на 5 минут. При сравнении данных с участием НМГ использовались данные за 6 дней мониторинга НМГ. При сравнении данных глюкометра и ФМГ использовался весь период установки датчика ФМГ. Всего подобраны 211 пар измерений гликемии ФМГ и глюкометром и 740 пар измерений ФМГ и НМГ.

За целевой уровень гликемии без учета времени приема пищи брали принятый для беременных с прегестационным сахарным диабетом диапазон от 3,5 до 7,8 ммоль/л [7]. При анализе данных НМГ и ФМГ за эпизод гипогликемии считали снижение гликемии ниже целевого уровня длительностью не менее 15 минут [5].

Определялось отклонение данных ФМГ от показаний глюкометра и данных НМГ, так как в настоящее время у беременных одобрен к применению самоконтроль гликемии при помощи глюкометра и НМГ.

Среднюю абсолютную погрешность (САП) рассчитывали по формуле:

$$САП = (\sum_n |y - x|) / n,$$

где  $n$  – количество измерений,  $x$  – показание глюкометра или НМГ,  $y$  – показание ФМГ.

С помощью этого показателя оценивали различия по абсолютной величине показаний двух приборов для определения гликемии.

Среднюю абсолютную величину относительной погрешности (САВОП) рассчитывали по формуле:

$$САВОП = (\sum_n |y - x| / x) / n \times 100,$$

где  $n$  – количество измерений,  $x$  – показание глюкометра или НМГ,  $y$  – показание ФМГ.

С помощью этого показателя оценивали, на сколько процентов различаются показатели уровня глюкозы у приборов.

Проводилась оценка ошибки измерения с использованием сетки ошибки Кларка. Показания прибора с учетом клинической значимости ошибки измерения по сравнению с эталонным распределены по пяти зонам. К зоне А отнесены показания ФМГ, которым соответствовала САВОП менее 20%, при этом показания ФМГ и глюкометра находились в зоне гипогликемии (менее 3,5 ммоль/л). В зону В попали показания, САВОП которых превышала 20%, но с учетом того, чтобы принятые на основании измерения ФМГ клинические решения не сказались негативным образом на состоянии пациента. В зоне С оказались данные ФМГ, на основании которых потребовалась коррекция лечения, при этом после коррекции уровень гликемии мог выйти за пределы целевого диапазона. К зоне D отнесены показания ФМГ, которые не выявили гипогликемию либо гипергликемию, но требовали коррекции лечения. В зону Е попали диаметральные показания ФМГ и глюкометра, то есть один метод показал гипогликемию, а второй – гипергликемию. В такой ситуации действия пациента должны быть противоположными, что представляет угрозу для него [8].

**Таблица 1.** Средняя абсолютная погрешность и средняя абсолютная величина относительной погрешности по данным флэш-мониторирования глюкозы и глюкометра в разных диапазонах гликемии

Показатель	Диапазон гликемии, ммоль/л			Значение $p$
	3,5–7,8	< 3,5	> 7,8	
N	146	17	48	-
САП, ммоль/л	1,2 ± 0,7*	0,5 ± 0,3* <sup>†</sup>	1,6 ± 1,2 <sup>†</sup>	< 0,001 <sup>†</sup>
САВОП, %	21,3 ± 14,0*	15,5 ± 8,4	16,6 ± 12,6*	0,021 <sup>†</sup>

САВОП – средняя абсолютная величина относительной погрешности, САП – средняя абсолютная погрешность

Данные представлены как средние арифметические значения и стандартные отклонения ( $M \pm SD$ )

\*<sup>†</sup> Статистически значимые различия между группами, выявленные при попарном сравнении; статистическая значимость при  $p < 0,05$

<sup>†</sup> Статистически значимые различия на основании критерия Краскела – Уоллиса



Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы IBM SPSS Statistics, версия 23.0.0.0 (IBM Corp., США). Для количественных переменных рассчитывали средние арифметические значения и стандартные отклонения ( $M \pm SD$ ). При сравнении нормально распределенных количественных переменных в двух группах использовали t-критерий Стьюдента (в случае различия дисперсий применяли вариант критерия Стьюдента для неравных дисперсий). Так как условие однородности дисперсий выполнялось не во всех случаях, для сравнения количественных переменных в трех и более группах применяли непараметрический критерий Краскала – Уоллиса. Для анализа взаимосвязи двух количественных признаков применяли коэффициент корреляции Пирсона. Критерий хи-квадрат использовался для оценки качественных показателей. За статистически значимый уровень принималось значение  $p < 0,05$ .

## Результаты

Сравнение данных глюкометра и ФМГ проводилось за 13 полных дней работы датчика FreeStyle Lybre. Средняя гликемия по данным ФМГ была ниже, чем при измерении глюкометром:  $5,1 \pm 1,9$  и  $6,4 \pm 2,2$  ммоль/л соответственно ( $p < 0,001$ ). Частота самоконтроля гликемии при помощи глюкометра составила  $15,1 \pm 5,5$  раза в сутки, при ФМГ –  $32,0 \pm 12,9$  раза в сутки, что статистически значимо чаще ( $p < 0,001$ ).

Известно, что погрешность показаний приборов зависит от диапазона гликемии [9, 10]. Было проведено сравнение показаний ФМГ и глюкометра в различных диапазонах гликемии. В качестве целевого уровня использовали рекомендуемый для беременных диапазон 3,5–7,8 ммоль/л, определяемый по глюкометру. Данные САП и САВОП в различных диапазонах гликемии представлены в табл. 1. САП закономерно различалась в разных диапазонах с минимальными значениями

**Таблица 2.** Средняя абсолютная погрешность и среднее абсолютной величины относительной погрешности по данным флэш-мониторирования глюкозы и глюкометра в разные дни мониторинга гликемии

День ФМГ	Количество исследований глюкометром	Среднесуточная гликемия, ммоль/л			САП между ФМГ и глюкометром, ммоль/л	САВОП между ФМГ и глюкометром, %
		по данным глюкометра	по данным ФМГ	Значение <i>p</i>		
1	24	7,7 ± 3,4	5,5 ± 3,0	0,02**	2,2 ± 1,4	33,3 ± 18,2
2	20	5,5 ± 1,9	4,3 ± 1,6	0,04**	1,2 ± 0,7	22,4 ± 11,9
3	18	6,5 ± 2,2	5,2 ± 2,3	0,09	0,8 ± 0,5	14,6 ± 9,4
4	17	5,6 ± 1,9	4,7 ± 2,0	0,19	1,0 ± 0,5	21,0 ± 12,8
5	15	6,5 ± 1,5	5,2 ± 1,4	0,02**	0,8 ± 0,5	12,4 ± 7,4
6	16	5,6 ± 1,9	4,6 ± 1,7	0,13	0,9 ± 0,4	17,0 ± 8,6
7	18	6,4 ± 2,0	5,4 ± 1,4	0,91	1,0 ± 0,9	15,1 ± 9,7
8	13	6,0 ± 1,6	5,4 ± 1,4	0,32	1,0 ± 1,1	18,6 ± 23,9
9	15	7,1 ± 2,2	5,6 ± 1,8	0,05	1,1 ± 0,6	16,3 ± 7,9
10	19	7,1 ± 1,9	5,6 ± 1,6	0,01**	1,3 ± 0,6	18,2 ± 8,2
11	7	5,2 ± 2,8	4,5 ± 1,5	0,57	1,1 ± 0,8	20,5 ± 4,8
12	14	5,6 ± 1,3	4,3 ± 1,1	0,01**	1,2 ± 0,7	20,7 ± 12,9
13	13	6,8 ± 2,0	5,2 ± 2,0	0,05	1,3 ± 0,9	21,0 ± 11,4
Значение <i>p</i>		0,074*	< 0,001*		< 0,001*	0,005*

САВОП – среднее абсолютной величины относительной погрешности, САП – средняя абсолютная погрешность, ФМГ – флэш-мониторирование глюкозы

Данные представлены как средние арифметические значения и стандартные отклонения ( $M \pm SD$ )

\* Статистически значимые различия на основании критерия Краскала – Уоллиса

\*\* Статистически значимые различия на основании сравнения двух независимых выборок; статистическая значимость при  $p < 0,05$



в диапазоне гипогликемии и максимальными в диапазоне гипергликемии ( $p < 0,001$ ). САВОП была меньше в диапазоне гипогликемии и гипергликемии по сравнению с нормогликемией ( $p = 0,021$ ), но при попарном сравнении статистически значимые различия выявлены только между значениями в целевом диапазоне и диапазоне гипергликемии ( $p = 0,035$ ), вероятно, за счет небольшого количества исследований в диапазоне гипогликемии (см. табл. 1).

Сразу после установки датчика вследствие острой воспалительной реакции организма на сенсор могут временно искажаться результаты измерений [9, 10]. Учитывая этот факт, было проведено сравнение средней гликемии, САП и САВОП в разные дни установки датчика ФМГ (табл. 2). В течение 8 дней из 13 (61,5%) среднесуточная гликемия, рассчитанная по данным ФМГ и глюкометра, не различалась статистически. Наибольшие отличия значений ФМГ и глюкометра наблюдались в первые, вторые и последние сутки установки датчика ФМГ. Критерий Краскела – Уоллиса выявил статистически значимые различия в САП и САВОП на различных днях оценки (см. табл. 2).

Выявлена высокая корреляция показаний ФМГ и глюкометра, коэффициент корреляции Пирсона 0,89 ( $p < 0,001$ ). Корреляция между НМГ и глюкометром была несколько выше (коэффициент корреляции Пирсона 0,91,  $p < 0,001$ ), что объясняется калибровкой НМГ по данным глюкометра.

Для оценки точности глюкометра используется сетка ошибки Кларка, которая отражает клиническую значимость отклонения результата измерения от эталонного анализатора [8]. Поскольку не разработано особого метода оценки точности ФМГ, мы оценили показатели ФМГ, используя те же параметры, что и в номограмме Кларка. За эталонный метод мы приняли показания глюкометра, так как в настоящее время именно этот метод рекомендуется к использованию у беременных с сахарным диабетом.

В зоне А и В находились 164 (82%) измерения ФМГ (62% в зоне А и 20% в зоне В), в зоне С – 33 (16,5%), в зоне D – 3 (1,5%) измерения. Все измерения, попавшие в зону D, относились к первым суткам работы датчика, когда было выявлено наибольшее отклонение показаний ФМГ от глюкометра. В зону E не попало ни одного результата (рис. 1).

Попадание в зону А отличалось в разные дни исследования с минимумом на 13-й день – 6 измерений из 13 (46,2%), максимумом на 5-й день – 13 измерений из 15 (86,7%). В зону А исследования попадали наиболее часто в сере-

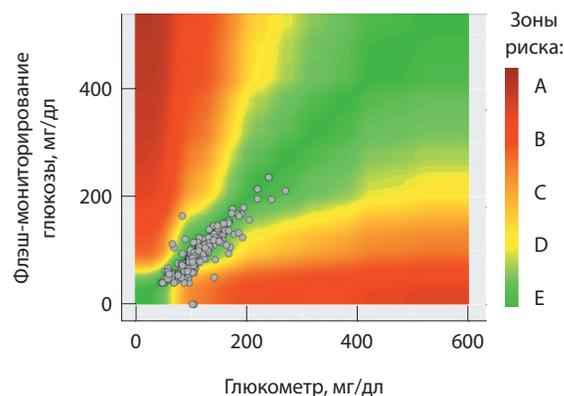


Рис. 1. Соответствие данных флэш-мониторирования глюкозы показаниям глюкометра

дине использования датчика, с 4-го по 9-й день. Попадание в зону А было выше в первой половине ФМГ (за исключением 1-го дня): со 2-го по 9 день исследования в зоне А в среднем было 72,55% исследований, с 10-го по 13-й день – 53,7% ( $p = 0,012$ ).

Различия с показаниями глюкометра могут быть обусловлены измерением глюкозы в интерстициальной жидкости при ФМГ.

Пациентке одновременно с ФМГ проводилось НМГ при помощи iPRO2 с ретроспективной оценкой данных. В этом случае оба прибора измеряют глюкозу в интерстициальной жидкости. Датчик ФМГ и сенсор НМГ были установлены в одинаковых зонах тела на задней поверхности плеча. Сравнение ФМГ с НМГ выполнено по тем же показателям, что и с глюкометром. Сравнение данных ФМГ и НМГ проводилось в течение 7 суток. Всего было подобрано 740 соответствующих пар значений. Средняя гликемия по данным НМГ была  $5,8 \pm 2,2$  ммоль/л, при ФМГ –  $5,1 \pm 1,9$  ммоль/л, что различалось статистически ( $p < 0,001$ ), но клинически такое различие не значимо.

САП ФМГ по сравнению с НМГ составила  $1,3 \pm 1,0$  ммоль/л, что не отличалось от САП для пары ФМГ и глюкометр –  $1,2 \pm 0,9$  ммоль/л ( $p = 0,09$ ). САВОП при сравнении ФМГ и НМГ была больше, чем при сравнении с глюкометром:  $24,4 \pm 23,0\%$  при сравнении с НМГ и  $18,8 \pm 13,5\%$  при сравнении с глюкометром соответственно ( $p < 0,001$ ).

Вследствие воспалительной реакции организма на сенсор сразу после его установки могут искажаться показания и НМГ, и ФМГ [9, 10]. У пациентки было установлено последовательно два сенсора НМГ. При этом датчик ФМГ был установлен на 5-е сутки работы первого сенсора НМГ. Затем был установлен второй сенсор НМГ, 1-е сутки работы которого совпали с 4-м днем работы датчика ФМГ. Следовательно, 1-е сутки

**Таблица 3.** Средняя абсолютная погрешность и средняя абсолютная величина относительной погрешности по данным флэш-мониторирования глюкозы и непрерывного мониторинга глюкозы в разные дни мониторинга

День ФМГ	День НМГ	Количество измерений	Среднесуточная гликемия, ммоль/л			САП ФМГ от НМГ, ммоль/л	САВОП ФМГ от НМГ, %
			по данным НМГ	по данным ФМГ	Значение <i>p</i>		
1	5 <sup>†</sup>	118	7,8±3,0	5,5±3,0	< 0,001**	2,3±0,8	33,6±11,7
2	6 <sup>†</sup>	115	6,0±1,5	4,3±1,6	< 0,001**	1,7±0,7	29,5±12,3
3	7 <sup>†</sup>	9	8,0±0,7	6,1±0,9	< 0,001**	2,0±0,2	25,1±4,9
4	1 <sup>‡</sup>	126	5,2±2,5	4,6±1,9	0,03**	1,6±1,0	40,6±41,7
5	2 <sup>‡</sup>	148	5,2±1,9	5,0±1,9	0,37	0,7±0,5	12,8±8,0
6	3 <sup>‡</sup>	129	5,6±1,5	5,2±1,6	0,04**	0,6±0,8	11,5±13,3
7	4 <sup>‡</sup>	95	5,3±1,2	4,3±1,4	< 0,001**	1,0±0,5	20,8±9,9
Значение <i>p</i>			< 0,001*	< 0,001*		< 0,001*	< 0,001*

САВОП – средняя абсолютная величина относительной погрешности, САП – средняя абсолютная погрешность, НМГ – непрерывное мониторирование глюкозы, ФМГ – флэш-мониторирование глюкозы

Данные представлены как средние арифметические значения и стандартные отклонения (M±SD)

\* Статистически значимые различия на основании критерия Краскела – Уоллиса

\*\* Статистически значимые различия на основании сравнения двух независимых выборок; статистическая значимость при *p* < 0,05

<sup>†</sup> Дни работы первого сенсора НМГ

<sup>‡</sup> Дни работы второго сенсора НМГ

работы датчика и сенсора не совпадали. Наиболее высокая САВОП отмечалась в первые дни установки датчика ФМГ и сенсора НМГ: 33,6±14,7% для 1-х суток датчика ФМГ и 40,6±41,8% для 1-х суток установки сенсора НМГ, различия между этими днями статистически не значимы (*p*=0,08). Таким образом, точность измерения страдает в первые сутки установки датчика ФМГ и сенсора НМГ в равной мере. Со 2-х по 4-е сутки одновременного мониторинга ФМГ и НМГ САВОП составляла 14,4±11,2%. Данные по дням исследования представлены в табл. 3. Из нее видно, что среднесуточная гликемия по данным ФМГ во все дни исследования, кроме 5-го, была ниже, чем при НМГ.

**Таблица 4.** Сравнение времени нахождения в различных диапазонах по данным флэш-мониторирования глюкозы и непрерывного мониторинга глюкозы

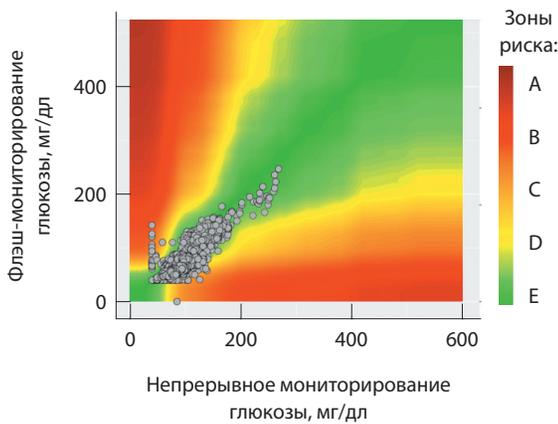
Показатель	Время нахождения в диапазоне, %		
	целевой	выше целевого	ниже целевого
ФМГ	63,3	7,3	29,4
НМГ	77,6	13,7	8,8
Значение <i>p</i>	< 0,001	< 0,001	< 0,001

НМГ – непрерывное мониторирование глюкозы, ФМГ – флэш-мониторирование глюкозы

Между ФМГ и НМГ выявлена высокая статистически значимая корреляция (коэффициент корреляции Пирсона 0,837, *p*<0,001), которая была несколько ниже, чем при сравнении ФМГ и глюкометра (коэффициент корреляции Пирсона для ФМГ и глюкометра – 0,891).

Была проведена оценка клинической значимости ошибки ФМГ по отношению к НМГ, используя сетку Кларка. В зону А и В попали 563 значения (76,1%), в зону С 166 значений (22,4%), в зону D 11 значений (1,5%) в зону Е не попало ни одно значение (рис. 2).

При оценке данных НМГ важный показатель – время нахождения в целевом диапазоне гликемии, ниже или выше диапазона [7]. По данным ФМГ за 14 дней мониторинга время нахождения в целевом диапазоне составило 53%, ниже целевого диапазона 35%, выше целевого диапазона 12%, расчетный ожидаемый уровень HbA1c – 4,7%. Определенный лабораторным методом HbA1c через 8 недель был несколько выше и составил 5,2%. Было проведено сравнение времени нахождения в целевом диапазоне и вне его за период одновременного мониторинга НМГ и ФМГ (табл. 4). По данным НМГ пациентка более 77,6% времени находилась в целевом диапазоне, что соответствует рекомендациям по лечению беременных



**Рис. 2.** Соответствие данных флэш-мониторирования глюкозы показаниям непрерывного мониторинга глюкозы

с сахарным диабетом [7]. По данным ФМГ время нахождения в диапазоне ниже целевого значительно превышало рекомендуемые не более 4% и составляло 29,4%. Различия между методами по нахождению в целевом, выше или ниже целевого диапазона были статистически значимыми ( $p < 0,001$ ). При ФМГ было зафиксировано 24 эпизода гипогликемии, при НМГ – 8, то есть время в диапазоне ниже целевого уровня при ФМГ было больше не только за счет длительности эпизодов гипогликемии, но и за счет их количества.

## Обсуждение

ФМГ – недостаточно изученный у беременных метод контроля сахарного диабета. С одной стороны, он позволяет безболезненно увеличить количество исследований уровня глюкозы, а с другой стороны, благодаря сохранению данных в памяти прибора, позволяет получить полную информацию об уровне гликемии и между сканированиями, например, в ночное время. В среднем пациенты с сахарным диабетом, использующие ФМГ, сканируют показания датчика 14–15 раз в сутки [10, 11]. Во время беременности рекомендуется увеличивать частоту самоконтроля гликемии при помощи глюкометра минимум до 7 раз в сутки, но в реальной клинической практики беременные гораздо чаще проверяют уровень гликемии [2, 3]. Так, в нашем исследовании беременная пациентка с СД1 исследовала гликемию при помощи глюкометра  $15,1 \pm 5,5$  раза в сутки, но частота сканирования глюкозы при ФМГ оказалась еще выше –  $32,0 \pm 12,9$  раза в сутки ( $p < 0,001$ ), что свидетельствует о большей потребности контроля уровня гликемии, чем могут себе позволить пациентки при использовании глюкометра. Т.С. Dunn и соавт. показали, что чем чаще контролируется гликемия с помощью ФМГ, тем ниже уровень

HbA1c и тем меньше эпизодов гипогликемии [11]. Необходимо продолжить исследования для определения оптимальной частоты сканирования, обеспечивающей наилучшую компенсацию сахарного диабета во время беременности.

Измерение уровня глюкозы в интерстициальной жидкости закономерно отличается от актуального уровня гликемии. Однако системы НМГ постоянно совершенствуются и в последнее время достигли высокой степени соответствия текущему уровню гликемии, хотя основная причина таких расхождений (кровь/интерстиций) все еще не преодолена. В исследованиях ФМГ у пациентов с СД1 и СД2, в том числе беременных, при сравнении с глюкометром или лабораторными методами контроля гликемии САВОП оказалась 11–13% [11–15]. В исследовании В. Вопога и соавт. выявлена высокая межиндивидуальная вариабельность результатов, САВОП у разных больных составляла от 13,7 до 34,8% [16]. Причина таких отличий в настоящее время не ясна. Несмотря на то что некоторые исследователи отмечают отсутствие различий в погрешности ФМГ в разные дни использования сенсора, у нашей пациентки точность показаний ФМГ и НМГ была ниже в первые сутки установки датчика или сенсора [17]. Именно поэтому в первые сутки непрерывного мониторинга необходим более частый контроль гликемии при помощи глюкометра – это позволит выявить индивидуальную реакцию на установку сенсора, которая может исказить результаты.

При анализе данных ФМГ с использованием сетки ошибки Кларка многие исследователи показали: почти 100% измерений попадают в зоны А и В, что свидетельствует о безопасности метода в случае принятия решения о лечении на основании показаний ФМГ [12, 15, 17]. В нашем исследовании в качестве референсного метода использовались в одном случае показания глюкометра, а в другом НМГ, что могло повлиять на результат. При сравнении с глюкометром 82% результатов попадали в зоны А и В сетки ошибки Кларка, в зону D попали измерения, проведенные в первый день установки датчика, когда выявлялась наибольшая погрешность. При сравнении ФМГ с НМГ меньшее количество измерений оказалось в зоне А и В, что в целом соотносится с данными других авторов [14].

В нашем исследовании получена высокая корреляция показаний ФМГ с глюкометром, что подтверждается и в других работах [12, 18, 19]. Мы оценивали корреляцию данных ФМГ не только с глюкометром, но и с НМГ. Между ФМГ и НМГ выявлена высокая корреляция (коэффициент



корреляции Пирсона 0,837), но она несколько ниже, чем при сравнении данных ФМГ или НМГ с глюкометром (коэффициент корреляции Пирсона 0,889 для ФМГ и глюкометра, и 0,91 для НМГ и глюкометра).

САП была наименьшей в зоне гипогликемии и наибольшей в зоне гипергликемии. САВОП была статистически значимо ниже в зоне гипергликемии ( $p=0,035$ ), что выявила и А.Ф. Ólafsdóttir и соавт. [13]. Уменьшение погрешности в зоне гипергликемии имеет важное клиническое значение, так как снижает вероятность ошибки при коррекции лечения на основании данных ФМГ.

При сравнении с НМГ установлено, что ФМГ выявляет большее количество эпизодов гипогликемий. Вместе с тем нужно заметить, что они не всегда подтверждаются показаниями глюкометра. Отсутствие тревожного сигнала в системе ФМГ при снижении гликемии ниже нормы не позволяет реально оценить частоту несоответствия гипогликемии по данным ФМГ показаниям глюкометра. Кроме того, отметим, что наше исследование проводилось в первом триместре беременности (9 недель), когда обычно наблюдается самая высокая частота гипогликемий за всю беременность, при этом клинические проявления часто отсутствуют [2]. И другие исследователи отмечают высокую частоту гипогликемии в этот период беременности, как и сложности с достижением целевого времени нахождения в диапазоне гипогликемии <4% [15]. Ранее в исследованиях также было показано, что при ФМГ выявляется большее количество гипогликемий и использование его в качестве основного метода контроля снижает частоту гипогликемии более значимо, чем при применении НМГ [20, 21].

Таким образом, в настоящее время нельзя отдать явное предпочтение ни одному из используемых методов контроля глюкозы. Сохраняющаяся необходимость использования глюкометра на фоне НМГ любым устройством связана со все еще недостаточной надежностью устройств НМГ по сравнению с глюкометром и необходимостью калибровки некоторых из них. Оценка показателей ФМГ необходима для углубленного анализа эффективности лечения диабета, с тем чтобы разработать оптимальный для больного режим лечения.

## Дополнительная информация

### Конфликт интересов

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

### Участие авторов

А.В. Древалъ – редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; Т.П. Шестакова – концепция и дизайн

Ретроспективная оценка показателей НМГ дает дополнительную информацию, так как пациент, не видя результаты мониторинга, принимает привычные для него решения по лечению диабета, и анализ данных врачом позволяет выявить недостатки такого лечения. Однако одновременное использование этих приборов значительно повышает стоимость лечения. Дальнейшие исследования позволят определить место каждого из методов мониторинга гликемии в лечении пациентов с сахарным диабетом, особенно женщин во время беременности.

В заключение отметим: наше исследование имеет ограничение, так как анализировались данные одной беременной пациентки. При этом проведено сравнение трех методов контроля гликемии, каждый из которых имеет определенные преимущества. Представляется целесообразным продолжить исследование клинической приемлемости использования ФМГ у беременных, определение оптимального режима применения ФМГ в лечении этого контингента пациенток, а также разработку алгоритма коррекции терапии, основываясь на данных ФМГ.

## Выводы

- Данные ФМГ имеют высокую корреляцию с данными глюкометра. Наименьшая погрешность ФМГ по сравнению с глюкометром наблюдалась в середине времени использования датчика, а наибольшая – в первый и последний день его использования. Погрешность ФМГ по сравнению с глюкометром была ниже в диапазонах гипогликемии и гипергликемии по сравнению с целевым диапазоном.
- Корреляция данных ФМГ с НМГ была несколько ниже, чем с глюкометром. По данным ФМГ выявлялось больше эпизодов гипогликемии и время нахождения в диапазоне ниже целевого было больше, чем при НМГ.
- Сегодня ФМГ не может полностью заменить другие методы контроля гликемии. Необходимы дальнейшие исследования для определения места ФМГ в индивидуальной схеме подбора терапии у беременных с сахарным диабетом. ☺

исследования, статистическая обработка данных, анализ полученных данных, написание текста; А.А. Манукян – сбор и обработка данных, написание текста; О.Г. Брежнева – сбор и обработка данных.

### Благодарность

Авторы выражают благодарность А.А. Глазкову за консультацию и техническую поддержку при статистической обработке данных.



## Литература / References

- Kristensen K, Ögge LE, Sengpiel V, Kjölhede K, Dotevall A, Elfvin A, Knop FK, Wiberg N, Katsarou A, Shaat N, Kristensen L, Berntorp K. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes: an observational cohort study of 186 pregnancies. *Diabetologia*. 2019;62(7):1143–53. doi: 10.1007/s00125-019-4850-0.
- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, ред. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й вып. (дополн.). Сахарный диабет. 2019;22(51). doi: 10.14341/DM22151. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, editors. [Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus]. 9<sup>th</sup> ed. (suppl.). *Diabetes Mellitus*. 2019;22(51). Russian. doi: 10.14341/DM22151.]
- Древалъ АВ, Шестакова ТП, Туркай М, Древалъ ОА, Куликов ДА, Медведев ОС. Сравнение результатов самоконтроля и непрерывного мониторинга гликемии у беременных, больных сахарным диабетом. *Альманах клинической медицины*. 2015;(43):66–71. doi: 10.18786/2072-0505-2015-43-66-71. [Dreval' AV, Shestakova TP, Turkay M, Dreval' OA, Kulikov DA, Medvedev OS. [Comparison of the results of blood glucose selfmonitoring and continuous glucose monitoring in pregnant women with previous diabetes mellitus]. *Almanac of Clinical Medicine*. 2015;(43):66–71. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2015-43-66-71.]
- Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, Murphy KE, Amiel SA, Hunt KF, Asztalos E, Barrett JFR, Sanchez JJ, de Leiva A, Hod M, Jovanovic L, Keely E, McManus R, Hutton EK, Meek CL, Stewart ZA, Wysocki T, O'Brien R, Ruedy K, Kollman C, Tomlinson G, Murphy HR; CONCEPTT Collaborative Group. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;390(10110):2347–59. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32400-5.
- Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, Garg S, Heinemann L, Hirsch I, Amiel SA, Beck R, Bosi E, Buckingham B, Cobelli C, Dassau E, Doyle FJ 3<sup>rd</sup>, Heller S, Hovorka R, Jia W, Jones T, Kordonouri O, Kovatchev B, Kowalski A, Laffel L, Maahs D, Murphy HR, Nørgaard K, Parkin CG, Renard E, Saboo B, Scharf M, Tamborlane WV, Weinzimer SA, Phillip M. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. 2017;40(12):1631–40. doi: 10.2337/dc17-1600.
- Древалъ АВ, ред. Помповая инсулинотерапия и непрерывное мониторирование гликемии. Клиническая практика и перспективы. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 336 с. [Dreval AV, editor. [Pump-based insulin therapy and continuous monitoring of glycemia (clinical practice and prospects). Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 336 p. Russian.]
- Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, Bosi E, Buckingham BA, Cefalu WT, Close KL, Cobelli C, Dassau E, DeVries JH, Donaghue KC, Dovc K, Doyle FJ 3<sup>rd</sup>, Garg S, Grunberger G, Heller S, Heinemann L, Hirsch IB, Hovorka R, Jia W, Kordonouri O, Kovatchev B, Kowalski A, Laffel L, Levine B, Mayorov A, Mathieu C, Murphy HR, Nimri R, Nørgaard K, Parkin CG, Renard E, Rodbard D, Saboo B, Schatz D, Stoner K, Urakami T, Weinzimer SA, Phillip M. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: Recommendations from the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1593–603. doi: 10.2337/dci19-0028.
- Clarke WL, Cox D, Gonder-Frederick LA, Carter W, Pohl SL. Evaluating clinical accuracy of systems for self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care*. 1987;10(5):622–8. doi: 10.2337/diacare.10.5.622.
- Koh A, Nichols SP, Schoenfish MH. Glucose sensor membranes for mitigating the foreign body response. *J Diabetes Sci Technol*. 2011;5(5):1052–9. doi: 10.1177/193229681100500505.
- Ajjan RA, Cummings MH, Jennings P, Leelathana L, Rayman G, Wilmot EG. Accuracy of flash glucose monitoring and continuous glucose monitoring technologies: Implications for clinical practice. *Diab Vasc Dis Res*. 2018;15(3):175–84. doi: 10.1177/1479164118756240.
- Dunn TC, Xu Y, Hayter G, Ajjan RA. Real-world flash glucose monitoring patterns and associations between self-monitoring frequency and glycaemic measures: A European analysis of over 60 million glucose tests. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;137:37–46. doi: 10.1016/j.diabres.2017.12.015.
- Scott EM, Bilous RW, Kautzky-Willer A. Accuracy, user acceptability, and safety evaluation for the FreeStyle Libre flash glucose monitoring system when used by pregnant women with diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2018;20(3):180–8. doi: 10.1089/dia.2017.0386.
- Ólafsdóttir AF, Attvall S, Sandgren U, Dahlqvist S, Pivodic A, Skrtic S, Theodorsson E, Lind M. A clinical trial of the accuracy and treatment experience of the flash glucose monitor FreeStyle Libre in adults with Type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2017;19(3):164–72. doi: 10.1089/dia.2016.0392.
- Bailey T, Bode BN, Christiansen M, Klaff L, Shridhara A. The performance and usability of a factory-calibrated flash glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther*. 2015;17(1):787–94.
- Murphy HR. Continuous glucose monitoring targets in type 1 diabetes pregnancy: every 5% time in range matters. *Diabetologia*. 2019;62(7):1123–8. doi: 10.1007/s00125-019-4904-3.
- Bonora B, Maran A, Ciciliot S, Avogaro A, Fadini GP. Head-to-head comparison between flash and continuous glucose monitoring systems in outpatients with type 1 diabetes. *J Endocrinol Invest*. 2016;39(12):1391–9. doi: 10.1007/s40618-016-0495-8.
- Forlenza GP, Kushner T, Messer LH, Wadwa RP, Sankaranarayanan S. Factory-Calibrated Continuous Glucose Monitoring: How and Why It Works, and the Dangers of Reuse Beyond Approved Duration of Wear. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21(4):222–9. doi: 10.1089/dia.2018.0401.
- Liebl A, Henrichs HR, Heinemann L, Freckmann G, Biermann E, Thomas A; Continuous Glucose Monitoring Working Group of the Working Group Diabetes Technology of the German Diabetes Association. Continuous glucose monitoring: evidence and consensus statement for clinical use. *J Diabetes Sci Technol*. 2013;7(2):500–19. doi: 10.1177/193229681300700227.
- Gatti M. Feasibility of FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System in pregnant woman affected by type 1 diabetes. *Acta Diabetol*. 2019;56(4):481–3. doi: 10.1007/s00592-018-1252-6.
- Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388(10057):2254–63. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31535-5.
- Fokkert MJ, van Dijk PR, Edens MA, Abbes S, de Jong D, Slingerland RJ, Bilo HJ. Performance of the FreeStyle Libre Flash glucose monitoring system in patients with type 1 and 2 diabetes mellitus. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017;5(1):e000320. doi: 10.1136/bmjdr-2016-000320.



# The individualized statistical analysis of the continuous glucose monitoring data

A.V. Dreval<sup>1</sup> • T.P. Shestakova<sup>1</sup> • A.A. Manukyan<sup>1</sup> • O.G. Brezhneva<sup>1</sup>

**Background:** Continuous glucose monitoring (CGM) has shown its benefits in pregnant women with diabetes. Flash glucose monitoring (FGM), as one of the CGM types, has not been well assessed in this patient group. The interpretation of a big volume of information on glycaemia obtained with various CGM devices is possible with statistical analysis according to the algorithms proposed by manufacturers. While these algorithms cannot be comprehensive, evaluation of alternative approaches to the CGM data statistical analysis and comparison of the results obtained with different devices seem reasonable. No unified algorithm for modification of antidiabetic treatment according to the CGM results has been yet developed. This study was performed in a pregnant patient with type 1 diabetes mellitus (T1DM) to demonstrate the methods to individualized analysis of the data from various devices (CGM, FGM, glucometer) that could be used in routine clinical practice.

**Aim:** To evaluate the individual advantages and disadvantages of the simultaneous use of FGM, CGM and SMBG in a pregnant woman with type 1 diabetes.

**Materials and methods:** This was an observational case study with a retrospective assessment of the patient's data obtained with FGM, CGM and a glucometer in a 31-year female patient with T1DM of 6-year duration and 9 weeks of gestation, who had been on pump insulin therapy for one year and had an HbA1c level of 5.4%. During the study the patient continued her pump therapy and performed blood glucose self-monitoring (BGM) and simultaneously used FGM and CGM. The following FGM data were compared with CGM and glucometer results: measurement numbers, time in range, mean daily glucose, mean absolute difference (MAD), and mean absolute relative difference (MARD).

**Results:** The FGM-derived mean daily glucose was lower than that measured with the glucometer:  $5.1 \pm 1.9$  mmol/L vs  $6.4 \pm 2.2$  mmol/L ( $p < 0.001$ ). The number of measurements with FGM was  $32.0 \pm 12.9$  times daily and with a glucometer  $15.1 \pm 5.5$  times daily ( $p < 0.001$ ). MAD values were minimal in the hypoglycemic range ( $0.5 \pm 0.3$  mmol/L) and maximal in the

hyperglycemic range ( $1.6 \pm 1.2$  mmol/L,  $p < 0.001$ ). The MARD values were significantly smaller in the hyperglycemic than in the normoglycemic ( $16.6 \pm 12.6\%$  vs  $21.3 \pm 14.0\%$ ,  $p = 0.035$ ). The highest MAD and MARD were observed on the Day 1 of the sensor installation. The comparison of FGM and the glucometer readings with the Clarke consensus error grid showed that 82% of the FGM readings were in zone A or B. The FGM accuracy was higher from Day 2 to Day 9 (72.5% of the FGM readings in zone A). MAD between FGM and CGM readings was not different from that between FGM and the glucometer:  $1.3 \pm 1.0$  mmol/L and  $1.2 \pm 0.9$  mmol/L, respectively ( $p = 0.09$ ). MARD for the FGM and CGM comparison was higher than that for FGM and glucometer comparison:  $24.4 \pm 23.0\%$  and  $18.8 \pm 13.5\%$ , respectively ( $p < 0.001$ ). The Pearson's correlation coefficient FGM and CGM seemed lower than that between FGM and the glucometer (0.837 and 0.889, respectively). FGM has identified more hypoglycemic events compared to CGM: time below range was 29.4% and 8.8%, respectively,  $p < 0.001$ .

**Conclusion:** The FGM readings highly correlate with the glucometer. The FGM difference with the glucometer was lower in the hypo- and hyperglycemic ranges. FGM shows higher values for time below range than CGM. It is necessary to continue the study of the clinical acceptability of FGM in pregnant women and determination of its optimal regimen for the treatment of this patient category, as well as to develop an algorithm for treatment modification based on the results of FGM.

**Key words:** diabetes mellitus, pregnancy, flash glucose monitoring, continuous glucose monitoring, blood glucose self-monitoring

**For citation:** Dreval AV, Shestakova TP, Manukyan AA, Brezhneva OG. Individualized statistical analysis of the data of continuous glucose monitoring. Almanac of Clinical Medicine. 2020;48 (7):459–68. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-068.

Received 16 July 2020; revised 21 December 2020; accepted 23 December 2020; published online 29 December 2020

**Aleksandr V. Dreval**<sup>1</sup> – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Endocrinology, Postgraduate Training Faculty<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3135-9003>

**Tatyana P. Shestakova** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Endocrinology, Postgraduate Training Faculty<sup>1</sup>

✉ 61/2–9 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 631 73 76.  
E-mail: t240169@yandex.ru

**Artem A. Manukyan** – Endocrinologist, Postgraduate Student, Chair of Endocrinology, Postgraduate Training Faculty<sup>1</sup>

**Olga G. Brezhneva** – Resident Doctor, Chair of Endocrinology, Postgraduate Training Faculty<sup>1</sup>

## Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

## Authors' contributions

A.V. Dreval, text editing, approval of the final version of the manuscript; T.P. Shestakova, the study concept and design, statistical analysis, interpretation of the results, text writing; A.A. Manukyan, data collection and management, text writing; O.G. Brezhneva, data collection and management. All the authors have contributed equally to the preparation of the paper, have read and approved its final version before submission.

## Acknowledgements

The authors acknowledge A.A. Glazkov for his technical advice for the statistical analysis.

<sup>1</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



Оригинальная статья

# Вариабельность глюкозы у беременных с впервые выявленной гипергликемией

Плеханова М.А.<sup>1</sup> • Бурумкулова Ф.Ф.<sup>1</sup> • Петрухин В.А.<sup>1</sup> • Будыкина Т.С.<sup>1</sup> • Панов А.Е.<sup>1</sup>

**Актуальность.** Применение метода высокоэффективного параллельного секвенирования (NGS) позволяет выявлять различные подтипы MODY-диабета (англ. maturity onset diabetes of the young – диабет зрелого типа у молодых), в том числе во время беременности. Вследствие высокой стоимости и длительности проведения NGS используют различные диагностические маркеры мутации в гене гексокиназы (*GCK*)/*MODY2*, что помогает в направлении на молекулярно-генетическое исследование. Нередко гипергликемию, обусловленную *MODY2*, диагностируют впервые во время беременности, поэтому выделяют факторы, которые характерны для данной мутации именно у беременных.

**Цель** – оценить вариабельность глюкозы у беременных с впервые выявленной в ранние сроки гипергликемией и определить пороговое значение коэффициента ее вариабельности для беременных с мутацией в гене *GCK/MODY2*.

**Материал и методы.** В обсервационное одноцентровое исследование включена 41 беременная с впервые выявленной ранней гипергликемией, не соответствующей критериям манифестного сахарного диабета. Всем беременным проведено

молекулярно-генетическое исследование. Ретроспективно по его результатам беременные поделены на 2 группы: ранний гестационный сахарный диабет (ГСД) (мутации исключены) и гипергликемия, обусловленная мутацией в гене *GCK/MODY2*. Проводился сравнительный анализ показателей вариабельности гликемии в группах ГСД и *MODY2*. Оценивали также чувствительность и специфичность порогового значения для коэффициента вариабельности как диагностического маркера *MODY2*.

**Результаты.** Беременные с ГСД и *MODY2* статистически различались по возрасту, индексу массы тела (ИМТ) – у беременных с ГСД данные критерии были выше ( $p < 0,05$ ). Выявлены статистические различия по уровню глюкозы венозной плазмы натощак, гликированному гемоглобину (данные показатели выше у беременных с *MODY2*,  $p < 0,05$ ). У пациенток с мутацией в гене *GCK* по сравнению с ГСД гипергликемия была диагностирована раньше и инсулинотерапия начата с более ранних сроков беременности ( $p < 0,05$ ). Оценка диагностической точности коэффициента вариабельности с применением ROC-анализа показала, что при пороговом значении коэффициента вариабельности CV 20,8 площадь под кривой составляет 0,742 (95% доверительный интервал

0,597–0,888;  $p < 0,005$ ), при этом чувствительность равна 65%, а специфичность 65,4%.

**Заключение.** Полученные чувствительность 65% и специфичность 65,4% для коэффициента вариабельности 20,8 не позволяют использовать его как самостоятельный критерий отбора для подтверждения *MODY2*. Однако его сочетание с критериями А.А. Chakera (ИМТ  $< 25$  кг/м<sup>2</sup> и глюкоза натощак  $\geq 5,5$  ммоль/л – чувствительность 68%, специфичность 96%) позволяет уточнить категорию беременных с впервые выявленной ранней гипергликемией, которым нужно рекомендовать поиск мутации именно в гене *GCK*.

**Ключевые слова:** гестационный сахарный диабет, *MODY2*, вариабельность гликемии

**Для цитирования:** Плеханова МА, Бурумкулова ФФ, Петрухин ВА, Будыкина ТС, Панов АЕ. Вариабельность глюкозы у беременных с впервые выявленной гипергликемией. Альманах клинической медицины. 2020;48(7):469–75. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-069.

Поступила 12.11.2020; доработана 24.12.2020; принята к публикации 25.12.2020; опубликована онлайн 29.12.2020

Начиная с 60-х гг. прошлого века было предложено около 30 различных критериев, характеризующих вариабельность гликемии. Для вычисления этих критериев используются данные самоконтроля гликемии, а также результаты непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ). Традиционной мерой вариабельности гликемии

служит стандартное отклонение (англ. standard deviation, SD), характеризующее степень разброса (дисперсии) значений гликемии, и коэффициент вариации (англ. coefficient of variation, CV), показывающий, какой процент от среднего значения гликемии составляет SD. Еще один часто используемый показатель – средняя амплитуда колебаний гликемии (англ. mean amplitude of



**Плеханова Маргарита**

**Александровна** – врач-эндокринолог поликлинического отделения; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5322-1021>  
✉ 101000, г. Москва, ул. Покровка, 22а, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 624 88 08. E-mail: [margarita\\_kr@list.ru](mailto:margarita_kr@list.ru)

**Бурмукулова Фатима**

**Фархадовна** – д-р мед. наук, в.ед. науч. сотр.; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9943-0964>. E-mail: [fatima-burumkulova@yandex.ru](mailto:fatima-burumkulova@yandex.ru)

**Петрухин Василий**

**Алексеевич** – д-р мед. наук, профессор, директор; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0460-3047>. E-mail: [petruhin271058@mail.ru](mailto:petruhin271058@mail.ru)

**Будыкина Татьяна**

**Сергеевна** – д-р мед. наук, руководитель клиничко-диагностической лаборатории; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9873-2354>. E-mail: [budyt@mail.ru](mailto:budyt@mail.ru)

**Панов Антон**

**Евгеньевич** – науч. сотр.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9362-0852>. E-mail: [drpanov82@gmail.com](mailto:drpanov82@gmail.com)

glycemic excursions, MAGE). Он обычно используется для анализа данных НМГ, в то время как SD и CV – для анализа результатов самоконтроля [1]. Преимущество перечисленных методов заключается в простоте вычислений и отсутствии специальных требований к частоте и длительности контроля гликемии.

В феврале 2019 г. на Конгрессе по передовым технологиям и лечению диабета (Advanced Technologies and Treatments for Diabetes) были определены и представлены рекомендации по времени в диапазоне (англ. time in range, TIR), в том числе и для беременных с СД, использующих НМГ. В опубликованном отчете в качестве нормогликемии предложен диапазон 3,5–7,8 ммоль/л для беременных с сахарным диабетом (СД) 1-го типа, СД 2-го типа и гестационным СД (ГСД), у беременных с СД2 и ГСД показатель TIR определен выше. Отмечено, что требуется больше исследований для определения клинических целей у беременных с ГСД и СД2 [2]. Диапазон гликемии 3,5–7,8 ммоль/л в качестве нормогликемии был также использован в рандомизированном клиническом исследовании, где у беременных с СД1, СД2 для самоконтроля применялось НМГ и измерение гликемии стандартным методом. По данным исследования CONCEPTT, увеличение TIR на 5–7% во II и III триместрах снижает риск рождения крупного ребенка, дистоции плечиков плода, неонатальной гипогликемии и перевода детей в реанимацию [3].

Однако существуют и другие формы СД, которые зачастую впервые выявляют во время беременности и ошибочно классифицируют как ГСД или СД1, СД2 [4]. К ним относятся моногенные формы СД. Наиболее распространены среди них различные подтипы MODY-диабета (англ. maturity onset diabetes of the young – диабет зрелого типа у молодых): MODY1, MODY2, MODY3 [5–9]. Для данной когорты не определены цели по TIR, в том числе и при беременности. Для MODY2 характерна гипергликемия натощак 5,5–8,0 ммоль/л, которая присутствует с рождения и у женщин может быть впервые обнаружена во время обычного скрининга на ГСД в ранние сроки [4, 10]. Считается что порог глюкозы для выработки инсулина при мутации в гене GSK на 1,0–2,5 ммоль/л выше, чем у здоровых людей [11]. Применение метода высокоэффективного параллельного секвенирования (NGS) позволяет выявлять различные подтипы MODY. В диагностике MODY у пациентов с ГСД аналогичный метод использован в 2017 г. [12]. Применяют различные диагностические маркеры, позволяющие

предположить MODY2, например, оценку уровня глюкозы натощак на ранних сроках, определение гликированного гемоглобина и индекса массы тела (ИМТ) с последующим подтверждением мутации по результатам молекулярно-генетического исследования (МГИ) [4, 10].

Цель – оценить вариабельность глюкозы у беременных с впервые выявленной в ранние сроки гипергликемией и определить пороговое значение коэффициента ее вариабельности для беременных с мутацией в гене гексокиназы (GCK)/MODY2.

## Материал и методы

Проведено наблюдательное одноцентровое ретроспективное исследование, в которое были включены беременные с ранним ГСД (диагностирован согласно российскому национальному консенсусу «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» (N15-4/10/2-9478, 2012 г.) [13]), давшие добровольное согласие на участие в исследовании.

Для анализа и интерпретации данных использовались цели, предложенные для оценки TIR: нормогликемия 3,5–7,8 ммоль/л, гипогликемия < 3,5 ммоль/л, гипергликемия > 7,8 ммоль/л. В качестве целевых показателей гликемии для беременных были выставлены следующие значения: < 5,1 ммоль/л натощак и < 7,0 ммоль/л через 1 час после еды. Было проведено определение процента нахождения в нормо-, гипер- и гипогликемии, а также SD, CV гликемии; показатели оценивались как средние значения за весь III триместр. Данные получены из дневников самоконтроля пациенток, на основании измерения гликемии при помощи портативных глюкометров, калиброванных по венозной плазме. Самоконтроль проводился 6 раз в день (перед основными приемами пищи и через 1 час после еды), а также дополнительно при плохом самочувствии, гипогликемии. Гипогликемией считался показатель < 3,9 ммоль/л. Проанализировано 8769 результатов замеров гликемии.

Критерием включения был возраст старше 18 лет, критериями исключения – прегестационный сахарный диабет (СД1, СД2); возраст младше 18 лет; манифестный СД, впервые выявленный во время беременности.

Клиническое обследование пациенток проведено на базе ГБУЗ МО МОНИИАГ.

Работа проводилась в рамках гранта Российского научного фонда (проект № 16-15-10408).

Всем беременным в разные сроки гестации выполнялось МГИ. Молекулярно-генетический

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» (МОНИИАГ); 101000, г. Москва, ул. Покровка, 22а, Российская Федерация



анализ проводился в лаборатории отделения наследственных эндокринопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Авторская панель «сахарный диабет» включала 28 генов: *HNF4A*, *GCK*, *HNF1A*, *PDX1*, *HNF1B*, *NEUROD1*, *KLF11*, *CEL*, *PAX4*, *INS*, *BLK*, *ABCC8*, *KCNJ11*, *AKT2*, *EIF2AK3*, *FOXP3*, *GCG*, *GCGR*, *GLIS3*, *GLUD1*, *INSR*, *PPARG*, *PTF1A*, *RFX6*, *SCHAD*, *SLC16A1*, *WFS1*, *ZFP57* (488 ампликонов). Для молекулярно-генетического анализа у матерей применялся метод NGS. После подтверждения диагноза ГСД пациентки обучались навыкам самоконтроля гликемии с помощью портативного глюкометра. Ведение ГСД осуществлялось согласно российскому национальному консенсусу «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» [13].

Все беременные, включенные в исследование, были одноплодными, в качестве лечения получали инсулинотерапию с различных сроков.

Учитывая длительность проведения МГИ и сложность оценки патогенности полученных нуклеотидных вариантов (результаты МГИ были получены после родов или в конце III триместра перед родами), беременные велись как пациентки с ГСД, а результаты МГИ были оценены ретроспективно. Группу I составила 21 беременная с ГСД (до 24-й недели по уровню глюкозы венозной плазмы (ГВП) натощак (ГВП 5,1–7,0 ммоль/л, MODY исключен) – ранний ГСД. Группа II включала 20 беременных с впервые выявленной во время беременности гипергликемией, обусловленной мутацией в гене *GCK/MODY2*. Повышение уровня ГВП диагностировано до 24-й недели (ГВП 5,1–7,0 ммоль/л). Сочетание ГВП  $\geq 7,0$  ммоль/л и HbA1c  $\geq 6,5$ , которое бы соответствовало критериям манифестного СД, не встречалось.

Данное исследование одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ МО МОНИИАГ

(протокол № 88 от 16.06.2016, протокол № 89 от 30.06.2016). Информированное согласие получено от всех пациенток.

Статистический анализ проводили в программах IBM SPSS STATISTICS V25 (IBM, США). Для количественных переменных рассчитывались средние арифметические значения, медианы и квартили (ME [LQ; UQ]), для качественных переменных – относительные (%) и абсолютные (n) частоты. Сравнение количественных переменных в двух независимых группах проводилось с помощью критерия Манна – Уитни, сравнение качественных переменных – с помощью критерия  $\chi^2$  и точного критерия Фишера (в случае значений ожидаемых частот менее 5). Критический уровень статистической значимости был принят равным 0,05. Для установления диагностической значимости коэффициента вариативности гликемии (CV) проводился Рос-анализ. CV рассчитывался по формуле  $s/x \times 100$ , где  $s$  – стандартное отклонение,  $x$  – средняя гликемия.

## Результаты

Беременные из групп I и II статистически различались по возрасту, ИМТ, сроку беременности, на котором была диагностирована гипергликемия, и сроку начала инсулинотерапии ( $p < 0,05$ ). Данные показатели были выше в группе I (табл. 1).

Выявлены статистически значимые различия групп I и II по уровню ГВП натощак и гликированному гемоглобину; данные показатели были выше в группе II ( $p < 0,05$ ) (см. табл. 1).

Процент нахождения в нормогликемии был статистически значимо выше в группе I по сравнению с группой II ( $p = 0,0001$ ).

Медиана средней гликемии за III триместр, процент гипер- и гипогликемий, CV, SD,

**Таблица 1.** Оценка количественных показателей у пациенток с впервые выявленной гипергликемией

Показатель	ГСД (n=21)	MODY2 (n=20)	Значение p
Возраст, годы	33 [32; 36]	29 [26; 34]	< 0,016
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,8 [24,5; 37,7]	20,3 [19,6; 22,8]	< 0,0001
ГВП натощак, ммоль/л	5,6 [5,4; 5,7]	6,6 [6,1; 7,1]	< 0,0001
Срок верификации гипергликемии, неделя	10 [7; 12]	7 [6; 8]	0,007
Срок начала инсулинотерапии, неделя	18 [12; 24]	8,5 [6; 23,3]	0,04
Гликированный гемоглобин, %	5,2 [5,0; 5,5]	5,6 [5,4; 5,8]	0,014

ГВП – глюкоза венозной плазмы, ГСД – гестационный сахарный диабет, ИМТ – индекс массы тела

Данные представлены как медиана и интерквартильный размах (Me [25%; 75%])

**Таблица 2.** Оценка показателей variability гликемии у пациенток с впервые выявленной гипергликемией

Показатель в III триместре	ГСД (n=21)	MODY2 (n=20)	Значение p
Процент нахождения в нормогликемии	96,7 [94,2; 98,6]	89,53 [76,1; 90,8]	0,0001
Процент нахождения в гипогликемии	0 [0; 1,4]	1,3 [0; 4,3]	0,024
Процент нахождения в гипергликемии	2,3 [0; 4]	11,62 [6,1; 18,0]	0,0001
Медиана гликемии	5,6 [5,2; 5,9]	6,1 [5,7; 6,4]	0,006
SD гликемии	1,0 [0,9; 1,2]	1,46 [1,17; 1,8]	0,001
CV	17,2 [14,9; 22,4]	23,7 [18,1; 29,4]	0,008
Минимальный уровень гликемии, ммоль/л	3,6 [3,2; 4,1]	3,05 [2,2; 4,2]	0,25
Максимальный уровень гликемии, ммоль/л	8,8 [7,8; 9,9]	11 [9,9; 12,3]	0,001

CV (англ. coefficient of variation) – коэффициент вариации, SD (англ. standard deviation) – стандартное отклонение, ГСД – гестационный сахарный диабет

Данные представлены как медиана и интерквартильный размах (Me [25%; 75%])

максимальный уровень гликемии в III триместре в группе II были значимо выше, чем в группе I ( $p < 0,05$ ).

Медианы минимального уровня гликемии в III триместре в группах ГСД и MODY2 статистически значимо не различались ( $p = 0,25$ ) (табл. 2).

Оценка диагностической точности коэффициента variability с применением ROC-анализа показала, что при пороговом значении CV 20,8 площадь под кривой составляет 0,742 (95% доверительный интервал 0,597 – 0,888;

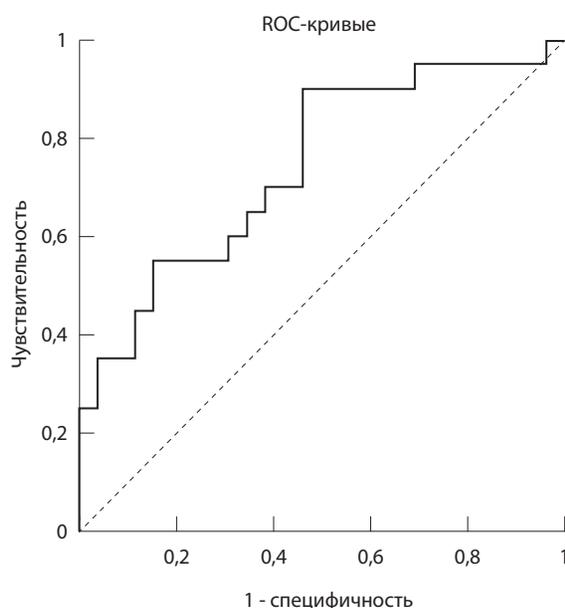
$p < 0,005$ ), при этом чувствительность равна 65%, а специфичность 65,4% (рисунок).

### Обсуждение

На данный момент не существует четких рекомендаций по диагностике MODY во время беременности, поэтому дифференциальный диагноз MODY2 с ГСД должен быть прежде всего основан на клинических характеристиках моногенного диабета. В 2014 г. А.А. Chakera и соавт. были предложены комбинированные критерии проведения МГИ у беременных с ГСД: ИМТ  $< 25 \text{ кг/м}^2$  и глюкоза натощак  $\geq 5,5 \text{ ммоль/л}$  (чувствительность 68%, специфичность 96%) [10]. Различные клинические и лабораторные критерии, а также их комбинации позволяют с большей точностью предположить мутацию в гене *GCK*, что сужает диагностический поиск и не требует проведения дорогостоящего и трудоемкого полигенного секвенирования.

В нашем исследовании беременные с мутацией в гене *GCK* имели более высокий показатель ГВП натощак, гликированного гемоглобина, были статистически значимо моложе по сравнению с группой раннего ГСД. У беременных с MODY2 гипергликемия выявлялась на более ранних сроках гестации, вследствие чего им назначалась инсулинотерапия с более ранних сроков.

Мы провели тщательный анализ дневников самоконтроля беременных с MODY2 и ГСД, и отметили, что беременные с мутацией в гене *GCK* имели больше статистически значимых гипогликемий, чем беременные с ГСД, что совпадает с данными других авторов [14]. В нашем исследовании



ROC-анализ для диагностики MODY 2 (*GCK*) в зависимости от variability гликемии



не было зафиксировано тяжелых гипогликемий (при снижении гликемии < 3,9 ммоль/л все беременные оказывали себе помощь самостоятельно). У беременных с MODY2 гликемия при самоконтроле достигала значений  $\geq 11,1$  ммоль/л, при этом уровень гликированного гемоглобина составлял < 6,5%. Беременные с MODY2 имели статистически значимо более высокий процент нахождения в гипо- и гипергликемии, чем пациентки с ГСД. Медиана гликемии и коэффициент ее вариабельности также были выше у пациенток с мутацией в гене *GCK* по сравнению с ранним ГСД.

В связи с тем что результаты МГИ были получены либо перед родами, либо уже после, все беременные наблюдались и велись с диагнозом ГСД. Соответственно, им были выставлены целевые значения гликемии (< 5,1 ммоль/л натощак и < 7,0 через 1 час после основных приемов еды). Всем пациенткам было рекомендовано в сроки с 6-й по 12-ю неделю после родов проведение перорального глюкозотолерантного теста с целью реклассификации углеводного обмена [13]. Поскольку у пациенток с мутацией в гене *GCK* гипергликемия присутствует с рождения и на протяжении всей жизни, оптимально, чтобы у данной когорты дифференциальный диагноз гипергликемии с выполнением МГИ был проведен еще до беременности. Лечение гипергликемии, обусловленной мутацией в гене *GCK*, не всегда целесообразно и малоэффективно вне беременности [3]. Ведение же беременности и перинатальный исход у пациенток с MODY2 напрямую зависит от генотипа плода.

Мутация в гене *GCK* имеет аутосомно-доминантный тип наследования, вероятность наследования мутации ребенком составляет 50%. Дети, которые наследуют мутацию, имеют такой же повышенный уровень гликемии, как и их матери, при этом гипергликемия не оказывает негативного влияния на вес ребенка, а применение инсулина для лечения мутации *GCK* выделяют как отдельный фактор риска рождения маловесного ребенка [15, 16]. Если плод не несет мутации *GCK*, он будет ощущать высокий уровень материнской глюкозы и увеличивать секрецию инсулина с формированием макросомии [4]. Дети, рожденные от матерей или отцов с MODY2, также должны направляться для подтверждения аналогичной мутации методом Сэнгера при выявлении у них гипергликемии [4]. Подтверждение данной мутации определит тактику ведения при последующих беременностях. В тех случаях, когда инвазивная диагностика (кордоцентез

или амниоцентез) проводится по другим генетическим показаниям (например, подозрение на врожденные пороки или хромосомные аномалии плода), с пациенткой можно обсудить вопрос о поиске аналогичной мутации у эмбриона/плода. В настоящее время становится доступным пренатальный неинвазивный скрининг с выделением из крови матери фетальной ДНК (примерно с 5–10-й недели беременности) [17], и при подтверждении мутации у плода данная беременность ведется с учетом его генотипа [18].

Полученные чувствительность 65% и специфичность 65,4% для коэффициента вариабельности 20,8 не позволяют использовать его как самостоятельный критерий отбора для подтверждения MODY2. Однако его сочетание с критериями A.J. Chakera (ИМТ < 25 кг/м<sup>2</sup> и глюкоза натощак  $\geq 5,5$  ммоль/л; чувствительность 68%, специфичность 96%) [10] позволяет уточнить категорию беременных с впервые выявленной ранней гипергликемией, которым нужно рекомендовать поиск мутации именно в гене *GCK*.

Гексокиназа представляет собой ключевой регуляторный фермент в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы и работает как сенсор глюкозы. Прирост глюкозы по результатам перорального глюкозотолерантного теста у пациенток с MODY2 не превышает 4,6 ммоль/л [8], а гликированный гемоглобин редко поднимается выше 7,6% [4], что обусловлено патогенетическими механизмами утилизации глюкозы при данной мутации [8]. Инсулин вырабатывается при более высоких значениях гликемии, чем у здоровых людей, поэтому сдвигается временной ответ секреции инсулина на глюкозу [11]. В настоящее время не определены индивидуальные целевые значения для беременных с MODY2 с учетом генотипа плода и влиянием гипергликемии на формирование макросомии [4].

## Выводы

Коэффициент вариабельности 20,8 (чувствительность 65%, специфичность 65,4), безусловно, не может быть использован как самостоятельный диагностический маркер MODY2 у беременных. Однако молодые беременные с рано выявленной гипергликемией, получающие инсулинотерапию, на фоне которой отмечаются частые гипер- и гипогликемии, с плохой чувствительностью к экзогенному инсулину,  $CV \geq 20,8$  в сочетании с классическими критериями отбора (ИМТ < 25 кг/м<sup>2</sup> и глюкоза натощак  $\geq 5,5$ ), должны быть направлены на подтверждение мутации в гене *GCK* молекулярно-генетическим методом. ©



## Дополнительная информация

### Финансирование

Исследование частично выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект №16-15-10408).

Данная статья является фрагментом диссертационной работы М.А. Плехановой.

### Конфликт интересов

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

### Участие авторов

М.А. Плеханова, Ф.Ф. Бурмукулова – концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, написание текста; В.А. Петрухин,

Т.С. Будыкина, А.Е. Панов – сбор материала, анализ полученных данных. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

### Благодарности

Авторы выражают благодарность сотрудникам отделения наследственных эндокринопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России д-ру мед. наук А.Н. Тюльпакову (зав. отделением) и канд. мед. наук Н.А. Зубковой (ст. науч. сотр. отделения) за проведение молекулярно-генетического исследования.

## Литература / References

1. Siegelar SE, Holleman F, Hoekstra JB, DeVries JH. Glucose variability; does it matter? *Endocr Rev.* 2010;31(2):171–82. doi: 10.1210/er.2009-0021.
2. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, Bosi E, Buckingham BA, Cefalu WT, Close KL, Cobelli C, Dassau E, DeVries JH, Donaghue KC, Dovc K, Doyle FJ 3<sup>rd</sup>, Garg S, Grunberger G, Heller S, Heinemann L, Hirsch IB, Hovorka R, Jia W, Kordonouri O, Kovatchev B, Kowalski A, Laffel L, Levine B, Mayorov A, Mathieu C, Murphy HR, Nimri R, Nørgaard K, Parkin CG, Renard E, Rodbard D, Saboo B, Schatz D, Stoner K, Urakami T, Weinzimer SA, Phillip M. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care.* 2019;42(8):1593–603. doi: 10.2337/dci19-0028.
3. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, Murphy KE, Amiel SA, Hunt KF, Asztalos E, Barrett JFR, Sanchez JJ, de Leiva A, Hod M, Jovanovic L, Keely E, McManus R, Hutton EK, Meek CL, Stewart ZA, Wysocki T, O'Brien R, Ruedy K, Kollman C, Tomlinson G, Murphy HR; CONCEPT Collaborative Group. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPT): a multicentre international randomised controlled trial. *Lancet.* 2017;390(10110):2347–59. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32400-5.
4. Chakera AJ, Steele AM, Gloyn AL, Shepherd MH, Shields B, Ellard S, Hattersley AT. Recognition and Management of Individuals With Hyperglycemia Because of a Heterozygous Glucokinase Mutation. *Diabetes Care.* 2015;38(7):1383–92. doi: 10.2337/dc14-2769.
5. Baz B, Riveline JP, Gautier JF. Endocrinology of pregnancy: Gestational diabetes mellitus: definition, aetiological and clinical aspects. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(2):R43–51. doi: 10.1530/EJE-15-0378.
6. Doddabelavangala Mruthyunjaya M, Chapla A, Hesarghatta Shyamasunder A, Varghese D, Varshney M, Paul J, Inbakumari M, Christina F, Varghese RT, Kuruville KA, V Paul T, Jose R, Regi A, Lionel J, Jeyaseelan L, Mathew J, Thomas N. Comprehensive maturity onset diabetes of the young (MODY) gene screening in pregnant women with diabetes in India. *PLoS One.* 2017;12(1):e0168656. doi: 10.1371/journal.pone.0168656.
7. Okruszko A, Kinalski M, Kuźmicki M, Mirończuk K, Wawrusiewicz-Kurylonek N, Kinalska I, Kretowski A. Mutacje genu glukokinazy w cukrzycy ciężarnych w populacji polskiej. Prognozowanie ryzyka rozwoju cukrzycy po ciąży [Glucokinase gene mutations in gestational diabetes in Polish population. Prediction of diabetes mellitus development after delivery]. *Przegl Lek.* 2007;64(6):401–5. Polish.
8. Ellard S, Beards F, Allen LI, Shepherd M, Ballantyne E, Harvey R, Hattersley AT. A high prevalence of glucokinase mutations in gestational diabetic subjects selected by clinical criteria. *Diabetologia.* 2000;43(2):250–3. doi: 10.1007/s001250050038.
9. Siddiqui S, Waghmare S, Gopi S, Bhargava A, Panda M, Radha V, Mohan V, Dubey S, Jha S. GCK gene screening and association of GCK variants with gestational diabetes in North Indian population. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes.* 2018;11:1179551418806896. doi: 10.1177/1179551418806896.
10. Chakera AJ, Spyer G, Vincent N, Ellard S, Hattersley AT, Dunne FP. The 0.1% of the population with glucokinase monogenic diabetes can be recognized by clinical characteristics in pregnancy: the Atlantic Diabetes in Pregnancy cohort. *Diabetes Care.* 2014;37(5):1230–6. doi: 10.2337/dc13-2248.
11. Stride A, Vaxillaire M, Tuomi T, Barbetti F, Njølstad PR, Hansen T, Costa A, Conget I, Pedersen O, Søvik O, Lorini R, Groop L, Froguel P, Hattersley AT. The genetic abnormality in the beta cell determines the response to an oral glucose load. *Diabetologia.* 2002;45(3):427–35. doi: 10.1007/s00125-001-0770-9.
12. Lun FM, Tsui NB, Chan KC, Leung TY, Lau TK, Charoenkwan P, Chow KC, Lo WY, Wanapirak C, Sanguanersri T, Cantor CR, Chiu RW, Lo YM. Noninvasive prenatal diagnosis of monogenic diseases by digital size selection and relative mutation dosage on DNA in maternal plasma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(50):19920–5. doi: 10.1073/pnas.0810373105.
13. Дедов ИИ, Краснопольский ВИ, Сухих ГТ. Российский национальный консенсус гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение? Сахарный диабет. 2012;15(4):4–10. doi: 10.14341/2072-0351-5531. [Dedov II, Krasnopol'skiy VI, Sukhikh GT. [Russian National Consensus Statement on gestational diabetes: diagnostics, treatment and postnatal care]. *Diabetes mellitus.* 2012;15(4): 4–10. Russian. doi: 10.14341/2072-0351-553.]
14. Nielsen LR, Pedersen-Bjergaard U, Thorsteinsson B, Johansen M, Damm P, Mathiesen ER. Hypoglycemia in pregnant women with type 1 diabetes: predictors and role of metabolic control. *Diabetes Care.* 2008;31(1):9–14. doi: 10.2337/dc07-1066.
15. Colom C, Corcoy R. Maturity onset diabetes of the young and pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010;24(4):605–15. doi: 10.1016/j.beem.2010.05.008.
16. Spyer G, Hattersley AT, Sykes JE, Sturley RH, MacLeod KM. Influence of maternal and fetal glucokinase mutations in gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185(1):240–1. doi: 10.1067/mob.2001.113127.
17. Sénat MV, Affres H, Letourneau A, Coustols-Valat M, Cazaubiel M, Legardeur H, Jacquier JF, Bourcigaux N, Simon E, Rod A, Héron I, Castéra V, Sentilhes L, Bretelle F, Rolland C, Morin M, Deruelle P, De Carne C, Maillot F, Beucher G, Ver-spock E, Desbriere R, Laboureaux S, Mitanchez D, Bouyer J; Groupe de Recherche en Obstétrique et Gynécologie (GROG). Effect of glyburide vs subcutaneous insulin on perinatal complications among women with gestational diabetes: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2018;319(17): 1773–80. doi: 10.1001/jama.2018.4072.
18. Velho G, Hattersley AT, Froguel P. Maternal diabetes alters birth weight in glucokinase-deficient (MODY2) kindred but has no influence on adult weight, height, insulin secretion or insulin sensitivity. *Diabetologia.* 2000;43(8):1060–3. doi: 10.1007/s001250051490.



# Glucose variability in pregnant women with newly diagnosed hyperglycemia

M.A. Plekhanova<sup>1</sup> • F.F. Burumkulova<sup>1</sup> • V.A. Petrukhin<sup>1</sup> • T.S. Budykina<sup>1</sup> • A.E. Panov<sup>1</sup>

**Background:** High-performance parallel next-generation sequencing (NGS) allows for identification of various maturity-onset diabetes of the young (MODY) subtypes also during pregnancy. As this method is expensive and time-consuming, it has proposed to use various predictors for the diagnosis of mutation in the hexokinase (*GCK*)/*MODY2* gene, helping to select the patients for subsequent molecular genetic testing. Hyperglycemia due to *MODY2* is commonly newly diagnosed during pregnancy; therefore, there is a search for factors specific to this mutation in pregnant women.

**Aim:** To evaluate blood glucose variability in pregnant women with newly diagnosed hyperglycemia at early gestation and to determine the threshold value of the glycemic variability coefficient for pregnant women with a mutation in the *GCK/MODY2* gene.

**Materials and methods:** This observational single center study included 41 pregnant women with newly diagnosed early hyperglycemia (not meeting the criteria for manifest diabetes mellitus). Molecular genetic testing was performed in all of them. According to its results, they were retrospectively categorized into two groups: with early gestational diabetes mellitus (GDM, no mutations) and with hyperglycemia related to a mutation in the *GCK/MODY2* gene. A comparative analysis of glycemic variability in the two groups was performed. Sensitivity and specificity of the cut-off value for the coefficient of variability as a diagnostic marker of *MODY2* were also calculated.

**Results:** The pregnant women with GDM had significantly higher age and body mass index (BMI) than those with *MODY2* ( $p < 0.05$ ). There were

significant differences in venous fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin, with these parameters being higher in the pregnant women with *MODY2* ( $p < 0.05$ ). In the patients with a mutation in the *GCK* gene, hyperglycemia was diagnosed earlier and insulin therapy was started earlier during pregnancy than in those with GDM ( $p < 0.05$ ). The ROC analysis of the diagnostic accuracy of the variability coefficient showed that at the threshold CV (coefficient of variation) value of 20.8, the area under the curve was 0.742 (95% confidence intervals 0.597 to 0.888;  $p < 0.005$ ), with the sensitivity of 65% and the specificity of 65.4%.

**Conclusion:** The calculated sensitivity of 65% and specificity of 65.4% for the CV of 20.8 do not allow for its use as an independent selection criterion for subsequent confirmation of *MODY2*. However, its combination with the A.J. Chakera criteria (BMI  $< 25$  kg/m<sup>2</sup> and fasting glucose  $\geq 5.5$  mmol with 68% sensitivity and 96% specificity) allows to clarify the category of pregnant women with newly detected early hyperglycemia, to whom the search for mutations in the *GCK* gene should be recommended.

**Key words:** gestational diabetes mellitus, *MODY2*, glucose variability

**For citation:** Plekhanova MA, Burumkulova FF, Petrukhin VA, Budykina TS, Panov AE. Glucose variability in pregnant women with newly diagnosed hyperglycemia. Almanac of Clinical Medicine. 2020;48(7): 469–75. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-069.

Received 12 November 2020; revised 24 December 2020; accepted 25 December 2020; published online 29 December 2020

## Funding

A part of the study was performed under the grant from the Russian Research Foundation (project No. 16-15-10408).

The paper is a fragment of the thesis by M.A. Plekhanova.

## Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

## Authors' contributions

M.A. Plekhanova and F.F. Burumkulova, the study concept and design, data analysis, text writing; V.A. Petrukhin, T.S. Budykina, and A.E. Panov, data collection and analysis. All the authors have contributed significantly to the preparation of the paper, have read and approved its final version before submission.

## Acknowledgements

The authors would like to acknowledge MD, PhD A.N. Tyulpakov (Head of the Department of Hereditary Endocrinopathies, Research Center for Endocrinology) and MD, PhD N.A. Zubkova (Senior Research Fellow in the same Department) for molecular genetic studies.

**Margarita A. Plekhanova** – MD, Endocrinologist, Outpatient Department<sup>1</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5322-1021>  
✉ 22a Pokrovka ul., Moscow, 101000, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 624 88 08. E-mail: margarita\_kr@list.ru

**Fatima F. Burumkulova** – MD, PhD, Leading Research Fellow<sup>1</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9943-0964>. E-mail: fatima-burumkulova@yandex.ru

**Vasily A. Petrukhin** – MD, PhD, Professor, Director<sup>1</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0460-3047>. E-mail: petruhin271058@mail.ru

**Tatiana S. Budykina** – MD, PhD, Head of Clinical Diagnostic Laboratory<sup>1</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9873-2354>. E-mail: budyt@mail.ru

**Anton E. Panov** – MD, Research Fellow<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9362-0852>. E-mail: drpanov82@gmail.com

<sup>1</sup> Moscow Regional Scientific Research Institute for Obstetrics and Gynecology; 22a Pokrovka ul., Moscow, 101000, Russian Federation



Оригинальная статья

# Анализ удовлетворенности лечением и приверженности терапии пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

Калашникова М.Ф.<sup>1</sup> • Бондарева И.Б.<sup>2</sup> • Лиходей Н.В.<sup>1</sup> • Сыч Ю.П.<sup>1</sup>

**Калашникова Марина Федоровна** – д-р мед. наук, доцент кафедры эндокринологии лечебного факультета; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1282-2576>

✉ 119121, г. Москва, ул. Погодинская, 1/1, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (499) 248 64 77.  
E-mail: [marina\\_kalash@mail.ru](mailto:marina_kalash@mail.ru)

**Бондарева Ирина Борисовна** – д-р мед. наук, д-р биол. наук, профессор кафедры общей и клинической фармакологии; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8436-8931>

**Лиходей Наталья Вячеславовна** – врач-эндокринолог эндокринологического терапевтического отделения № 2 Университетской клинической больницы № 2<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4680-0746>

**Сыч Юлия Петровна** – канд. мед. наук, ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета<sup>1</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7000-0095>

**Актуальность.** Низкая приверженность терапии пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) препятствует эффективному использованию сахароснижающих препаратов и достижению гликемического контроля, снижая качество и прогноз их жизни. Оценка приверженности лечению помогает выявить факторы и барьеры, влияющие на терапию и удовлетворенность лечением, и управлять ими.

**Цель** – оценить приверженность пациентов с СД2 лечению, определить основные барьеры приверженности, изучить удовлетворенность пациентов проводимым лечением.

**Материал и методы.** ФОРСАЙТ-СД2 – все-российское многоцентровое наблюдательное эпидемиологическое исследование с участием 2014 больных СД2. Проведено анкетирование пациентов с использованием «Опросника пациента, участвующего в исследовании ФОРСАЙТ-СД2», «Опросника оценки приверженности лечению», «Опросника удовлетворенности лечением при диабете».

**Результаты.** Средний показатель приверженности лечению по опроснику MMAS составил  $5,86 \pm 1,39$  балла. Основными барьерами приверженности были высокая стоимость лечения, побочные эффекты препаратов, забывчивость при приеме препаратов, сложность терапии или режима приема препаратов. Среднее количество препаратов, применяемых ежедневно, составило 4. Отмечено также отсутствие контакта с врачом, недостаточная информированность о заболевании и его осложнениях. Из числа опрошенных 90% доверяли рекомендациям врача, 7,6% следовали советам родственников или знакомых. На выбор пациентом лекарственного препарата влияли сведения об эффективности препарата, его стоимость и наличие в списке льготного лекарственного обеспечения, удобство приема, информация об отсутствии побочных эффектов. «Полностью удовлетворены» или «скорее удовлетворены» лечением были 78% опрошенных. Около 15% пациентов

оценили качество оказываемой помощи как неудовлетворительное.

**Заключение.** Полученные результаты исследования выявили у большинства пациентов с СД2 среднюю приверженность лечению, а также множественные барьеры приверженности, в том числе коморбидность и необходимость постоянного приема различных лекарственных препаратов. У большинства пациентов зафиксирована высокая удовлетворенность лечением, что может быть как следствием доступности амбулаторных консультаций врача-эндокринолога и стационарного лечения, бесплатного получения сахароснижающих препаратов, так и результатом неэффективной оценки проблем из-за недостаточной информированности пациентов о целях терапии и низкого уровня знаний о своем заболевании. Для изучения факторов, влияющих на степень соблюдения врачебных рекомендаций среди пациентов с СД2, необходимо разработать специализированный для данной категории пациентов универсальный опросник. С его помощью можно будет оценивать прием лекарственных препаратов, а также учитывать другие аспекты комплексного многофакторного лечения, включая выявление и анализ основных барьеров приверженности.

**Ключевые слова:** приверженность лечению, барьеры приверженности, удовлетворенность лечением, сахарный диабет 2-го типа

**Для цитирования:** Калашникова МФ, Бондарева ИБ, Лиходей НВ, Сыч ЮП. Анализ удовлетворенности лечением и приверженности терапии пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Альманах клинической медицины. 2020;48(7):476–86. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-048.

Поступила 29.06.2020; доработана 30.08.2020; принята к публикации 16.09.2020; опубликована онлайн 29.12.2020

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет); 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, Российская Федерация



**О**пределение эффективности и качества оказания пациентам с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) специализированной медицинской помощи должно основываться на результатах комплексного эпидемиологического, психометрического и клинико-экономического анализа, взятых из реальных российских клинических исследований.

В 2014 г. в различных по численности населения городах России было проведено многоцентровое одномоментное поперечное наблюдательное эпидемиологическое исследование по изучению типичной клинической практики оказания медицинской помощи при СД2 (ФОРСАЙТ-СД2). В его ходе определены социально-демографические характеристики пациентов, страдающих СД2, основные эпидемиологические характеристики заболевания, объем проводимых лечебно-диагностических мероприятий в условиях амбулаторно-поликлинической практики. Результаты мониторинга здоровья пациентов с СД2 в рамках фармакоэпидемиологического исследования проводимой сахароснижающей терапии и расчет медико-социальной стоимости по результатам исследования ФОРСАЙТ-СД2 были опубликованы ранее [1, 2]. Настоящая работа посвящена проблеме оценки приверженности лечению среди пациентов с СД2, а также изучению удовлетворенности пациентов оказываемой специализированной медицинской помощью.

Всемирная организация здравоохранения относит невыполнение врачебных рекомендаций пациентами, страдающими хроническими заболеваниями, к глобальным медицинским проблемам, поскольку это приводит к снижению эффективности лечения, увеличению числа госпитализаций и повторных посещений врача, снижению удовлетворенности пациента оказываемой медицинской помощью, а также к необоснованному назначению дополнительных лекарственных препаратов [3]. К тому же несоблюдение пациентами врачебных рекомендаций сопряжено со значительным повышением стоимости лечения, что значимо как для отдельного пациента, так и для всей системы здравоохранения в целом [4].

Наиболее актуальными вопросами в свете вышесказанного становятся методологические аспекты оценки степени приверженности лечению, выявление и анализ основных причин низкой приверженности (так называемых барьеров) и разработка методов, способствующих ее модификации [5, 6].

Отметим: до настоящего времени единый универсальный подход к оценке приверженности не разработан [7]. На практике применяются и прямые, и непрямые методы оценки показателя приверженности лечению (ППЛ), но все они имеют как преимущества, так и недостатки. К прямым методам оценки относятся исследование концентрации лекарств или их метаболитов в биологических жидкостях (в крови, слюне или моче) или определение химических маркеров, содержащихся в лекарственном препарате, однако их применение ограничено из-за высокой стоимости и технических сложностей проведения [8].

Непрямые методы оценки ППЛ включают электронный мониторинг, подсчет принятых/непринятых таблеток, анализ электронных баз данных или дневника пациента и проведение анкетирования с помощью различных опросников [9, 10]. Анализ результатов диагностических шкал, специально разработанных для определения степени приверженности (низкой, средней и высокой), позволяет выяснить нужды и потребности пациентов, обосновать включение психосоциальных методов поддержки пациентов в условиях типичной практики лечения и разработать ориентированные на пациента стандарты оценки эффективности внедряемых инновационных медицинских технологий [11].

Среди общих (неспециализированных) опросников, оценивающих приверженность лечению, наибольшее распространение получила диагностическая шкала Мориски – Грина (Morisky Medication Adherence Scale, MMAS) [10]. Первая ее версия, разработанная в 1986 г., состояла из 4 вопросов касательно забывчивости пациентов в отношении приема лекарственных препаратов, неаккуратности приема, упрощения приема в случае субъективного улучшения самочувствия и при его ухудшении. В 1988 г. опросник был расширен до 8 вопросов, что позволило повысить чувствительность шкалы до 93%, а специфичность – до 53% [12]. Данная шкала обладает адекватными психометрическими свойствами для выявления неприверженности и заслуженно признается одним из наиболее удобных и простых способов оценки приверженности лечению среди пациентов, страдающих различными хроническими заболеваниями, включая СД2.

Один из важных факторов, оказывающих влияние на соблюдение пациентами врачебных рекомендаций, – степень доверия пациента врачу и удовлетворенность проводимым лечением [13].

Опросники по изучению удовлетворенности пациентов лечением используются для анализа

качества оказания медицинской помощи с позиции самого пациента с целью разработки современных стратегий по ее усовершенствованию.

В 1994 г. С. Bradley разработала специализированную диагностическую шкалу «Опросник удовлетворенности лечением при диабете» (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire, DTSQ) [11]. Шкала одобрена Всемирной организацией здравоохранения и Международной федерацией диабета, а в 2014 г. валидизирована и переведена на русский язык [14]. Опросник апробирован среди пациентов с СД2, проживающих в России. С помощью метода факторного анализа была показана удовлетворительная конструктивная валидность и надежность, что позволило сделать вывод о пригодности и информативности данного инструмента изучения удовлетворенности пациентов проводимой терапией.

Иностраные публикации, посвященные проблеме оценки удовлетворенности пациентов лечением СД2, свидетельствуют о том, что на результат оценки шкалы DTSQ оказывает влияние длительность заболевания [15], степень достижения компенсации СД2 (уровень HbA1c) [16, 17], число осложнений [18, 19], особенности проводимой терапии и возникающие трудности, включая необходимость проведения инъекций инсулина [20], а также уровень образования пациента. Таким образом, при проведении наблюдательных клиничко-эпидемиологических исследований для выявления психосоциальных и поведенческих особенностей жизни людей с СД2 часто одновременно применяют несколько опросников – «батарею тестов», каждый из которых сосредоточен в области специфических проблем. Оценка различных аспектов медицинской помощи пациентом служит важным показателем его общего состояния, независимым прогностическим фактором и инструментом для выбора дальнейшей тактики лечения.

Цель исследования – оценить приверженность пациентов с СД2 терапии, определить основные барьеры приверженности и изучить удовлетворенность пациентов проводимым лечением.

## Материал и методы

Подробное описание дизайна исследования ФОРСАЙТ-СД2 и целевой популяции опубликовано в 2016 г. [1]. В исследование включали людей, страдающих СД2 не менее 1 года, достигших 18-летнего возраста, обратившихся на прием к врачу-эндокринологу в поликлинику, диагностический или консультативный центр, диспансер и другие медицинские учреждения



Рис. 1. Административные области Российской Федерации, в которых проводилось исследование ФОРСАЙТ-СД2, на карте страны (выделены зеленым цветом)

Российской Федерации в период с 01.01.2014 по 31.12.2014.

В окончательный анализ были включены данные 2014 пациентов из 45 городов, имеющих различное географическое положение и представляющих 20 субъектов страны (рис. 1). Доля мужчин составила 32%, женщин – 68%. Медиана возраста пациентов равна 60 [54; 75] лет (диапазон от 18 до 90 лет).

Наибольшее количество пациентов исследуемой когорты (63%) относились к средней возрастной категории: от 45 до 64 лет. Доля людей старшего возраста (> 65 лет) составила 30,3%, молодого (< 45 лет) – 6,7%.

Рабочая группа исследователей включала 48 врачей-эндокринологов. Проведение исследования ФОРСАЙТ-СД2 было одобрено Межвузовским комитетом по этике (протокол № 09-12 от 21.09.2013). Исследование не предполагало какого-либо вмешательства в стратегию лечения. Все персональные данные, полученные в ходе ФОРСАЙТ-СД2, были деперсонифицированы.

Анкетирование пациентов с СД2 проведено с использованием специально разработанного рабочей группой «Опросника пациента, участвующего в исследовании ФОРСАЙТ-СД2», включавшего 58 вопросов. Дополнительно пациентам было предложено заполнить переведенные на русский язык и валидизированные в Российской Федерации опросники оценки приверженности лечению (шкала Мориски – Грина из 8 пунктов) и удовлетворенности лечением (DTSQ).

Специализированный опросник оценки удовлетворенности лечением СД2 включает в себя 8 вопросов. Вопросы 1, 4, 5, 6, 7 и 8 оценивают удовлетворенность лечением СД2 за последние



несколько недель в баллах от 0 до 6 (7-балльная шкала Ликерта), где «0 баллов» – крайне неудовлетворен лечением и «6 баллов» – полностью удовлетворен. Полученные за ответы на 6 вопросов баллы суммируются, максимальное количество баллов составляет 36. Вопросы 2 и 3 отражают субъективную оценку пациентом частоты эпизодов слишком высокого и слишком низкого уровня сахара в крови, где «6 баллов» означает подавляющую часть времени и «0 баллов» – ни разу. Эти вопросы анализируются отдельно, поскольку психометрический анализ показал, что ответы на них не зависят от удовлетворенности лечением как таковой, хотя и оценивают важные моменты терапии.

Помимо этого в разработанную для проведения исследования ФОРСАЙТ-СД2 анкету был включен дополнительный вопрос, позволяющий провести субъективную оценку удовлетворенности пациентов оказываемой медицинской помощью. Респонденты должны были самостоятельно выбрать 1 из 5 готовых вариантов ответа: «полностью удовлетворен», «скорее удовлетворен», «скорее не удовлетворен», «не удовлетворен», «затрудняюсь ответить».

Неспециализированный опросник оценки приверженности лечению (шкала Мориски – Грина из 8 пунктов) включает в себя 8 вопросов касательно забывчивости пациентов в отношении приема лекарственных препаратов, неаккуратности (небрежность) их приема, прекращения приема препаратов в случае субъективного улучшения и при ухудшении самочувствия, а также проблем с запоминанием режима приема лекарственных препаратов.

Возможные варианты ответов для пунктов с 1 по 7 – «да» или «нет», пункт 8 оценивается по 5-балльной шкале Ликерта. За каждый ответ «нет» начисляется 1 балл, «да» – 0, за исключением пункта 5, в случае которого, наоборот, за каждый ответ «да» начисляется 1 балл, а за ответы «нет» баллов не начисляется. При оценке пункта 8 (баллы от 0 до 4), если пациент выбирает ответ «0», присваивается 1 балл, а если он выбирает ответ «4» – 0 баллов. Ответы «1», «2» и «3» оцениваются как 0,25, 0,5 и 0,75 балла соответственно. Суммарный балл по MMAS-8 может варьироваться от 0 до 8, где более высокие баллы указывают на более высокую приверженность. В соответствии с оценкой, полученной на основании суммы всех ответов, определяется степень приверженности лечению: низкая (<6 баллов), средняя (6–7 баллов) и высокая (8 баллов) [21].

При заполнении «Опросника пациента, участвующего в исследовании ФОРСАЙТ-СД2» респонденты должны были ответить на ряд дополнительных вопросов, касающихся выяснения причин («барьеров»), влияющих на соблюдение (несоблюдение) врачебных рекомендаций, и факторов, определяющих выбор пациентом лекарственного препарата.

Статистический анализ проводился при помощи пакета программ IBM SPSS Statistics. При оценке качественных показателей доли для категорий рассчитывались от числа опрошенных, предоставивших ответы на данный вопрос (валидная доля). Для сравнения распределений и долей использовался тест  $\chi^2$  (точный критерий Фишера). Непрерывные данные в случае распределения, близкого к нормальному, представлены как среднее значение  $\pm$  среднеквадратичное отклонение ( $M \pm \sigma$ ) и анализировались параметрическими методами. В случае значительного отклонения распределения от нормального применялись методы непараметрической статистики, а для описания распределения – медиана (Me) и квартили [25-й; 75-й перцентили]. Статистическая значимость рассматривалась на уровне 5%. Для оценки тесноты линейной связи между показателями использовался корреляционный анализ.

## Результаты

Оценка показателя приверженности лечению Шкалу оценки приверженности лечению Мориски – Грина из 8 пунктов заполнили 489 (97,4%) из 502 пациентов с СД2, которым это было предложено дополнительно к «Опроснику пациента, участвующего в исследовании ФОРСАЙТ-СД2», из них 443 пациента дали ответы на все вопросы шкалы.

Средний показатель ППЛ составил  $5,86 \pm 1,39$  балла (Me 6 [0; 8]). Из 443 пациентов низкий уровень приверженности (<6 баллов) зафиксирован у 150 (33,9%) пациентов, средний (6–7 баллов) – у 274 (61,9%), высокий (8 баллов) – у 19 (4,3%). Слабая, хотя и статистически значимая, отрицательная корреляция наблюдалась между общим баллом по шкале MMAS-8 и ответами на вопросы опросника DTSQ «Как часто за последнее время содержание сахара в крови казалось недопустимо высоким» и «Как часто за последнее время содержание сахара в крови казалось недопустимо низким» (коэффициент корреляции Спирмена = -0,12 ( $p = 0,016$ ) и -0,18 ( $p < 0,001$ ) для первого и второго вопроса соответственно). Между пациентами, не получающими



лечение инсулином и находящимися на инсулинотерапии, не было выявлено статистически значимых различий в распределении показателя степени приверженности по результатам опросника MMAS-8 (критерий  $\chi^2$ ,  $p=0,743$ ).

Среди факторов, которые пациенты отмечали как оказывающие негативное влияние на приверженность, основными можно признать следующие: высокая стоимость лечения (с этим согласились 24,2% от числа опрошенных, предоставивших ответы на данный вопрос), побочные эффекты препарата (20,9%), забывчивость при приеме препаратов (20,5%), сложность терапии или режима приема препаратов (15,8%).

Медианное число препаратов, которые, согласно проведенному опросу, пациенты должны принимать ежедневно, составило 4 [2; 5] (до 19 препаратов). Кроме того, 9% пациентов отметили в качестве фактора, влияющего на приверженность лечению, отсутствие контакта с врачом, 8,2% – недостаточную информированность о заболевании и его осложнениях, 7,9% – необходимость делать уколы (таблица).

Из числа опрошенных 90% доверяли рекомендациям врача, 7,6% следовали советам родственников или знакомых. Среди факторов, влияющих на выбор пациентом лекарственного препарата, наибольшую роль играли сведения об эффективности препарата (22%), его стоимость (17,6%) и наличие в списке льготного лекарственного обеспечения (14,6%), а также удобство приема (13,1%), информация об отсутствии побочных эффектов (12,6%) (см. таблицу).

Количество баллов за ответы на вопросы, оценивающие забывчивость: «Забываете ли Вы иногда принимать лекарства?», «Забываете ли Вы иногда взять с собой лекарства, когда выходите из дома или отправляетесь в путешествие?», «Приняли ли Вы вчера все назначенные лекарства?», а также общий балл по опроснику MMAS-8 не коррелировали с субъективной оценкой самочувствия, количеством препаратов, применяемых ежедневно, возрастом и длительностью заболевания, числом осложнений диабета, получением инсулинотерапии.

Оценка показателя удовлетворенности лечением Шкалу DTSQ заполнил 481 (95,8%) пациент с СД2 из 502 человек, которым это было предложено дополнительно к «Опроснику пациента, участвующего в исследовании ФОРСАЙТ-СД2», 400 пациентов дали ответы на все вопросы.

В исследуемой когорте больных СД2 средний суммарный балл удовлетворенности лечением по

Факторы, влияющие на соблюдение пациентами с сахарным диабетом 2-го типа врачебных рекомендаций, и факторы, влияющие на выбор лекарственного препарата

Показатель	Количество пациентов, n (%)*
<b>Факторы, отрицательно влияющие на соблюдение врачебных рекомендаций</b>	
высокая стоимость лечения	438 (24,2)
побочные эффекты препаратов	376 (20,9)
забывчивость при приеме препаратов	368 (20,5)
сложность терапии или режима приема препаратов	282 (15,8)
отсутствие контакта с врачом	156 (8,8)
недостаточная информированность о заболевании и его осложнениях	146 (8,2)
необходимость делать уколы	140 (7,9)
наличие депрессии	79 (4,4)
другие факторы, влияющие на соблюдение рекомендаций врача	58 (3,3)
неверие в успех лечения	54 (3,1)
<b>Факторы, влияющие на выбор пациентом лекарственного препарата</b>	
рекомендации врача	1756 (89,7)
данные об эффективности препарата	408 (21,9)
стоимость препарата	328 (17,6)
наличие препарата в списке льготного лекарственного обеспечения	267 (14,6)
удобство приема	239 (13,1)
информация об отсутствии побочных эффектов	235 (12,6)
советы родственников и знакомых	139 (7,6)
репутация фирмы-производителя	78 (4,3)
реклама	76 (4,1)
другие факторы, влияющие на выбор препарата	19 (1,0)

\*Представлена доля (%) числа опрошенных, предоставивших ответ на данный вопрос

шкале DTSQ оказался достаточно высоким, составив  $27,68 \pm 5,74$  (Me 28 [24; 32]) (диапазон от 11 до 36 баллов).

Пациенты высоко оценивали различные показатели при ответах на большинство вопросов опросника DTSQ, в том числе об удобстве лечения на настоящий момент, гибкости проводимой терапии, удовлетворенности своими знаниями о СД2 и качеством проводимого лечения, а также



выражали желание продолжать данную терапию в будущем и рекомендовать проводимое им лечение кому-то еще с таким же заболеванием.

Недопустимо низкие или высокие показатели уровня сахара в крови пациенты отмечали относительно редко (рис. 2). Так, при ответе на вопрос 2 («Как часто за последнее время содержание

сахара в крови казалось Вам недопустимо высоким?») чаще отмечалось значение в середине диапазона ( $3,06 \pm 2,0$ , Ме 3, диапазон от 0 до 6 баллов). Аналогичная тенденция прослеживалась и в отношении ответа на вопрос 3: «Как часто за последнее время содержание сахара в крови казалось Вам недопустимо низким?» (средний балл  $1,55 \pm 1,88$ , Ме 1, диапазон от 0 до 6 баллов).

Отметим: суммарный балл удовлетворенности лечением СД2 при сравнении групп пациентов, получающих и не получающих инсулин, не зависел от пола и возраста пациентов, уровня их образования, длительности заболевания и вида проводимой сахароснижающей терапии.

Помимо шкалы DTSQ, разработанной авторами для оценки удовлетворенности лечением СД2, в исследовании ФОРСАЙТ-СД2 пациентам было предложено оценить их отношение к оказанию медицинской помощи в целом. На данный вопрос, включенный в основной опросник пациента, дали ответ 1965 пациентов из 2014 человек, вошедших в исследование.

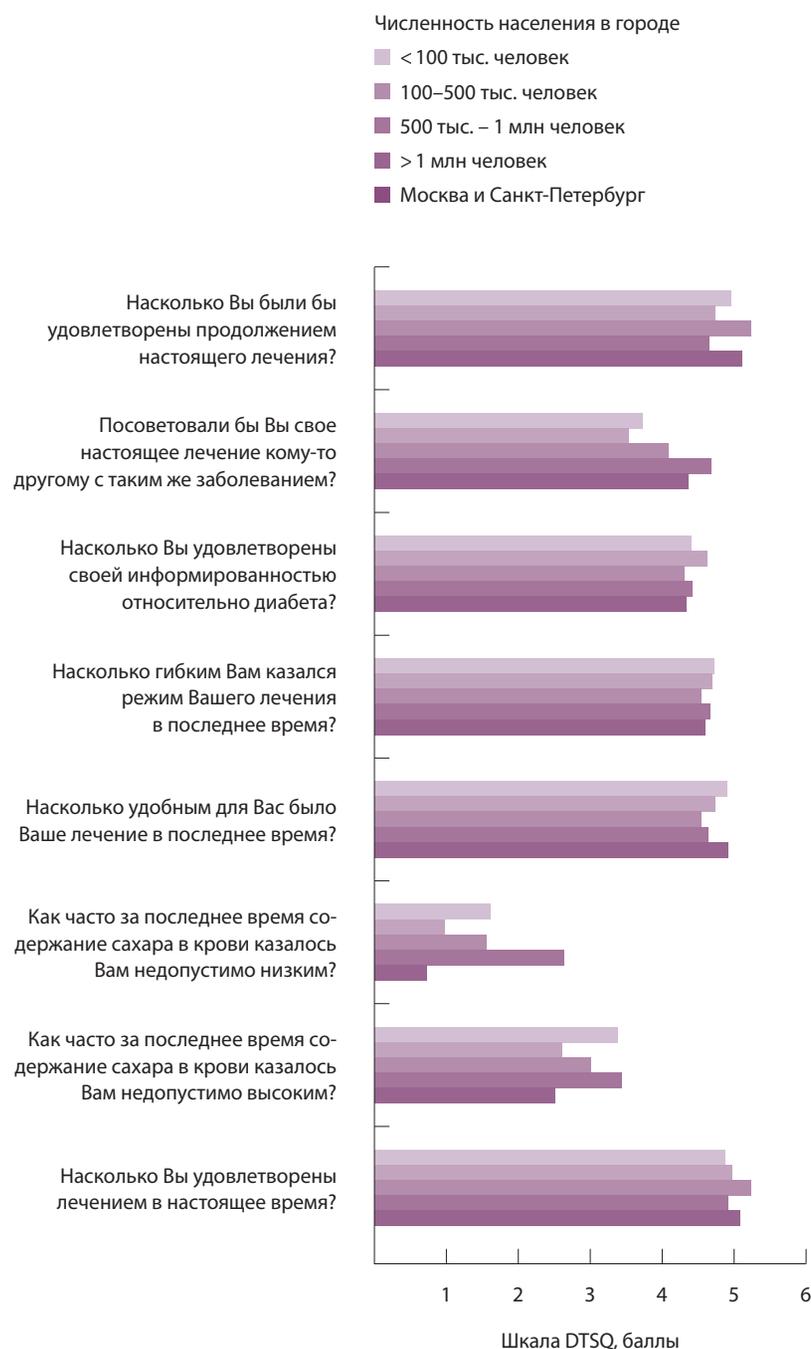
При заполнении опросника респонденты, субъективно оценивая удовлетворенность оказываемой им медицинской помощью, должны были выбрать один из пяти готовых вариантов ответа на вопрос: «удовлетворен полностью», «скорее удовлетворен», «скорее не удовлетворен», «не удовлетворен», «затрудняюсь ответить».

Из 97,6% пациентов, ответивших на заданный вопрос, полностью удовлетворены были 52,7%, скорее удовлетворены – 25,5%. В то же время 6,8% пациентов были не удовлетворены и 8,3% – скорее не удовлетворены оказываемой им специализированной медицинской помощью, 6,6% затруднились ответить на данный вопрос. Таким образом, около 15% пациентов с СД2 оценили качество оказываемой помощи как неудовлетворительное.

## Обсуждение

Несоблюдение пациентами с СД2 врачебных рекомендаций ассоциировано с большим числом факторов, включающих демографические, психосоциальные, физические и ментальные особенности пациентов, а также социально-экономические и медицинские факторы, в том числе степень доверия специалисту и удовлетворенность проводимым лечением [22].

В 2005–2006 гг. в России было организовано и проведено эпидемиологическое открытое многоцентровое клиническое исследование АРГУС-2, в которое вошли пациенты старше 18 лет с плохо контролируемой артериальной



**Рис. 2.** Результаты оценки пациентами удовлетворенности проводимым лечением в зависимости от места их проживания (опросник Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire – DTSQ)



гипертензией [23]. Одной из задач исследования было изучение барьеров достижения целевого уровня артериального давления со стороны врача и пациента. Среди опрошенных пациентов высоко приверженными лечению (4 балла по шкале Мориски – Грина из 4 вопросов) оказались 37,4%.

Как наиболее частую причину пропуска приема антигипертензивных препаратов пациенты отмечали забывчивость, 26% пациентов «не хотели зависеть от лекарств» или считали, что «регулярный прием препаратов необязателен». Пропускали прием лекарств в связи с нежелательными явлениями 17%, из экономических соображений – 16%, и 15% пациентов считали лечение неэффективным.

В проведенном исследовании ФОРСАЙТ-СД2 ведущим барьером выполнения рекомендаций врача была высокая стоимость лечения (этот фактор отметили 24,2% опрошенных), на втором месте стоял пропуск приема препарата в связи с нежелательными явлениями (20,9%) и забывчивостью (20,5%), около 16% пациентов указали на сложность терапии или режима приема препаратов.

Большинство пациентов с СД2, вошедших в исследование ФОРСАЙТ-СД2, продемонстрировали среднюю степень приверженности лечению. Средний показатель приверженности лечению по шкале Мориски – Грина из 8 пунктов составил  $5,86 \pm 1,39$  балла.

Фармакоэпидемиологический анализ потребления лекарственных препаратов показал, что большинство пациентов получали комбинированную терапию двумя сахароснижающими препаратами, у 80% проводилась гипотензивная терапия и лишь 22% получали гиполипидемическую терапию. Учитывая, что медианное число принимаемых пациентами с СД2 лекарственных препаратов равнялось 4 [2; 5], можно предположить, что коморбидность и необходимость постоянного приема различных препаратов относятся к наиболее значимым барьерам приверженности.

Опрос пациентов включал пункт об их личных затратах на фармакотерапию. При проведении исследования 84% опрошенных пациентов с СД2 предоставили информацию о своих средних ежемесячных дополнительных расходах на покупку лекарственных препаратов и средств медицинского назначения (иглол к шприц-ручкам, тест-полосок для глюкометра). В результате расчета получено, что личные расходы пациентов составили 1688,4 руб./мес. (от 0 до 30 тыс. руб.), или в среднем 20 261 руб./год (цены 2014 г.).

Факторы «сложность проведения терапии» и «недостаточная информированность о заболевании и его осложнениях» становятся актуальны вследствие недостаточно эффективной системы обучения пациента и его взаимодействия с врачом в совокупности с низкой мотивацией пациентов в отношении изменения образа жизни и приема большого числа медикаментов [24, 25]. В связи с этим необходимо дальнейшее совершенствование системы обучения пациентов в школах для больных СД2 и более активное их участие в проведении самоконтроля гликемии, артериального давления, а также разъяснение им важности прохождения динамического обследования с целью профилактики развития осложнений СД2.

Именно осознанное понимание пациентами негативного прогноза заболевания в отсутствие адекватного лечения может стать основным мотивационным фактором в процессе повышения приверженности лечению.

«Забывчивость при приеме лекарственного препарата» может быть связана с отсутствием достаточной мотивации, а также с тем, что медианный возраст пациентов в исследовании составлял 60 [54; 75] лет – возраст, при котором могут наблюдаться легкие когнитивные нарушения, требующие пересмотра врачебной тактики ведения данной категории больных. По этой причине рутинное обследование пациентов с СД2, жалующихся на забывчивость, может стать показанием к проведению исследования когнитивных функций.

Такой фактор, как «депрессия», отметили всего 4,4% опрошенных, тогда как, согласно данным проведенных исследований, распространенность этой проблемы среди пациентов с СД2 значительно шире. Данный барьер приверженности может существенно влиять на результаты лечения, в связи с чем пациентам, предъявляющим подобные жалобы, необходимо проводить дополнительное обследование (оценка наличия депрессии с помощью шкалы депрессии Бека) для последующего направления к специалисту и решения вопроса о назначении адекватной терапии.

Отметим: необходимо дальнейшее изучение проблемы приверженности, включающее разработку универсального специализированного опросника для данной категории пациентов, что позволит не только оценивать в баллах прием лекарственных препаратов, но и учитывать другие аспекты комплексного многофакторного лечения СД2, в том числе выявление и анализ основных барьеров приверженности [25, 26].



На степень приверженности лечению существенное влияние также оказывают отсутствие контакта с врачом и недостаточная удовлетворенность результатами проводимого лечения. Однако в исследовании ФОРСАЙТ-СД2 большинство пациентов были удовлетворены проводимым лечением СД2 и достаточно высоко оценивали его качество, удобство лечения на настоящий момент, гибкость проводимой терапии, отмечали достаточную удовлетворенность своими знаниями о СД2, а также выражали желание продолжать данную терапию в будущем, уточняя, что могли бы рекомендовать проводимую им терапию кому-то еще с таким же заболеванием. В исследуемой когорте средний суммарный балл по опроснику DTSQ оказался достаточно высоким и составил  $32,3 \pm 6,42$  (Ме 32 [30; 36]) при максимально возможном количестве баллов 36.

Полученные нами данные об удовлетворенности лечением диабета в исследовании ФОРСАЙТ-СД2 существенно отличались от результатов анализа удовлетворенности лечением в исследовании, проведенном Е.Г. Старостиной с применением шкалы DTSQ [27]. Средний суммарный балл показателя удовлетворенности лечением СД2 среди 296 пациентов в 2003 г. составил  $19,0 \pm 9,2$  (Ме 19 [12; 26], диапазон от 0 до 36 баллов), что соответствовало общей низкой удовлетворенности лечением заболевания. Лишь 16,6% пациентов имели относительно высокую степень удовлетворенности лечением (суммарный балл > 30).

Увеличение степени удовлетворенности пациентов лечением СД2 за последние 10 лет, возможно, связано с повышением качества оказания специализированной помощи, улучшением гликемического контроля и динамического наблюдения. Кроме того, серьезными аргументами, определившими высокую удовлетворенность пациентов лечением, могли стать большая доступность специализированного медицинского обслуживания в рамках оказания амбулаторно-поликлинической и стационарной медицинской помощи, а также возможность для пациента бесплатного получения основных сахароснижающих лекарственных препаратов.

Согласно результатам проведенного исследования ФОРСАЙТ-СД2, лишь 15% респондентов были неудовлетворены качеством оказания им медицинской помощи в целом. Несмотря на то что среди пациентов была выявлена высокая частота осложнений СД2, включая диабетическую ретинопатию (40,9%), нефропатию (15,7%),

синдром диабетической стопы (13,9%) и сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, а также отмечался недостаточный объем и частота лечебно-диагностических мероприятий, направленных на предотвращение развития, своевременную диагностику и адекватную терапию поздних осложнений, 78% пациентов были «полностью удовлетворены» или «скорее удовлетворены» качеством оказания медицинской помощи.

Столь высокую оценку качества оказания медицинской помощи можно объяснить доступностью и достаточно высокой частотой амбулаторных консультаций врача-эндокринолога и стационарного лечения, а также возможностью бесплатно получать сахароснижающие препараты, входящие в список льготного лекарственного обеспечения. При этом необходимо учитывать, что недостаточная информированность пациентов с СД2 о целях терапии и низкий уровень знаний о заболевании могли оказать ложноположительное влияние на результат опроса.

## Заключение

Изучение факторов, влияющих на степень соблюдения врачебных рекомендаций пациентами с СД2, служит важным инструментом разработки стратегий, направленных на преодоление барьеров приверженности [3, 4]. Проведенный анализ опросника приверженности лечению (шкалы Мориски – Грина из 8 пунктов) показал преобладание средней степени ППЛ среди пациентов, вошедших в исследование ФОРСАЙТ-СД2. Однако проблема приверженности при СД2 – более широкое понятие, включающее не только медикаментозное лечение, но и соблюдение рекомендаций относительно образа жизни, в том числе правильного питания и адекватной физической активности, а также проведение самоконтроля. Установление партнерских доверительных взаимоотношений между врачом и пациентом способствует формированию большей удовлетворенности пациентов лечением, улучшению приверженности, и в конечном счете оказывает влияние на эффективность лечения и клинические исходы.

Большая доля пациентов, отметивших высокую удовлетворенность лечением по результатам опросника DTSQ, может свидетельствовать о достаточной доступности врачебной помощи и достаточном внимании со стороны лечащего врача-эндокринолога, а также лекарственном обеспечении в последние годы. В то же время



более глубокий анализ проводимой специализированной помощи выявил целый ряд проблем, которые пациенты не могут объективно оценить из-за недостаточной информированности о своем заболевании. Необходимы дальнейшие

исследования, создание структурированных программ и методических подходов, направленных на изучение и преодоление модифицируемых барьеров приверженности лечению при сахарном диабете. ☺

## Дополнительная информация

### Финансирование

Исследование выполнено в рамках проведения диссертационной работы, финансирование осуществлялось ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России за счет средств на утвержденные научно-исследовательские работы.

### Конфликт интересов

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

### Участие авторов

М.Ф. Калашникова – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание и редактирование текста;

И.Б. Бондарева – статистическая обработка данных, написание и редактирование текста; Н.В. Лиходей – сбор и обработка материала, написание и редактирование текста; Ю.П. Сыч – сбор и обработка материала, статистическая обработка данных. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## Литература

1. Дедов ИИ, Калашникова МФ, Белоусов ДЮ, Рафальский ВВ, Калашников ВЮ, Колбин АС, Языкова ДР, Иваненко ЛР. Фармакоэпидемиологические аспекты мониторинга здоровья пациентов с сахарным диабетом 2 типа: результаты Российского наблюдательного многоцентрового эпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД 2. Сахарный диабет. 2016;19(6):443–56. doi: 10.14341/DM8146.
2. Дедов ИИ, Калашникова МФ, Белоусов ДЮ, Колбин АС, Рафальский ВВ, Чеберда АЕ, Кантемирова МА, Закиев ВД, Фадеев ВВ. Анализ стоимости болезни сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации: результаты Российского многоцентрового наблюдательного фармакоэпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД2. Сахарный диабет. 2018;20(6):403–19. doi: 10.14341/DM9278.
3. World Health Organization. Patient adherence [Internet]. 2009. Available from: [http://www.who.int/topics/patient\\_adherence/en/index.html](http://www.who.int/topics/patient_adherence/en/index.html).
4. Hochbaum G, Rosenstock I, Kegels S. Health Belief Model. 1<sup>st</sup> ed. United States Public Health Service; 1952.
5. Лиходей НВ, Калашникова МФ, Лиходей ЕМ, Фадеев ВВ. Анализ факторов, препятствующих формированию приверженности лечению среди больных сахарным диабетом, и стратегий, способствующих ее повышению. Сахарный диабет. 2018;21(1):5–14. doi: 10.14341/DM8781.
6. Devine F, Edwards T, Feldman SR. Barriers to treatment: describing them from a different perspective. Patient Prefer Adherence. 2018;12:129–33. doi: 10.2147/PPA.S147420.
7. Atkinson MJ, Sinha A, Hass SL, Colman SS, Kumar RN, Brod M, Rowland CR. Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease. Health Qual Life Outcomes. 2004;2:12. doi: 10.1186/1477-7525-2-12.
8. Lam WY, Fresco P. Medication Adherence Measures: An Overview. Biomed Res Int. 2015;2015:217047. doi: 10.1155/2015/217047.
9. Старостина ЕГ, Володина МН. Роль комплаентности в ведении больных диабетом. Русский медицинский журнал. 2015;(8):477–80.
10. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. Med Care. 1986;24(1):67–74. doi: 10.1097/00005650-198601000-00007.
11. Bradley C. Diabetes treatment satisfaction questionnaire. Change version for use alongside status version provides appropriate solution where ceiling effects occur. Diabetes Care. 1999;22(3):530–2. doi: 10.2337/diacare.22.3.530.
12. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. J Clin Hypertens (Greenwich). 2008;10(5):348–54. doi: 10.1111/j.1751-7176.2008.07572.x.
13. Gellad WF, Grenard J, McGlynn EA. A Review of Barriers to Medication Adherence: A Framework for Driving Policy Options [Internet]. Santa Monica, CA: RAND Corporation; 2009. 52 p. Available from: [https://www.rand.org/pubs/technical\\_reports/TR765.html](https://www.rand.org/pubs/technical_reports/TR765.html).
14. Киштович АВ, Курбатова КА, Ионова ТИ. Апробация русскоязычной версии опросника удовлетворенности лечением диабета DTSQ. Вестник Межнародного центра исследования качества жизни. 2015;(25–26):51–5.
15. Avramopoulos I, Moulis A, Nikas N. Glycaemic control, treatment satisfaction and quality of life in type 2 diabetes patients in Greece: The PANORAMA study Greek results. World J Diabetes. 2015;6(1):208–16. doi: 10.4239/wjcd.v6.i1.208.
16. Depablos-Velasco P, Salguero-Chaves E, Mata-Poyo J, Derivas-Otero B, García-Sánchez R, Viguera-Ester P. Quality of life and satisfaction with treatment in subjects with type 2 diabetes: results in Spain of the PANORAMA study. Endocrinol Nutr. 2014;61(1):18–26. English, Spanish. doi: 10.1016/j.endonu.2013.05.005.
17. Nicolucci A, Cucinotta D, Squatrito S, Lapolla A, Musacchio N, Leotta S, Vitali L, Bulotta A, Nicoziani P, Coronel G; QuoLiTy Study Group. Clinical and socio-economic correlates of quality of life and treatment satisfaction in patients with type 2 diabetes. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2009;19(1):45–53. doi: 10.1016/j.numecd.2007.12.005.
18. Biderman A, Noff E, Harris SB, Friedman N, Levy A. Treatment satisfaction of diabetic patients: what are the contributing factors? Fam Pract. 2009;26(2):102–8. doi: 10.1093/fampra/cmp007.
19. Ozder A, Sekeroglu M, Eker HH. Quality of life and satisfaction with treatment in subjects with type 2 diabetes: results from primary health care in Turkey. Int J Clin Exp Med. 2014;7(12):5715–22.
20. Bener A, Al-Hamaq AO, Yousafzai MT, Abdul-Ghani M. Relationship between patient satisfactions with diabetes care and treatment. Niger J Clin Pract. 2014;17(2):218–25. doi: 10.4103/1119-3077.127562.
21. Wang J, Bian RW, Mo YZ. Validation of the Chinese version of the eight-item Morisky medication adherence scale in patients with type 2 diabetes mellitus. J Clin Gerontol Geriatr. 2013;4(4):119–22. doi: 10.1016/j.jcgg.2013.06.002.
22. Brown MT, Bussell J, Dutta S, Davis K, Strong S, Mathew S. Medication Adherence: Truth and



- Consequences. *Am J Med Sci.* 2016;351(4): 387–99. doi: 10.1016/j.amjms.2016.01.010.
23. Кисляк ОА. Улучшение контроля артериальной гипертензии у лиц с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений: возможности использования результатов программы АРГУС-2. *Системные гипертензии.* 2008;5(1):32–6.
24. American College of Preventive Medicine. Medication adherence – improving health outcomes. A Clinical Reference [Internet]. 2011. Available from: <https://cdn.ymaws.com/acpm.site-ym.com/resource/resmgr/timetools-files/adherenceclinicalreference.pdf>.
25. Mahmoodi MR, Khanjani N. Barriers and Limitations to Obstacle Diabetes Self-Management with a Focus on Nutritional Literacy: Solutions and Opportunities. *Critical Review and Research Synthesis. Crit Comm Biomed.* 2020;1(1):e10008. doi: 10.18502/ccb.v1i1.2870.
26. Lamarche L, Tejpal A, Mangin D. Self-efficacy for medication management: a systematic review of instruments. *Patient Prefer Adherence.* 2018;12:1279–87. doi: 10.2147/PPA.S165749.
27. Старостина ЕГ. Биомедицинские и психосоциальные аспекты сахарного диабета и ожирения: взаимодействие врача и пациента и пути его оптимизации [диссертация]. М.: ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; 2003. 396 с.
1. Dedov II, Kalashnikova MF, Belousov DY, Rafalskiy VV, Kalashnikov VY, Kolbin AS, Yazykova DR, Ivanenko LR. Assessing routine healthcare pattern for type 2 diabetes mellitus in Russia: the results of pharmacoepidemiological study (FORsIGHT-DM2). *Diabetes Mellitus.* 2016;19(6):443–56. doi: 10.14341/DM8146.
2. Dedov II, Kalashnikova MF, Belousov DY, Kolbin AS, Rafalskiy VV, Cheberda AE, Kantemirova MA, Zakiev VD, Fadeyev VV. Cost-of-Illness Analysis of Type 2 Diabetes Mellitus in the Russian Federation: Results from Russian multicenter observational pharmacoepidemiologic study of diabetes care for patients with type 2 diabetes mellitus (FORsIGHT-T2DM). *Diabetes Mellitus.* 2018;20(6):403–19. doi: 10.14341/DM9278.
3. World Health Organization. Patient adherence [Internet]. 2009. Available from: [http://www.who.int/topics/patient\\_adherence/en/index.html](http://www.who.int/topics/patient_adherence/en/index.html).
4. Hochbaum G, Rosenstock I, Kegels S. *Health Belief Model.* 1<sup>st</sup> ed. United States Public Health Service; 1952.
5. Likhodey NV, Kalashnikova MF, Likhodey EM, Fadeyev VV. Analysis of the factors that prevent adherence to treatment in patients with diabetes mellitus and the strategies that contribute to the improvement in adherence. *Diabetes Mellitus.* 2018;21(1):5–14. doi: 10.14341/DM8781.
6. Devine F, Edwards T, Feldman SR. Barriers to treatment: describing them from a different perspective. *Patient Prefer Adherence.* 2018;12:129–33. doi: 10.2147/PPA.S147420.
7. Atkinson MJ, Sinha A, Hass SL, Colman SS, Kumar RN, Brod M, Rowland CR. Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease. *Health Qual Life Outcomes.* 2004;2:12. doi: 10.1186/1477-7525-2-12.
8. Lam WY, Fresco P. Medication Adherence Measures: An Overview. *Biomed Res Int.* 2015;2015:217047. doi: 10.1155/2015/217047.
9. Starostina EG, Volodina MN. [The role of compliance in the management of patients with diabetes]. *Russian Medical Journal.* 2015;(8): 477–80. Russian.
10. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care.* 1986;24(1):67–74. doi: 10.1097/00005650-198601000-00007.
11. Bradley C. Diabetes treatment satisfaction questionnaire. Change version for use alongside status version provides appropriate solution where ceiling effects occur. *Diabetes Care.* 1999;22(3): 530–2. doi: 10.2337/diacare.22.3.530.
12. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2008;10(5):348–54. doi: 10.1111/j.1751-7176.2008.07572.x.
13. Gellad WF, Grenard J, McGlynn EA. A Review of Barriers to Medication Adherence: A Framework for Driving Policy Options [Internet]. Santa Monica, CA: RAND Corporation; 2009. 52 p. Available from: [https://www.rand.org/pubs/technical\\_reports/TR765.html](https://www.rand.org/pubs/technical_reports/TR765.html).
14. Kishtovich AV, Kurbatova KA, Ionova TI. [Applicability of the Russian version of diabetes treatment satisfaction questionnaire DTSQ]. *Bulletin of Multinational Center for Quality of Life Research.* 2015;(25–26):51–5. Russian.
15. Avramopoulos I, Moulis A, Nikas N. Glycaemic control, treatment satisfaction and quality of life in type 2 diabetes patients in Greece: The PANORAMA study Greek results. *World J Diabetes.* 2015;6(1):208–16. doi: 10.4239/wjd.v6.i1.208.
16. Depablos-Velasco P, Salguero-Chaves E, Mata-Poyo J, Derivas-Otero B, García-Sánchez R, Viguera-Ester P. Quality of life and satisfaction with treatment in subjects with type 2 diabetes: results in Spain of the PANORAMA study. *Endocrinol Nutr.* 2014;61(1):18–26. English, Spanish. doi: 10.1016/j.endonu.2013.05.005.
17. Nicolucci A, Cucinotta D, Squatrito S, Lapolla A, Musacchio N, Leotta S, Vitali L, Bulotta A, Nicoziani P, Coronel G; QuoLiTy Study Group. Clinical and socio-economic correlates of quality of life and treatment satisfaction in patients with type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009;19(1):45–53. doi: 10.1016/j.numecd.2007.12.005.
18. Biderman A, Noff E, Harris SB, Friedman N, Levy A. Treatment satisfaction of diabetic patients: what are the contributing factors? *Fam Pract.* 2009;26(2):102–8. doi: 10.1093/fampra/cmp007.
19. Ozder A, Sekeroglu M, Eker HH. Quality of life and satisfaction with treatment in subjects with type 2 diabetes: results from primary health care in Turkey. *Int J Clin Exp Med.* 2014;7(12):5715–22.
20. Bener A, Al-Hamaq AO, Yousafzai MT, Abdul-Ghani M. Relationship between patient satisfactions with diabetes care and treatment. *Niger J Clin Pract.* 2014;17(2):218–25. doi: 10.4103/1119-3077.127562.
21. Wang J, Bian RW, Mo YZ. Validation of the Chinese version of the eight-item Morisky medication adherence scale in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Gerontol Geriatr.* 2013;4(4):119–22. doi: 10.1016/j.jcgg.2013.06.002.
22. Brown MT, Bussell J, Dutta S, Davis K, Strong S, Mathew S. Medication Adherence: Truth and Consequences. *Am J Med Sci.* 2016;351(4): 387–99. doi: 10.1016/j.amjms.2016.01.010.
23. Kislak OA. [Improvement of the arterial hypertension control in subjects with a high risk of cardiovascular complication: the potential to use the results of the ARGUS-2 program]. *Systemic Hypertension.* 2008;5(1):32–6. Russian.
24. American College of Preventive Medicine. Medication adherence – improving health outcomes. A Clinical Reference [Internet]. 2011. Available from: <https://cdn.ymaws.com/acpm.site-ym.com/resource/resmgr/timetools-files/adherenceclinicalreference.pdf>.
25. Mahmoodi MR, Khanjani N. Barriers and Limitations to Obstacle Diabetes Self-Management with a Focus on Nutritional Literacy: Solutions and Opportunities. *Critical Review and Research Synthesis. Crit Comm Biomed.* 2020;1(1):e10008. doi: 10.18502/ccb.v1i1.2870.
26. Lamarche L, Tejpal A, Mangin D. Self-efficacy for medication management: a systematic review of instruments. *Patient Prefer Adherence.* 2018;12:1279–87. doi: 10.2147/PPA.S165749.
27. Starostina EG. [Biomedical and psychosocial aspects of diabetes mellitus and obesity: the patient to doctor communication and the ways to optimize it] [dissertation]. Moscow: Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 2003. 396 p. Russian.



# Analysis of treatment satisfaction and adherence among patients with type 2 diabetes

M.F. Kalashnikova<sup>1</sup> • I.B. Bondareva<sup>2</sup> • N.V. Likhodey<sup>1</sup> • Yu.P. Sych<sup>1</sup>

**Background:** Low treatment adherence in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) hinders the effective use of anti-diabetic agents and the achievement of glycemic control, reducing their quality of life and outcomes. Assessment of treatment adherence can help to identify and manage factors and barriers that affect therapy and treatment satisfaction.

**Aim:** To assess the treatment adherence of patients with T2DM, to identify the main barriers to adherence, and patient satisfaction with the treatment.

**Materials and methods:** FORSIGHT-T2DM was a Russian multiregional, multicenter observational epidemiological study in 2014 patients with T2DM. The patients were assessed with the FORSIGHT-T2DM Patient Questionnaire, Morisky Medication Adherence Scale (MMAS), and Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ).

**Results:** The mean ( $\pm$  SD) treatment adherence estimated using the MMAS was  $5.86 \pm 1.39$  points. The main barriers to adherence were high treatment costs, medication side effects, forgetfulness when taking drugs, complexity of the therapy or treatment regimen. The average number of daily medications was four. There was also a lack of contact with a doctor, poor awareness of the disease and its complications. Ninety (90) per cent of the respondents trusted the recommendations from their doctors, 7.6% followed the advice of relatives or friends. The patient's choice of medication was influenced by information about its effectiveness, its cost, and reimbursement, ease of administration, and information on the absence of side effects. Seventy eight (78) per cent of the

respondents were “completely” or “rather” satisfied with their treatment. About 15% of patients rated the quality of care as unsatisfactory.

**Conclusion:** The results of the study identified an intermediate level of treatment adherence in most patients with T2DM, as well as multiple adherence barriers, including comorbidities and the need for continuous intake of various agents. Most patients showed high treatment satisfaction, which could be due to the high availability of outpatient consultations by an endocrinologist and inpatient treatment, free access to anti-diabetic medications. However, it may also be a result of biased assessment of problems due to insufficient patient awareness of the therapy goals and a low level of knowledge about their disease. To study the factors affecting the adherence to medical recommendations among patients with T2DM, it is necessary to develop a specific questionnaire for this patient category, which would allow for an evaluation both drug intake and other aspects of their comprehensive treatment, including the identification and analysis of the main barriers to adherence.

**Key words:** adherence to treatment, barriers, treatment satisfaction, type 2 diabetes mellitus

**For citation:** Kalashnikova MF, Bondareva IB, Likhodey NV, Sych YuP. Analysis of treatment satisfaction and adherence among patients with type 2 diabetes. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(7):476–86. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-048.

Received 29 June 2020; revised 30 August 2020; accepted 16 September 2020; published online 29 December 2020

**Marina F. Kalashnikova** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Endocrinology, Faculty of General Medicine<sup>1</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1282-2576>

✉ 1/1 Pogodinskaya ul., Moscow, 119121, Russian Federation. Tel.: +7 (499) 248 64 77.  
E-mail: [marina\\_kalash@mail.ru](mailto:marina_kalash@mail.ru)

**Irina B. Bondareva** – MD, PhD, Doctor of Biol. Sci., Professor, Chair of General and Clinical Pharmacology<sup>2</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8436-8931>

**Natalia V. Likhodey** – Endocrinologist, Department of Therapeutic Endocrinology No. 2, University Clinical Hospital No. 2<sup>1</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4680-0746>

**Yulia P. Sych** – MD, PhD, Assistant Professor, Chair of Endocrinology, Faculty of General Medicine<sup>1</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7000-0095>

## Funding

The study has been performed as a part of the thesis project, no sponsorship has been used.

## Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

## Authors' contributions

M.F. Kalashnikova, the study concept and design, data collection and management, statistical analysis, text writing and editing; I.B. Bondareva, statistical analysis, text writing and editing; N.V. Likhodey, data collection and management, text writing and editing; Yu.P. Sych, data collection and management, statistical analysis. All the authors have contributed significantly to the study conduct and preparation of the paper, have read and approved its final version before the publication.

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation

<sup>2</sup>Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University); 6 Miklukho-Maklaya ul., Moscow, 117198, Russian Federation



Оригинальная статья

# Базальный уровень лютеинизирующего гормона как основной маркер идиопатического центрального гипогонадизма у женщин

Локтионова А.С.<sup>1</sup> • Иловайская И.А.<sup>1</sup>

**Локтионова Анна Сергеевна** – ассистент курса частной эндокринологии при кафедре эндокринологии<sup>1</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6836-6592>  
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–9, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (925) 305 06 75.  
E-mail: ann-lok@yandex.ru

**Иловайская Ирэна Адольфовна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отделения терапевтической эндокринологии, профессор курса частной эндокринологии при кафедре эндокринологии<sup>1</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3261-7366>

**Актуальность.** Центральным гипогонадизм (ЦГ) – синдром, характеризующийся низкими уровнями периферических половых стероидных гормонов вследствие повреждения центральной (гипоталамо-гипофизарной) регуляции репродуктивной системы. Клинически у женщин он проявляется аменореей, ановуляцией и бесплодием. Классическими критериями установления диагноза ЦГ в отсутствие органического поражения гипоталамо-гипофизарной области (то есть идиопатической формы ЦГ) служат низкие уровни гонадотропных гормонов, но определение уровней гонадотропинов в пределах референсных значений не исключает диагноз ЦГ, к тому же различные лаборатории предлагают различающиеся референсные интервалы для одних и тех же показателей. Таким образом, в настоящее время нет четких диагностических лабораторных критериев центрального женского гипогонадизма.

**Цель** – определить диагностическую ценность базальных уровней лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в верификации центрального уровня поражения при гипогонадизме у женщин и выявить значения базальных уровней этих гормонов, которые могут быть использованы в качестве критериев диагностики ЦГ.

**Материал и методы.** В одномоментное поперечное исследование включено 87 женщин: 49 пациенток с подтвержденным диагнозом ЦГ в возрасте 18–36 лет (Me 24 [Q21; Q29]) и 38 практически здоровых женщин с регулярным оварийным менструальным циклом в возрасте 21–45 лет (Me 23 [Q23; Q28]). У всех женщин исследованы уровни ЛГ, ФСГ, эстрадиола,

тестостерона, пролактина и свободного тироксина посредством хемилюминесцентного радиоиммунного анализа.

**Результаты.** Статистически значимые различия между группами пациенток и контроля выявлены в уровнях ЛГ, ФСГ, эстрадиола и пролактина: уровни этих гормонов были значимо ниже у больных ЦГ. При проведении ROC-анализа данных чувствительность определения центрального генеза гипогонадизма при базальном уровне ЛГ  $\leq 1,95$  МЕ/л составила 81,25%, специфичность – 91,89%; при базальном уровне ФСГ  $\leq 5,075$  МЕ/л чувствительность была равна 70,00%, специфичность – 77,14%.

**Заключение.** Базальный уровень ЛГ  $\leq 1,95$  МЕ/л, определенный методом хемилюминесцентного радиоиммунного анализа, может быть использован как критерий диагностики идиопатического ЦГ с чувствительностью более 80% и специфичностью более 90% у женщин с гипозэстрогенной аменореей.

**Ключевые слова:** центральный гипогонадизм, диагностика, аменорея, гонадотропин-рилизинг гормон, лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон

**Для цитирования:** Локтионова АС, Иловайская ИА. Базальный уровень лютеинизирующего гормона как основной маркер идиопатического центрального гипогонадизма у женщин. Альманах клинической медицины. 2020;48(7):487–93. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-028.

Поступила 28.05.2020; доработана 30.06.2020; принята к публикации 16.07.2020; опубликована онлайн 11.08.2020

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

**В** основе регуляции полового развития и репродуктивной функции человека лежит пульсирующий паттерн нормальной секреции гонадотропин-рилизинг гормона в аркуатных ядрах гипоталамуса [1]. Взаимодействуя с рецепторами на клетках-гонадо-трофах передней доли гипофиза, он инициирует

синтез и секрецию лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов. В свою очередь, они воздействуют на специфические рецепторы в половых железах и стимулируют фолликулогенез и овуляцию в яичниках, сперматогенез в семенниках и стероидогенез в обеих указанных гонадах. Какой из двух гонадотропинов будет



секретироваться в данный момент, зависит от частоты пульсирующей секреции гонадотропин-рилизинг гормона. Высокая частота (более 1 импульса в час) приводит к выработке ЛГ, тогда как более низкая частота (менее 1 импульса в час) инициирует синтез и секрецию ФСГ [2].

Сбой ритма пульсирующего паттерна секреции гонадотропин-рилизинг гормона приводит к нарушению секреции гонадотропинов. В этом случае происходит дисрегуляция петли обратной связи между гонадами и гипофизом: в ответ на низкие уровни периферических половых стероидов гонадотрофы аденогипофиза не могут осуществить закономерное повышение уровней ЛГ и ФСГ вследствие нарушения гипоталамической регуляции. Описанный дефект тонкой настройки работы репродуктивной оси приводит к возникновению центрального гипогонадизма (ЦГ) [3].

ЦГ – синдром, который может быть выявлен у женщин репродуктивного возраста со сниженными уровнями периферических половых стероидов и отсутствием нормальной реакции гипофиза в виде повышения уровней гонадотропинов в ответ на снижение эстрадиола. Клинически у женщин ЦГ характеризуется первичной или вторичной аменореей на фоне гипострогенемии и бесплодием.

При подозрении на наличие ЦГ у женщины целесообразно проведение визуализирующего исследования состояния хиазмально-селлярной области, поскольку к органическому поражению этого региона головного мозга может приводить большое количество соматических заболеваний (в том числе центральной нервной системы) [4]. В данном случае предпочтительно применение магнитно-резонансной томографии [5]. При наличии органического поражения хиазмально-селлярной области диагноз ЦГ у женщины с гипострогенной аменореей не представляет сложности; при интактном состоянии этой области ЦГ является диагнозом исключения и носит название идиопатического [6]. При идиопатическом ЦГ ключевую роль в диагностике будут играть клинические особенности, анамнез и лабораторные исследования, ведущим из которых становится определение уровней гонадотропинов сыворотки.

Таким образом, сегодня диагностика ЦГ у женщин без поражения хиазмально-селлярной области основывается на определении уровней ЛГ и ФСГ: наличие низких уровней гонадотропинов в сочетании с низким уровнем эстрадиола и аменореей говорит в пользу данного диагноза. Вследствие этого синдром ЦГ часто именуют «гипогонадотропным гипогонадизмом». Но

следует помнить, что, во-первых, низконормальные и нормальные уровни указанных гормонов не исключают диагноз ЦГ; во-вторых, само понятие снижения уровней гонадотропинов требует уточнения – референсные значения ЛГ и ФСГ значительно разнятся в зависимости от лаборатории. Гормональные диагностические критерии ЦГ на данный момент не ясны. По этой причине в нашей работе мы задались целью определить диагностически значимые уровни гонадотропинов, позволяющие с наибольшей точностью установить диагноз ЦГ у женщин, страдающих аменореей на фоне гипострогенемии.

### Материал и методы

В одномоментное поперечное исследование включены 49 пациенток, наблюдавшихся в отделении терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского с 2015 по 2020 г. с диагнозом центрального гипогонадизма. Пациентки соответствовали следующим критериям включения: наличие информированного добровольного согласия на участие в исследовании, возраст от 18 до 45 лет, женский пол, аменорея первичная или вторичная (более 6 месяцев), уровень эстрадиола в плазме крови ниже референсных значений, отсутствие органического поражения органов мочеполовой системы по данным ультразвукового исследования малого таза, отсутствие органического поражения хиазмально-селлярной области головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии, сохранение функции остальных гипоталамо-гипофизарных осей.

Критериями исключения пациенток из исследования были: наличие тяжелой сопутствующей соматической патологии, гиперпролактинемия, гипергонадотропный гипогонадизм, органическое поражение гипоталамо-гипофизарной области.

Контрольную группу составили 38 практически здоровых женщин в возрасте 21–45 лет с регулярным овуляторным менструальным циклом, у некоторых из них на момент включения в исследование были дети. К контрольной группе применялись те же критерии исключения, что и к группе пациенток.

Сопоставимость исследуемых групп по количеству участников, возрасту и индексу массы тела приведена в табл. 1.

Дизайн исследования был одобрен независимым этическим комитетом при ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (протокол № 2 от 13.02.2020).

**Таблица 1.** Клиническая характеристика женщин, включенных в исследование

Показатель	Пациентки с центральным гипогонадизмом	Контрольная группа
Субъекты	49 женщин с диагностированным центральным гипогонадизмом (первичная аменорея: n = 10; вторичная аменорея: n = 39)	38 здоровых женщин с овуляторным менструальным циклом (исследования проводились в раннюю фолликулярную фазу)
Возраст, годы	18–36 (24 [21; 29])	21–45 (23 [23; 28])
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	16–26 (20 [18,7; 21])	18–27 (21 [20; 23])

ИМТ – индекс массы тела

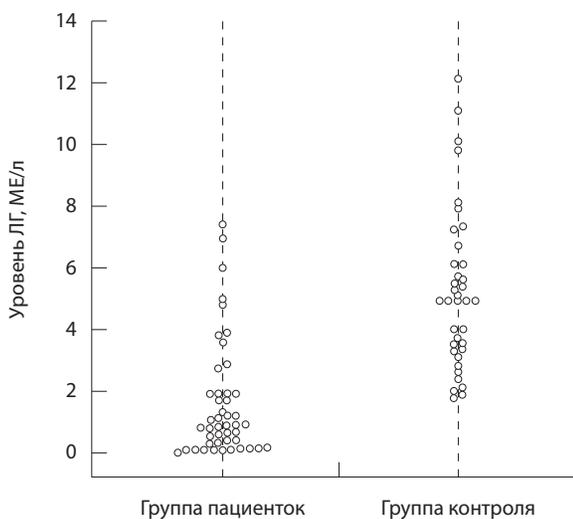
Данные в скобках представлены как медиана и интерквартильный размах (Ме [25%; 75%])

**Таблица 2.** Данные лабораторных исследований

Показатель	Группа пациенток (n = 49)	Контрольная группа (n = 38)	Значение p
ЛГ, МЕ/л	0,01–7,4 (0,83 [0,15; 1,9])	1,8–12,1 (4,9 [3,4; 6,1])	< 0,00001
ФСГ, МЕ/л	0,04–8,7 (3,4 [0,9; 5,05])	3–9,5 (5,6 [5,1; 6,2])	< 0,00001
Эстрадиол, пмоль/л	18–449 (72 [41; 84,4])	81–616 (167 [115; 228])	< 0,00001
Тестостерон, нмоль/л	0,3–2,97 (1 [0,695; 1,625])	0,4–2,2 (1,1 [0,8; 1,4])	0,8844
Пролактин, мМЕ/л	52,2–516 (183,8 [132; 233])	134–1057 (297 [220; 436])	< 0,00001
T4 св., пмоль/л	8,39–19,6 (12,2 [11,25; 14])	8,4–15,4 (12,9 [11,8; 13,8])	0,4973

ЛГ – лютеинизирующий гормон, T4 св. – свободный тироксин, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

Данные в скобках представлены как медиана и интерквартильный размах (Ме [25%; 75%])

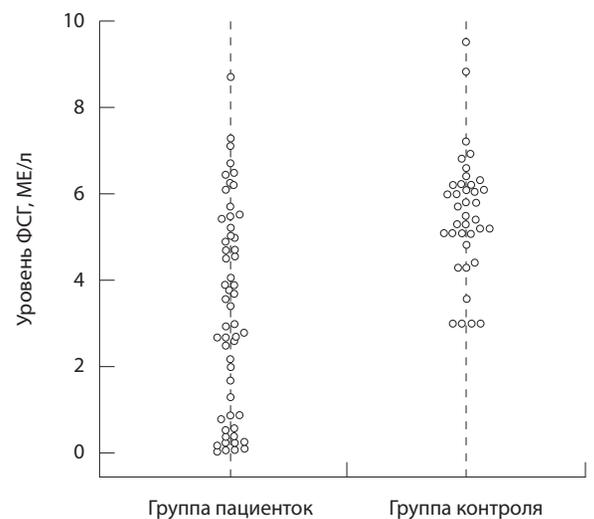
**Рис. 1.** Распределение уровней лютеинизирующего гормона (ЛГ) у пациенток с центральным гипогонадизмом по сравнению с группой контроля

Для обследования группы пациенток и контрольной группы применялись такие клинические методы, как сбор анамнеза, общий осмотр, измерение массы тела и роста, расчет индекса массы тела. Из лабораторных методов применяли гормональное обследование: анализ крови на ЛГ, ФСГ, эстрадиол, тестостерон, пролактин и свободный тироксин. Всем участницам исследования из обеих групп проведено измерение уровней половых гормонов, также были исследованы уровни пролактина и свободного тироксина для исключения гипотиреоза и гиперпролактинемии. Исследование уровней гормонов выполняли в клинической лаборатории ООО «Научный центр ЭФИС». Здоровые женщины проходили гормональное обследование в раннюю фолликулярную фазу (3–7-й день менструального цикла).

Указанные гормональные показатели измерялись с помощью хемилюминесцентного иммунного анализа при использовании парамагнитных частиц на автоматическом иммунохимическом анализаторе UniCel DxI 800 (Beckman Coulter, Inc., США). Референсные значения гормонов, по данным лаборатории, были следующими:

- ЛГ: 2,12–10,89 МЕ/л;
- ФСГ: 3,85–8,78 МЕ/л;
- эстрадиол: 99,0–448,0 пмоль/л;
- тестостерон: 0,45–2,91 нмоль/л;
- пролактин: 93,28–655,08 мМЕ/л;
- свободный тироксин: 7–17,66 пмоль/л.

Математическую обработку данных осуществляли при помощи программы MedCalc application.Ink (версия 17.9.7). Для определения

**Рис. 2.** Распределение уровней фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) у пациенток с центральным гипогонадизмом по сравнению с группой контроля

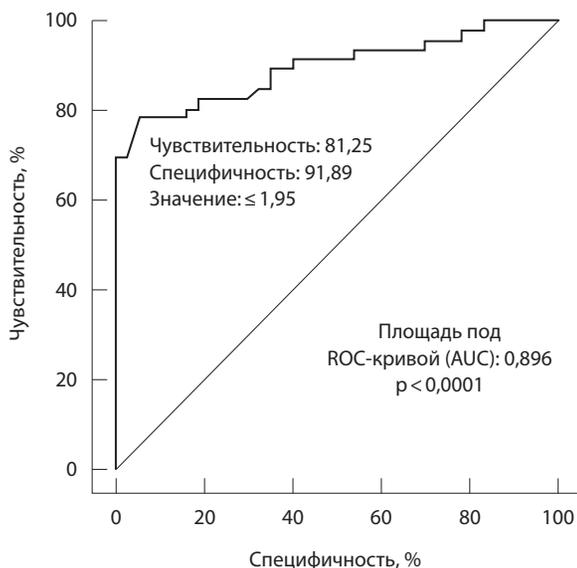


Рис. 3. Определение уровня лютеинизирующего гормона, диагностически значимого для центрального гипогонадизма

различий в уровнях гормонов между исследуемыми группами использовали критерий Манна – Уитни, для установления диагностически значимых отрезных точек уровней гонадотропинов – ROC-анализ. Результаты представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [25%; 75%]. За критический уровень значимости при проверке гипотез было принято значение  $p < 0,05$ .

## Результаты

В табл. 2 обобщены результаты гормонального обследования пациенток и контрольной группы. Обращает на себя внимание выраженное различие между уровнями гонадотропинов у пациенток, страдающих ЦГ, и группы контроля (рис. 1, 2). В то же время отмечается пересечение значений между группами; как было упомянуто, у пациенток с ЦГ могут фиксироваться уровни гонадотропинов в пределах референсных интервалов, что затрудняет диагностику этого состояния. В группе пациенток по сравнению с контролем также выявлены статистически значимо более низкие уровни эстрадиола, что вполне объяснимо с учетом патогенеза гипогонадизма, а также более низкие уровни пролактина.

Для определения отрезной диагностической точки уровня гонадотропинов проведена статистическая обработка полученных лабораторных данных (рис. 3–4), а также исследована диагностически значимая отрезная точка – комбинация уровней ЛГ и ФСГ, которая

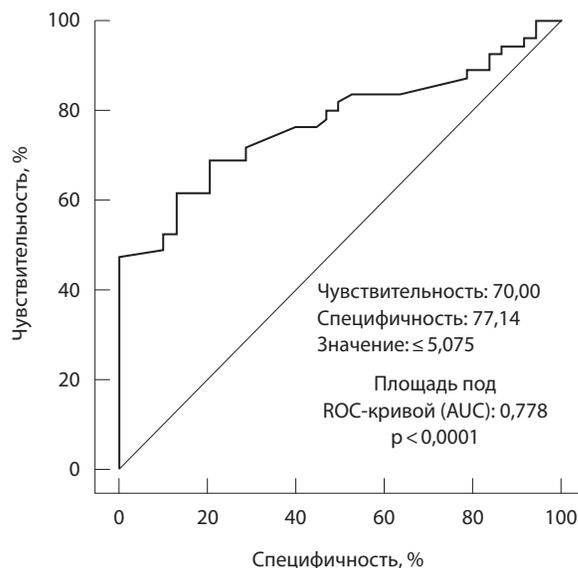


Рис. 4. Определение уровня фолликулостимулирующего гормона, диагностически значимого для центрального гипогонадизма

указывала на центральный генез гипогонадизма. Специфичность и чувствительность комбинации ЛГ и ФСГ не имели преимуществ перед измерением ЛГ изолированно (рис. 5).

При проведении ROC-анализа данных чувствительность определения центрального генеза гипогонадизма при базальном уровне ЛГ  $\leq 1,95$  МЕ/л составила 81,25%, специфичность – 91,89%; при базальном уровне ФСГ  $\leq 5,075$  МЕ/л

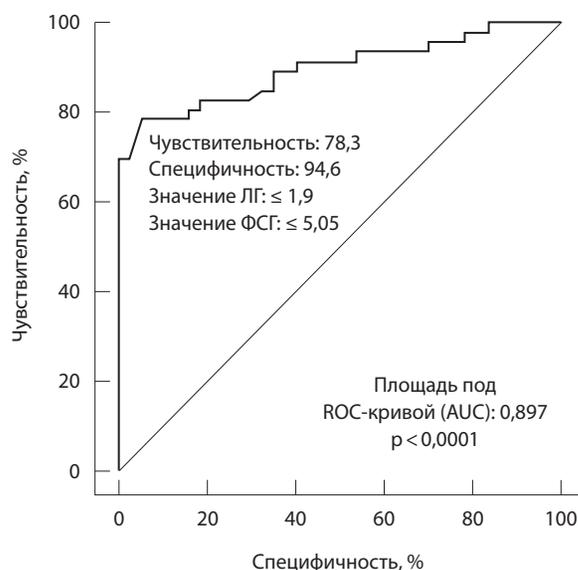


Рис. 5. Определение комбинированного значения уровней лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), диагностически значимого для центрального гипогонадизма



чувствительность была равна 70,0%, специфичность – 77,14%.

Комбинированная диагностическая точка совокупных уровней ЛГ и ФСГ не была предпочтительной в сравнении с изолированной оценкой ЛГ, что свидетельствует о большей ценности исследования уровня ЛГ для диагностики центрального уровня поражения репродуктивной оси при гипогонадизме и о достаточности измерения в этом случае только одного гонадотропина (ЛГ).

## Обсуждение

В настоящее время центральный женский гипогонадизм представляет собой недооцененную проблему. ЦГ у женщин не только отсутствие менструации и бесплодие – некомпенсированная гонадотропная недостаточность и гипоестрогемия приводят к увеличению частоты остеопороза, развитию сердечно-сосудистых заболеваний, депрессии и тревожных расстройств и даже служат независимым фактором риска смерти [7, 8]. В связи с этим своевременная диагностика и начало лечения ЦГ у женщин представляются крайне актуальными вопросами.

Референсные значения любого лабораторного показателя нередко служат предметом обсуждения. Для определения нормальных пределов того или иного маркера обычно проводятся широкие популяционные исследования; например, чтобы определить физиологический уровень тиреотропного гормона во время беременности, были проанализированы его уровни более чем у 60 тыс. здоровых беременных из нескольких десятков стран, при этом было выявлено, что нормальные значения зависят от национальности, места проживания и множества других переменных [9]. Что касается референсных диапазонов значений гонадотропинов, некоторые авторы предлагают считать уровень ФСГ и ЛГ менее 5 МЕ/л сниженным [10], однако масштабных исследований этого вопроса не проводилось. В международных рекомендациях по диагностике центральных форм гипогонадизма употребляется формулировка «низкие или низконормальные уровни гонадотропинов» [11]. Лаборатории, занимающиеся определением уровней гонадотропных гормонов, часто пользуются для установления референсных значений собственными данными, основанными на обследовании от 50 до нескольких сотен здоровых людей [12].

Итак, общепризнанными диагностическими критериями ЦГ считаются сниженные уровни ЛГ и ФСГ. Однако у некоторых пациенток с гипоестрогенной аменореей на фоне интактного

состояния гипоталамо-гипофизарной области отмечаются нарушения импульсной секреции гонадотропинов при сохранных базальных уровнях [13, 14]. В нашей выборке из 49 пациенток также были женщины, имевшие нормальные показатели уровней ЛГ и ФСГ, подтверждение чему можно увидеть на рис. 1 и 2. Тем не менее у них наблюдались овариальная дисфункция и аменорея. Исходя из вышеизложенного, лабораторная диагностика ЦГ у женщин без органических поражений хиазмально-селлярной области представляет собой весьма непростую задачу.

В нашей работе выявлены статистически значимые различия в уровнях не только гонадотропных гормонов и эстрадиола, но также и пролактина между группами пациенток и контролем, при этом в уровнях общего тестостерона значимого различия не отмечено.

На синтез и секрецию пролактина оказывает влияние большое количество биологически активных веществ. В частности, дофамин является ингибитором синтеза пролактина, а к числу его активаторов относятся эстрогены, гонадотропин-рилизинг гормон, серотонин, окситоцин, вазопрессин, эндогенные опиоиды и другие соединения [15]. Таким образом, учитывая нарушение нормального паттерна секреции гонадотропин-рилизинг гормона и низкие уровни эстрадиола при ЦГ у женщин, лактотрофы гипофиза не получают адекватного активирующего влияния и синтез пролактина снижается.

Отсутствие гиперандрогемии у пациенток в нашем исследовании указывает на то, что нормальный или низкий уровень общего тестостерона может быть рассмотрен как перспективный вспомогательный диагностический критерий для подтверждения диагноза ЦГ. Одна из самых частых причин гиперандрогемии у женщин – синдром поликистозных яичников (СПКЯ) [16, 17]. Несмотря на высокую частоту распространения, СПКЯ служит диагнозом исключения. Клинические проявления нарушения работы репродуктивной оси при этом состоянии сходны с проявлениями ЦГ: ановуляция, олиго- и аменорея. Более того, у пациенток с ЦГ при ультразвуковом исследовании органов малого таза могут быть выявлены ультразвуковые признаки СПКЯ со стороны яичников – увеличение их объема и количества фолликулов [18, 19]. Отсутствие же гиперандрогемии – как клинической, так и биохимической – у пациенток с ановуляторным бесплодием исключает СПКЯ и может указывать на наличие у них ЦГ.

Полученный в нашей работе результат в совокупности с изменениями РНК-экспрессии



некоторых репродуктивно заинтересованных генов был запатентован в качестве способа диагностики идиопатического ЦГ у женщин [20].

## Выводы

1. Базальный уровень ЛГ по сравнению с ФСГ обладает большей диагностической ценностью для определения идиопатического центрального гипогонадизма у женщин с аменореей на фоне гипоестрогемии и без гиперандрогемии

в отсутствие органического поражения хиазмально-селлярной области головного мозга и других причин аменореи.

2. Полученный посредством хемилюминесцентного иммунного анализа базальный уровень ЛГ  $\leq 1,95$  МЕ/л может рассматриваться у женщин в качестве диагностического критерия центрального генеза идиопатического гипогонадизма с чувствительностью 81,25% и специфичностью 91,89%. ©

## Дополнительная информация

### Финансирование

Работа поддержана грантом ФГБУ «Фонд содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере» (Фонд содействия инновациям), договор № 12172ГУ/2017 от 28.07.2017 (код 0034055), конкурс «УМНИК-16» (12).

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Благодарности

Авторы выражают благодарность за помощь в статистической обработке результатов научному сотруднику лаборатории медико-физических исследований ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского А.А. Глазкову.

## Литература / References

1. Stamatides GA, Kaiser UB. Gonadotropin regulation by pulsatile GnRH: Signaling and gene expression. *Mol Cell Endocrinol.* 2018;463:131–41. doi: 10.1016/j.mce.2017.10.015.
2. Barbieri RL. The endocrinology of the menstrual cycle. *Methods Mol Biol.* 2014;1154:145–69. doi: 10.1007/978-1-4939-0659-8\_7.
3. Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, de Roux N, Dodé C, Dunkel L, Dwyer AA, Giacobini P, Haredin JP, Juul A, Maghnie M, Pitteloud N, Prevot V, Raivio T, Tena-Sempere M, Quinton R, Young J. Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism – pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11(9):547–64. doi: 10.1038/nrendo.2015.112.
4. Иловайская ИА. Опухолевые и неопухолевые заболевания гипофиза и репродуктивная система. *Acta Biomedica Scientifica.* 2012;3(1):120–6. [Ilovayskaya IA. [Tumoral and non tumoral pituitary lesions and reproductive system]. *Acta Biomedica Scientifica.* 2012;3(1): 120–6. Russian.]
5. Young J, Xu C, Papadakis GE, Acierno JS, Maitone L, Nietamäki J, Raivio T, Pitteloud N. Clinical Management of Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism. *Endocr Rev.* 2019;40(2): 669–710. doi: 10.1210/er.2018-00116.
6. Klein DA, Paradise SL, Reeder RM. Amenorrhea: A Systematic Approach to Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 2019;100(1): 39–48.
7. Meczekalski B, Katulski K, Czyzyk A, Podfigurna-Stopa A, Maciejewska-Jeske M. Functional hypothalamic amenorrhea and its influence on women's health. *J Endocrinol Invest.* 2014;37(11):1049–56. doi: 10.1007/s40618-014-0169-3.
8. Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW, Toogood AA, Aragon-Alonso A, Sheppard MC, Bates AS, Stewart PM. Mortality in patients with pituitary disease. *Endocr Rev.* 2010;31(3):301–42. doi: 10.1210/er.2009-0033.
9. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grobman WA, Lauberg P, Lazarus JH, Mandel SJ, Peeters RP, Sullivan S. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid.* 2017;27(3): 315–89. doi: 10.1089/thy.2016.0457. Erratum in: *Thyroid.* 2017;27(9):1212.
10. Meczekalski B, Podfigurna-Stopa A, Warenik-Szymankiewicz A, Genazzani AR. Functional hypothalamic amenorrhea: current view on neuroendocrine aberrations. *Gynecol Endocrinol.* 2008;24(1):4–11. doi: 10.1080/09513590701807381.
11. Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, Kaplan JR, Mastorakos G, Misra M, Murad MH, Santoro NF, Warren MP. Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(5):1413–39. doi: 10.1210/jc.2017-00131.
12. Beckman Coulter Access Immunoassay System. Инструкции по использованию [Интернет]. Брея, Калифорния: Beckman Coulter, Inc.; 2018. Доступно на: <https://www.beckmancoulter.com/download/file/wsr-281550/C30211null?type=pdf>. [Beckman Coulter Access Immunoassay System. Operational Guidelines [Internet]. Brea, CA: Beckman Coulter, Inc.; 2018. Available from: <https://www.beckmancoulter.com/download/file/wsr-281550/C30211null?type=pdf>.]
13. Иловайская ИА, Зекцер ВЮ, Михайлова ДС, Доница ЕЮ, Гончаров НП, Мельниченко ГА. Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы при центральном гипогонадизме у женщин. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2008;7(5):22–8. [Ilovayskaya IA, Zektser VYu, Mikhaylova DS, Donina EYu, Goncharov NP, Mel'nichenko GA. [The functional state of the hypothalamic-hypophyseal-ovarian system in central hypogonadism in women]. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2008;7(5):22–8. Russian.]
14. Reame NE, Sauder SE, Case GD, Kelch RP, Marshall JC. Pulsatile gonadotropin secretion in women with hypothalamic amenorrhea: evidence that reduced frequency of gonadotropin-releasing hormone secretion is the mechanism of persistent anovulation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;61(5):851–8. doi: 10.1210/jcem-61-5-851.
15. Романцова ТИ. Репродукция и энергетический баланс: интегративная роль пролактина. Ожирение и метаболизм. 2014;11(1): 5–18. doi: 10.14341/OMET201415-18. [Romantsova TI. [Reproduction and energy balance: the integrative role of prolactin]. *Obesity and Metabolism.* 2014;11(1):5–18. doi: 10.14341/OMET201415-18. Russian.]
16. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, Welt CK; Endocrine Society. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;93(6):2518–29. doi: 10.1210/er.2013-0022.



- nol Metab. 2013;98(12):4565–92. doi: 10.1210/jc.2013-2350.
17. Thurston L, Abbara A, Dhillon WS. Investigation and management of subfertility. *J Clin Pathol.* 2019;72(9):579–87. doi: 10.1136/jclinpath-2018-205579.
18. Shoham Z, Conway GS, Patel A, Jacobs HS. Polycystic ovaries in patients with hypogonadotropic hypogonadism: similarity of ovarian response to gonadotropin stimulation in patients with polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril.* 1992;58(1):37–45. doi: 10.1016/s0015-0282(16)55134-6.
19. Maione L, Fèvre A, Nettore IC, Manilall A, Franco B, Trabado S, Bouligand J, Guiochon-Mantel A, Delemer B, Flanagan CA, Macchia PE, Millar RP, Young J. Similarities and differences in the reproductive phenotypes of women with congenital hypogonadotropic hypogonadism caused by GNRHR mutations and women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2019;34(1):137–47. doi: 10.1093/humrep/dey339.
20. Локтионова АС, Иловайская ИА, Енева НГ, Нефедова ЛН, Ким АИ, авторы; Локтионова АС, патентообладатель. Способ диагностики центрального гипогонадизма у женщин. Пат. 2710539 Рос. Федерация. Оpubл. 27.12.2019. [Loktionova AS, Ilovayskaya IA, Eneva NG, Nefedova LN, Kim AI, authors; Loktionova AS, assignee. Diagnostic method of central hypogonadism in women. Russian Federation patent 2710539. 2019 Dec 27.]

## Basal level of luteinizing hormone as a key marker of the idiopathic central hypogonadism in women

A.S. Loktionova<sup>1</sup> • I.A. Ilovayskaya<sup>1</sup>

**Background:** Central hypogonadism (CH) is a syndrome characterized by low levels of peripheral sex steroid hormones due to the lack of central (hypothalamic-pituitary) regulation of reproductive system. In females, CH clinically manifests by amenorrhea, anovulation, and infertility. The classical diagnostic criteria of CH in the absence of organic disease of hypothalamic-pituitary region (“idiopathic” CH) include low gonadotropin levels; however, their levels within the reference ranges do not exclude CH. Moreover, reference ranges for these parameters are different between laboratories. Thus, currently no clear laboratory diagnostic criteria for female CH are available.

**Aim:** To determine the diagnostic value of luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH) basal levels for the confirmation of CH diagnosis in women and to identify cut-offs of basal gonadotropins levels, which can be considered as diagnostic criteria for female CH.

**Materials and methods:** This cross-sectional study included 87 women: 49 with confirmed CH, aged 18 to 36 years (median, 24 [Q21; Q29]), and 38 healthy fertile women with regular menstrual cycles aged 21 to 45 years (median, 23 [Q23; Q28]). In all subjects, LH, FSH, estradiol, testosterone, prolactin, and free thyroxin levels were measured by chemiluminiscent immunoassay.

**Results:** LH, FSH, estradiol, and prolactin levels in the CH patients were significantly lower than those in healthy subjects. The ROC analysis showed that LH level  $\leq 1.95$  ME/l indicated the central genesis of hypogonadism with sensitivity of 81.25% and specificity of 91.89%. Basal FSH level  $\leq 5.075$  ME/l had a 70.00% sensitivity and 77.14% specificity for CH diagnosis.

**Conclusion:** Basal LH level  $\leq 1.95$  ME/l measured by chemiluminiscent immunoassay can be considered as an idiopathic CH diagnostic criterion in female with amenorrhea due to the hypogonadism with sensitivity of  $> 80\%$  and specificity  $> 90\%$ .

**Key words:** central hypogonadism, diagnostic, amenorrhea, gonadotropin-releasing hormone, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone

**For citation:** Loktionova AS, Ilovayskaya IA. Basal level of luteinizing hormone as a key marker of the idiopathic central hypogonadism in women. *Almanac of Clinical Medicine.* 2020;48(7):487–93. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-028.

Received 28 May 2020; revised 30 June 2020; accepted 16 July 2020; published online 11 August 2020

**Anna S. Loktionova** – Assistant, Course of Special Endocrinology, Chair of Endocrinology; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6836-6592>  
✉ 61/2–9 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (925) 305 06 75.  
E-mail: ann-lok@yandex.ru

**Irena A. Ilovayskaya** – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Therapeutic Endocrinology; Professor, Course of Special Endocrinology, Chair of Endocrinology; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3261-7366>

### Funding

The study was supported by the grant from the Foundation for Assistance to Small Innovative Enterprises in Science and Technology (Innovation Promotion Fund), agreement No. 12172GU/2017 from 28.07.2017 (code number 0034055).

### Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

### Acknowledgements

The authors appreciate the contribution of A.A. Glazkov, Research Fellow, Laboratory of Medical and Physical Research, MONIKI, for his contribution to the statistical analysis.

<sup>1</sup>Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



Клиническое наблюдение

# Клиническое наблюдение синдрома частичной резистентности к андрогенам (синдром Рейфенштейна)

Дзеранова Л.К.<sup>1</sup> • Пигарова Е.А.<sup>1</sup> • Иванникова Е.В.<sup>1</sup> • Курило Л.Ф.<sup>2</sup> • Черных В.Б.<sup>2</sup> • Поляков А.В.<sup>2</sup>

**Дзеранова Лариса Константиновна** – д-р мед. наук, ученый секретарь, гл. науч. сотр. отделения нейроэндокринологии и остеопатий, профессор кафедры эндокринологии Института высшего и дополнительного профессионального образования<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-4619>  
✉ 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, Российская Федерация. E-mail: dzeranovalk@yandex.ru

**Пигарова Екатерина Александровна** – и.о. директора Института высшего и дополнительного профессионального образования<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>  
✉ 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, Российская Федерация. E-mail: kpigarova@gmail.com

**Иванникова Екатерина Владимировна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения ожирения и патологии метаболизма отдела терапевтической эндокринологии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2764-1049>

**Курило Любовь Федоровна** – гл. науч. сотр. лаборатории генетики нарушений репродукции<sup>2</sup>

**Черных Вячеслав Борисович** – заведующий лабораторией генетики нарушений репродукции<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7615-8512>

**Поляков Александр Владимирович** – заведующий лабораторией ДНК-диагностики<sup>2</sup>

Приведено описание клинического наблюдения и данные комплексного обследования больного с синдромом частичной резистентности к андрогенам. Пациент, мужчина 25 лет, обратился с жалобами на бесплодный брак. При обследовании диагностирован гипергонадотропный гипогонадизм, венозная гипоспадия, левостороннее варикоцеле, олигоастенотератозооспермия. Результаты цитогенетического анализа свидетельствовали о нормальном мужском кариотипе (46,XY). При проведении молекулярно-генетического исследования выявлена мутация с.731\_736delCGGTGT в экзоне 1 гена AR, что позволило установить точный диагноз – синдром Рейфенштейна. В статье также дан краткий обзор состояний, связанных с нарушением чувствительности к андрогенам, обсуждаются вопросы обследования и консультирования

пациентов с синдромом частичной резистентности к андрогенам.

**Ключевые слова:** резистентность к андрогенам, синдром Рейфенштейна, синдром тестикулярной феминизации, мужские половые гормоны, ген рецептора андрогенов, мутация

**Для цитирования:** Дзеранова ЛК, Пигарова ЕА, Иванникова ЕВ, Курило ЛФ, Черных ВБ, Поляков АВ. Клиническое наблюдение синдрома частичной резистентности к андрогенам (синдром Рейфенштейна). Альманах клинической медицины. 2020;48(7):494–9. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-051.

Поступила 28.05.2020; доработана 12.08.2020; принята к публикации 07.10.2020; опубликована онлайн 15.10.2020

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России; 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»; 115522, г. Москва, ул. Москворечье, 1, Российская Федерация

**С**индром нечувствительности (резистентности) к андрогенам (англ. androgen insensitivity syndrome, AIS) – заболевание с X-сцепленным рецессивным типом наследования [1], характеризующееся полным или частичным отсутствием тканевой чувствительности к мужским половым гормонам [2]. Различают две формы резистентности к андрогенам, к полной форме относится синдром тестикулярной феминизации (синдром Морриса) [3], распространенность которого составляет 1:20 000–64 000 новорожденных с кариотипом 46,XY [4, 5]. Незначительное нарушение чувствительности к мужским половым гормонам

вызывает «мягкие» варианты резистентности к андрогенам, характеризующиеся наличием мужского фенотипа без признаков нарушения формирования пола, но с патологией сперматогенеза и мужским бесплодием [6, 7].

При проведении генетического исследования у большинства пациентов с нечувствительностью к андрогенам выявляют нормальный мужской кариотип (46,XY), в крайне редких случаях у пациентов с тестикулярной феминизацией выявляют кариотип 47,XXY. Наличие у них двух хромосом X обусловлено X-X нерасхождением в мейозе II матери, что ведет к изодисомии по хромосоме X [8, 9].



В многочисленных генетических исследованиях было показано, что причиной нечувствительности (резистентности) к андрогенам становятся различные мутации в гене андрогенового рецептора AR/HUMARA. При этом матери пробандов являются носителями мутации примерно в 70% всех случаев [10–14], остальные 30% случаев составляют герминативные мутации *de novo*, а также постзиготические мутации, которые могут вести к соматическому мозаицизму у пациентов с нечувствительностью к андрогенам [5]. Кроме того, отмечено, что состояние, сходное с неполной резистентностью к андрогенам, может быть вызвано мутацией гена SF-1 (steroidogenic factor-1) [15].

Ген рецептора андрогенов AR/HUMARA, расположенный в проксимальной части длинного плеча хромосомы X (локус Xq12), имеет размер более 90 000 п.н., состоит из 8 экзонов и кодирует белок рецептора андрогенов, содержащий 3 основных участка: N-концевой, ДНК-связывающий и андроген (стероид)-связывающий домены. К настоящему времени описано более 400 мутаций гена AR. Значительная часть из них приводит к появлению терминирующих (нонсенс)-кодонов, которые вызывают преждевременную остановку синтеза полипептидной цепи, к сдвигу рамки считывания или появлению одиночных аминокислотных замен в андроген- или ДНК-связывающем доменах рецептора андрогенов [16]. Мутации гена AR обнаруживают у 95% пациентов с полной формой и 27–72% пациентов с неполной формой нечувствительности к андрогенам, при этом выраженность фенотипического проявления резистентности в значительной мере зависит от тяжести мутации данного гена [5].

Патогенез состояний, вызываемых нарушением функции рецептора андрогенов, связан с отсутствием или различной степенью снижения чувствительности к мужским половым гормонам, секретируемым в пре- и постнатальный период [17]. Дифференцировка гонад проходит по мужскому типу, но дефект реализации функции андрогенов вызывает нарушение маскулинизации и развития половых органов по мужскому типу, при этом не нарушается функция антимюллерова гормона, внутриутробная секреция которого клетками Сертоли ведет к регрессии мюллеровых протоков (отсутствию их производных – матки и маточных труб).

В зависимости от степени резистентности к андрогенам наблюдают различные клинико-морфологические проявления при кариотипе 46,XY: мужской фенотип с нарушением сперматогенеза и бесплодием (во взрослом возрасте),

мужской фенотип с изолированным микропенисом или мошоночно-промежностной гипоспадией, женский фенотип с частичным сращением половых губ, гипертрофией клитора и гинекомастией или типичный женский фенотип [18]. Неполная нечувствительность к андрогенам была описана разными авторами; эти состояния носят названия синдромов Жильбера, Рейфенштейна, Роузвотера и Лаба. Однако они не представляют собой отдельные целостности, и их следует рассматривать как различные фенотипические варианты неполной формы тестикулярной феминизации (частичной резистентности к андрогенам). Фенотипический вариант, при котором строение наружных гениталий близко к нормальному мужскому, описан как синдром Рейфенштейна [19].

При гистологическом исследовании биоптатов гонад от пациентов с резистентностью к андрогенам обнаруживают атрофию и гиалиноз семенных канальцев, интерстициальный фиброз с гиперплазией клеток Лейдига, что указывает на поражение канальцев в постпубертатном периоде. Кроме того, в извитых семенных канальцах выявляют нарушение процессов дифференцировки и развития мужских половых клеток, блок (арест) сперматогенеза [6]. У большинства пациентов с синдромом Рейфенштейна нарушение чувствительности к половым гормонам приводит к секреторной азооспермии, поэтому обычно у них регистрируют единственную жалобу – мужское бесплодие [16].

Как правило, при синдроме тестикулярной феминизации уровень тестостерона и его метаболитов в плазме крови в пределах нормы или повышен. Увеличение скорости продукции тестостерона связано с высокой концентрацией лютеинизирующего гормона (ЛГ) в плазме вследствие нечувствительности гипоталамо-гипофизарной системы к действию андрогенов. Резистентность к регулированию секреции ЛГ действием андрогенов по механизму обратной связи приводит к повышению уровня гонадотропинов в плазме с последующим ускорением секреции как тестостерона, так и эстрадиола яйцеклетками. Вероятно, в норме и в отсутствие эффекта андрогенов секрецию ЛГ регулируют только эстрогены, что вызывает повышение концентрации эстрогенов в плазме крови у мужчин. При наиболее легкой форме нечувствительности к андрогенам у мужчин с бесплодием отмечают гормональные изменения, сходные с таковыми при других аномалиях рецепторов, но меньшей степени выраженности.

## Клиническое наблюдение

Пациент М.С., 25 лет, поступил с жалобами на бесплодие в браке в течение 5 лет. В начале 2010 г. впервые обратился к урологу, было выявлено левостороннее варикоцеле II ст., венечная гипоспадия, по результатам спермограммы – азооспермия. Осенью 2010 г. больной обследован в эндокринологическом отделении по месту жительства, зарегистрировано повышение уровня гонадотропинов и тестостерона: фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) – 15,06 МЕ/л (норма 1,5–12,4), тестостерон – 37,170 нмоль/л (норма 9,9–27,8), пролактин – 177 мМЕ/л (норма 86–390). При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) у пациента обнаружена микроаденома гипофиза размером 3,3 мм. С диагнозом «гонадотропинома» пациент был направлен в отделение нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

При осмотре на момент поступления: рост – 180 см, масса тела – 81 кг, индекс массы тела – 24. Пациент – натуральный блондин с голубыми глазами (рис. 1). Телосложение евнухоидное, кожные покровы нормальной окраски, влажные. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно, распределена преимущественно по абдоминальному типу. Гинекомастии не отмечено. При надавливании на грудные железы – отделяемого нет. Оволосение подмышечное и лобковое развито скудно. Бреется 1 раз в неделю. Тоны сердца ясные, ритм правильный, артериальное давление 110/70 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 79 в минуту. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы легких, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Симптом «поколачивания» отрицательный с обеих сторон. Дизурических явлений нет. Костно-мышечная система не изменена. Щитовидная



Рис. 1. Фенотипические особенности пациента



Рис. 2. Status genitalis: венечная гипоспадия, объемное образование (указаны стрелками)



Рис. 3. Ультразвуковое исследование органов мошонки: визуализируется объемное образование слева, размерами 0,7 × 0,7 × 0,7 см

железа не увеличена, при пальпации безболезненна, мягко-эластичной консистенции, узловых образований не выявлено, клинически – эутиреоз.

Status genitalis: оволосение в лобковой области скудное, по гиноидному типу, искривление полового члена, венечная гипоспадия (рис. 2). Яички уменьшенных размеров, объемом 9,7 см<sup>3</sup> (по данным ультразвукового исследования), мягкой консистенции, слева в мошонке пальпируется округлое образование диаметром до 1 см, наблюдается варикозное расширение вен семенного канатика. Половое развитие пациента соответствует IV стадии по шкале Таннера.

На основании жалоб (бесплодный брак в течение 5 лет), фенотипических особенностей пациента (евнухоидное телосложение, скудное оволосение в андрогензависимых зонах, венечная гипоспадия, уменьшенные в объеме и дряблые яички) и данных лабораторно-инструментального обследования по месту жительства создается впечатление о наличии у пациента неполной формы резистентности к андрогенам (рис. 3).

Данные лабораторно-инструментального обследования: согласно результатам общеклинического и биохимического исследований, клинически значимых изменений не выявлено. По данным гормонального исследования подтверждено умеренное повышение уровня тестостерона до 39,7 нмоль/л (норма 11–33,5), ЛГ до 12,6 мЕд/л (норма 2,5–11,0), ФСГ до 13,1 мЕд/л (норма 1,6–9,7) на фоне нормальных значений глобулина, связывающего половые гормоны, – 55,7 нмоль/л (норма 14,5–65,4) и эстрадиола – 145 пмоль/л (норма 19,7–242,0); исключено нарушение функции щитовидной железы (тиреотропный гормон – 1,496 мЕд/л, норма 0,25–3,5; тироксин свободный – 10,6 пмоль/л, норма 9–20), надпочечников (кортизол – 550,8 нмоль/л, норма 123–626; адренокортикотропный гормон – 27,6 пг/мл, норма 7–66; DHEA-S – 7,07 мкмоль/л, норма 2,41–12,2). Значения инсулиноподобного фактора роста-1, соматотропного гормона, пролактина и его активной фракции 25(OH)D были в пределах референсных значений.



Для оценки гипофизарной гонадотропной функции проведена проба с люлиберином. Отмечены следующие пики: 0-я точка (ЛГ – 26,3 Ед/л, норма 2,5–11; ФСГ – 14,7 Ед/л, норма 1,6–9,7), через час (ЛГ – 176 Ед/л, ФСГ – 38,8 Ед/л), через 4 часа (ЛГ – 200 Ед/л, ФСГ – 66,2 Ед/л). Данные пробы соответствуют нормальному ответу гонадотропинов на стимуляцию.

При проведении МРТ головного мозга данных за наличие аденомы гипофиза не получено: гипофиз обычных размеров, структура аденогипофиза неоднородна, воронка расположена по средней линии. Задняя доля гипофиза не изменена.

По данным ультразвукового исследования предстательная железа симметрична, с ровными, четкими контурами, объемом 19,1 мл (поперечный размер – 3,4 см, переднезадний – 2,7 см, продольный – 4 см). Центральная часть не увеличена, структурно не изменена, изоэхогенная. Периферическая часть без очаговых изменений, структурно не изменена, изоэхогенная. По ходу простатической части уретры участки повышенной или пониженной эхогенности не выявлены. Семенные пузырьки не расширены, структурно не изменены, объемные образования не обнаружены. Патологии мочевого пузыря не выявлено.

При проведении ультразвукового исследования в мошонке обнаружены оба яичка с ровными, четкими контурами, однородной структуры. Объем правого яичка – 5,1 см<sup>3</sup> (длина 3,5 см, ширина 2,1 см, переднезадний размер 1,4 см), левого – 4,5 см<sup>3</sup> (длина 3,3 см, ширина 2,1 см, переднезадний размер 1,3 см). Слева визуализировано небольшое количество свободной жидкости в межболоочечном пространстве. Придатки яичек не изменены с обеих сторон. Слева в области венозного сплетения определяется прилежащее к левому семенному канатику образование округлой формы с четкими, ровными контурами, с гипоехогенным содержимым, с обедненным кровотоком, размерами 0,7×0,7×0,7 см (см. рис. 3). Отмечено усиление венозного оттока слева, что свидетельствовало о наличии левостороннего варикоцеле.

По результатам спермиологического исследования у пациента выявлена олигоспермия (объем эякулята – 0,5 мл), концентрация сперматозоидов 7,8 млн/мл (олигозооспермия средней степени тяжести), pH 8,1, доля живых сперматозоидов – 97%, подвижность 'a' – 6%, 'b' – 10%, 'c' – 8%, 'd' – 76%, доля атипичных (морфологически аномальных) сперматозоидов – 97%, лейкоспермия (1,5 млн). По данным количественного кариологического анализа незрелых половых клеток из осадка эякулята признаков блока сперматогенеза не обнаружено.

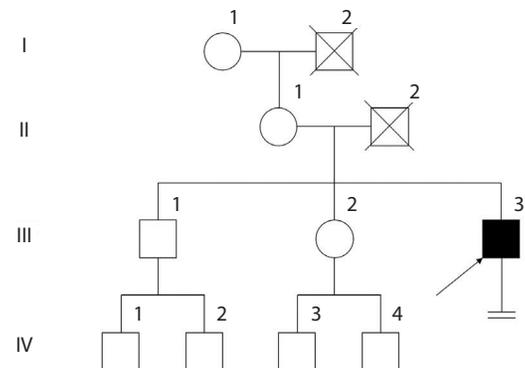
**Данные генетического обследования:** при стандартном цитогенетическом исследовании (по лимфоцитам периферической крови) кариотип

пациента нормальный мужской (46,XY). С целью поиска мутаций андрогенового рецептора проведено секвенирование кодирующих последовательностей экзонов 1–8 гена AR. По результатам молекулярно-генетического исследования обнаружена мутация с.731\_736delCGGTGT. Данная мутация, приведшая к делеции шести нуклеотидов в экзоне 1, не была описана ранее. Она не привела к сдвигу рамки считывания, но, возможно, нарушила модулирующую функцию и/или пространственную конформацию N-концевого домена андрогенового рецептора.

**Формулировка диагноза.** По результатам проведенного комплексного обследования пациенту поставлен следующий клинический диагноз: «Нарушение формирования пола 46,XY. Частичная рецепторная резистентность к андрогенам (синдром Рейфенштейна). Венечная гипоспадия. Киста семенного канатика слева. Левостороннее варикоцеле. Первичное бесплодие. Олиго-II астенотератозооспермия».

## Обсуждение и заключение

Реализация действия мужских половых гормонов на клеточном уровне проходит два этапа: биотрансформации тестостерона в его активный метаболит (дигидротестостерон) под воздействием фермента 5 $\alpha$ -редуктазы и связывание андрогенов с их рецепторами [20, 21]. При нарушении периферического действия гормонов наружные половые органы у плодов мужского пола могут претерпевать изменения в зависимости от степени резистентности к андрогенам. Существующие данные позволяют судить о недостаточной информативности лабораторной диагностики [22]. Специфического лечения для этого заболевания не существует. Значимого снижения репродуктивной функции не выявлено, и беременность партнерши может наступить естественным образом.



**Рис. 4.** Фрагмент генеалогического древа семьи пробанда. Пробанд (пациент) указан стрелкой



У пациентов с двойственным строением гени- талий, бесплодием в анамнезе, повышением уровня мужских половых гормонов на этапе диагностики обязательным считаем проведение медико-генети- ческого обследования (цитогенетического и моле- кулярно-генетического анализа с исследованием гена *AR*) [23, 24], а также консультирование не- скольких специалистов, в том числе эндокриноло- га, генетика и уролога. Выявление мутаций в гене

*AR* позволяет поставить точный диагноз, что имеет значение для семьи пробанда, а у пациентов в до- пубертатном периоде может сыграть роль в выбо- ре пола. Кроме того, проведение ДНК-диагностики мутаций в гене *AR* среди родственников пробанда (рис. 4) дает возможность определить гетерозигот- ных носителей мутации для оценки риска, а в слу- чаях мутации – выполнить преимплантационную или пренатальную диагностику [25].

## Дополнительная информация

### Согласие пациента

Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации и фотоматериалов в журнале «Альманах клинической медицины».

### Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнитель- ного финансирования со стороны третьих лиц.

### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциаль- ных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

### Участие авторов

Л.К. Дзеранова – ведение и клиническое описание пациента, редактирование текста; Е.А. Пигарова – ве- дение и клиническое описание пациента, редакти- рование текста; Е.В. Иванникова – написание текста;

Л.Ф. Курило – генетическое консультирование, ге- нетическое обследование, редактирование текста; В.Б. Черных – генетическое консультирование, ге- нетическое обследование, редактирование текста; А.В. Поляков – генетическое консультирование, ге- нетическое обследование, редактирование текста. Все авторы внесли существенный вклад в проведение ис- следования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## Литература / References

1. Hashmi A, Hanif F, Hanif SM, Abdullah FE, Shamim MS. Complete Androgen Insensitivity Syndrome. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2008;18(7):442–4.
2. Giwercman A, Kledal T, Schwartz M, Giwercman YL, Leffers H, Zazzi H, Wedell A, Skakkebaek NE. Preserved male fertility despite decreased androgen sensitivity caused by a mutation in the ligand-binding domain of the androgen receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(6):2253–9. doi: 10.1210/jcem.85.6.6626.
3. Trzmiel-Bira A, Filus A, Kuliczowska-Płaksej J, Laczmański L, Medraś M. [The androgen receptor gene polymorphism and clinical picture of androgen deficiency syndrome during aging male of men's population in Wrocław]. *Endokrynol Pol*. 2009;60(5):370–8. Polish.
4. Jääskeläinen J. Molecular biology of androgen insensitivity. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;352(1–2):4–12. doi: 10.1016/j.mce.2011.08.006.
5. Колодкина АА, Калинин ЮЮ, Нижник АН, Файзулин АК, Карманов МЕ, Тюльпаков АН. Дефекты генов *AR* и *SRD5A2* у пациентов с нарушением периферического действия андрогенов. *Проблемы эндокринологии*. 2011;57(5):24–9. doi: 10.14341/probl201157524-29. [Kolodkina AA, Kalinchenko Nlu, Nizhnik AN, Faizulin AK, Karmanov ME, Tiul'pakov AN. [Defects of *AR* and *SRD5A2* genes in the patients presenting with the abnormal peripheral action of androgens]. *Problems of Endocrinology*. 2011;57(5):24–9. Russian. doi: 10.14341/probl201157524-29.]
6. Ahmed SF, Cheng A, Dovey L, Hawkins JR, Martin H, Rowland J, Shimura N, Tait AD, Hughes IA. Phenotypic features, androgen receptor binding, and mutational analysis in 278 clinical cases reported as androgen insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(2): 658–65. doi: 10.1210/jcem.85.2.6337.
7. Audi L, Fernández-Cancio M, Carrascosa A, Andaluz P, Torán N, Piró C, Vilaró E, Vicens-Calvet E, Gussinyé M, Albus MA, Yeste D, Clemente M, Hernández de la Calle I, Del Campo M, Vendrell T, Blanco A, Martínez-Mora J, Granada ML, Salinas I, Forn J, Calaf J, Angerri O, Martínez-Sopena MJ, Del Valle J, García E, Gracia-Bouthelier R, Lapunzina P, Mayayo E, Labarta JI, Lledó G, Sánchez Del Pozo J, Arroyo J, Pérez-Aytes A, Beneyto M, Segura A, Borrás V, Gabau E, Caimarí M, Rodríguez A, Martínez-Aedo MJ, Carrera M, Castaño L, Andrade M, Bermúdez de la Vega JA; Grupo de Apoyo al Síndrome de Insensibilidad a los Andrógenos (GrApSIA). Novel (60%) and recurrent (40%) androgen receptor gene mutations in a series of 59 patients with a 46,XY disorder of sex development. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(4): 1876–88. doi: 10.1210/jc.2009-2146.
8. Coutant R, Mallet D, Lahlou N, Bouhours-Nouet N, Guichet A, Coupris L, Croué A, Morel Y. Heterozygous mutation of steroidogenic factor-1 in 46,XY subjects may mimic partial androgen insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(8):2868–73. doi: 10.1210/jc.2007-0024.
9. Grumbach MM, Hughes IA, Conte FA. Disorders of sex differentiation. In: Melled S, Polonsky K, P. PR, Kronenberg H, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 12<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders; 2011. p. 842–1002.
10. Choong CS, Quigley CA, French FS, Wilson EM. A novel missense mutation in the amino-terminal domain of the human androgen receptor gene in a family with partial androgen insensitivity syndrome causes reduced efficiency of protein translation. *J Clin Invest*. 1996;98(6):1423–31. doi: 10.1172/JCI118930.
11. Patterson MN, Hughes IA, Gottlieb B, Pinsky L. The androgen receptor gene mutations database. *Nucleic Acids Res*. 1994;22(17):3560–2.
12. Chen CP, Chern SR, Wang TY, Wang W, Wang KL, Jeng CJ. Androgen receptor gene mutations in 46,XY females with germ cell tumours. *Hum Reprod*. 1999;14(3):664–70. doi: 10.1093/humrep/14.3.664.
13. Hannema SE, Scott IS, Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE, Coleman N, Hughes IA. Testicular development in the complete androgen insensitivity syndrome. *J Pathol*. 2006;208(4): 518–27. doi: 10.1002/path.1890.
14. Coutant R, Mallet D, Lahlou N, Bouhours-Nouet N, Guichet A, Coupris L, Croué A, Morel Y. Heterozygous mutation of steroidogenic factor-1 in 46,XY subjects may mimic partial androgen insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(8):2868–73. doi: 10.1210/jc.2007-0024.
15. Davies HR, Hughes IA, Savage MO, Quigley CA, Trifiro M, Pinsky L, Brown TR, Patterson MN. Androgen insensitivity with mental retardation: a contiguous gene syndrome? *J Med Genet*. 1997;34(2):158–60. doi: 10.1136/jmg.34.2.158.
16. Chang CS, Kokontis J, Liao ST. Molecular cloning of human and rat complementary DNA encoding androgen receptors. *Science*. 1988;240(4850):324–6. doi: 10.1126/science.3353726.



17. Goglia U, Vinanzi C, Zuccarello D, Malpassi D, Ameri P, Casu M, Minuto F, Foresta C, Ferone D. Identification of a novel mutation in exon 1 of androgen receptor gene in an azoospermic patient with mild androgen insensitivity syndrome: case report and literature review. *Fertil Steril*. 2011;96(5):1165–9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.08.033.
18. Frader J, Alderson P, Asch A, Aspinall C, Davis D, Dreger A, Edwards J, Feder EK, Frank A, Hedley LA, Kittay E, Marsh J, Miller PS, Mouradian W, Nelson H, Parens E. Health care professionals and intersex conditions. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158(5):426–8. doi: 10.1001/archpedi.158.5.426.
19. Reifstein EC Jr. Hereditary familial hypogonadism. *Recent Progr Horm Res*. 1947;3:224–5.
20. Balducci R, Ghirri P, Brown TR, Bradford S, Boldrini A, Boscherini B, Sciarra F, Toscano V. A clinician looks at androgen resistance. *Steroids*. 1996;61(4):205–11. doi: 10.1016/0039-128x(96)00015-3.
21. Raicu F, Giuliani R, Gatta V, Palka C, Franchi PG, Lelli-Chiesa P, Tumini S, Stuppia L. Novel mutation in the ligand-binding domain of the androgen receptor gene (I790p) associated with complete androgen insensitivity syndrome. *Asian J Androl*. 2008;10(4):687–91. doi: 10.1111/j.1745-7262.2008.00376.x.
22. Mongan NP, Tadokoro-Cuccaro R, Bunch T, Hughes IA. Androgen insensitivity syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015;29(4):569–80. doi: 10.1016/j.beem.2015.04.005.
23. Hughes IA, Werner R, Bunch T, Hiort O. Androgen insensitivity syndrome. *Semin Reprod Med*. 2012;30(5):432–42. doi: 10.1055/s-0032-1324728.
24. Batista RL, Costa EMF, Rodrigues AS, Gomes NL, Faria JA Jr, Nishi MY, Arnhold IJP, Domenice S, Mendonca BB. Androgen insensitivity syndrome: a review. *Arch Endocrinol Metab*. 2018;62(2):227–35. doi: 10.20945/2359-3997000000031.
25. Massin N, Bry H, Vija L, Maione L, Constanciu E, Haddad B, Morel Y, Claessens F, Young J. Healthy birth after testicular extraction of sperm and ICSI from an azoospermic man with mild androgen insensitivity syndrome caused by an androgen receptor partial loss-of-function mutation. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;77(4):593–8. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04402.x.

## A clinical case of partial androgen resistance syndrome (Reifenstein syndrome)

L.K. Dzeranova<sup>1</sup> • E.A. Pigarova<sup>1</sup> • E.V. Ivannikova<sup>1</sup> • L.F. Kurilo<sup>2</sup> • V.B. Chernykh<sup>2</sup> • A.V. Polyakov<sup>2</sup>

In the paper we describe a clinical case and provide integrated clinical and laboratory data of a patient with partial androgen resistance syndrome. A 25-year-old male was referred for medical evaluation for an infertile marriage. After a comprehensive assessment, he was diagnosed with hypergonadotropic hypogonadism, coronal hypospadias, left-sided varicocele, and oligoasthenoteratozoospermia. Cytogenetic analysis showed normal male karyotype (46,XY). Molecular genetic analysis identified the c.731\_736delC-GGTGT mutation in the exon 1 of the androgen receptor (AR) gene, what allowed for making a diagnosis of Reifenstein syndrome. In addition, we give a brief literature review of the clinical conditions associated with abnormal androgen sensitivity and discuss the problems of testing

and counseling of patients with partial androgen resistance syndrome.

**Key words:** androgen resistance, Reifenstein syndrome, testicular feminization syndrome, male sex hormones, androgen receptor gene, mutation

**For citation:** Dzeranova LK, Pigarova EA, Ivannikova EV, Kurilo LF, Chernykh VB, Polyakov AV. A clinical case of partial androgen resistance syndrome (Reifenstein syndrome). *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(7):494–9. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-051.

Received 28 May 2020; revised 12 August 2020; accepted 7 October 2020; published online 15 October 2020

### Informed consent statement

The patient has voluntarily signed his informed consent for the publication of his personal medical information and photo content in the *Almanac of Clinical Medicine* journal.

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

### Authors contributions

L.K. Dzeranova, consultation and clinical description of the patient, text editing; E.A. Pigarova, consultation and clinical description of the patient, text editing; E.V. Ivannikova, text writing; L.F. Kurilo, genetic counseling, genetic testing, text editing; V.B. Chernykh, genetic counseling, genetic testing, text editing; A.V. Polyakov, genetic counseling, genetic testing, text editing. All the authors have contributed significantly to the study conduct and preparation of the paper, have read and approved its final version before the publication.

**Larisa K. Dzeranova** – MD, PhD, Academic Secretary, Chief Research Fellow, Department of Neuroendocrinology and Osteopathy; Professor, Chair of Endocrinology, Institute of Higher and Continuing Professional Education<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-4619>

✉ 11 Dmitriya Ul'yanova ul., Moscow, 117036, Russian Federation. E-mail: dzeranovalk@yandex.ru

**Ekaterina A. Pigarova** – Acting Director, Institute of Higher and Continuing Professional Education<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>

✉ 11 Dmitriya Ul'yanova ul., Moscow, 117036, Russian Federation. E-mail: kpigarova@gmail.com

**Ekaterina V. Ivannikova** – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Obesity and Pathology of Metabolism, Unit of Therapeutic Endocrinology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2764-1049>

**Lyubov' F. Kurilo** – Chief Research Fellow, Laboratory of Genetics of Reproduction Disorders<sup>2</sup>

**Vyacheslav B. Chernykh** – Head of Laboratory of Genetics of Reproduction Disorders<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7615-8512>

**Aleksandr V. Polyakov** – Head of Laboratory of DNA diagnostics<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Center; 11 Dmitriya Ul'yanova ul., Moscow, 117036, Russian Federation

<sup>2</sup>Research Centre of Medical Genetics; 1 Moskvorech'e ul., Moscow, 115522, Russian Federation



Клинические наблюдения

# Место ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа в лечении сахарного диабета 2-го типа: от клинических исследований к реальной практике

Мисникова И.В.<sup>1</sup> • Ковалева Ю.А.<sup>1</sup> • Губкина В.А.<sup>1</sup>

**Мисникова Инна Владимировна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отделения терапевтической эндокринологии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1668-8711>

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (495) 631 73 76.  
E-mail: [inna-misnikova@mail.ru](mailto:inna-misnikova@mail.ru)

**Ковалева Юлия Александровна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения терапевтической эндокринологии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7327-2486>

**Губкина Валерия Алексеевна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения терапевтической эндокринологии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7813-8013>

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

При сахарном диабете 2-го типа (СД2) происходит развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний, что позволяет его рассматривать как кардиоренальный метаболический синдром. Это следует учитывать при выборе сахароснижающих препаратов. Пациенты с СД2, получающие инсулинотерапию, часто имеют длительный анамнез диабета, сердечно-сосудистые заболевания, хроническую болезнь почек, ожирение, нуждаются в назначении больших доз инсулина и/или сложных схем инсулинотерапии для поддержания контроля гликемии, что не всегда приводит к достижению целевых уровней гликемии и гликированного гемоглобина (HbA1c). Добавление к любой схеме инсулинотерапии препаратов из класса ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2), доказавших свои кардио- и ренопротективные свойства, представляется рациональной комбинацией у пациентов с СД2 и может иметь ряд преимуществ.

В статье приводятся 4 клинических примера назначения дапаглифлозина – препарата из класса иНГЛТ-2 – пациентам, находящимся на инсулинотерапии, имеющим СД2 с длительным анамнезом (10–26 лет), а также

сердечно-сосудистые заболевания, хроническую болезнь почек, ожирение. Назначение дапаглифлозина позволило улучшить гликемический контроль, стабилизировать дозу инсулина, а также снизить массу тела без увеличения частоты серьезных эпизодов гипогликемий у пациентов, исходно получавших большие дозы инсулина. В долгосрочной перспективе можно ожидать снижения прогрессирования сердечно-сосудистых рисков и рисков госпитализаций вследствие имеющихся осложнений заболевания.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, контроль гликемии, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа

**Для цитирования:** Мисникова ИВ, Ковалева ЮА, Губкина ВА. Место ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа в лечении сахарного диабета 2-го типа: от клинических исследований к реальной практике. Альманах клинической медицины. 2020;48(7):500–9. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-056.

Поступила 08.06.2020; доработана 14.08.2020; принята к публикации 05.11.2020; опубликована онлайн 11.11.2020

**С**ахарный диабет (СД) вследствие неуклонного роста распространенности признан Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) неинфекционной эпидемией. В настоящее время, по данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF), в мире СД болеют 463 млн взрослых, или 9,3% населения в возрасте от 20 до 79 лет. СД увеличивает

риск инвалидизации и преждевременной смерти: в 2019 г. 11,6% смертей было связано с этим заболеванием [1].

В Московской области, согласно региональному регистру больных СД, являющегося частью федерального регистра, в 2019 г. насчитывалось 247 502 больных СД (3258,18 на 100 тыс. населения области), из них 228 618 (92,4%) пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2). В структуре



смертности пациентов с СД2 ведущими причинами были сердечно-сосудистые заболевания: хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (38,7%), острые сердечно-сосудистые заболевания (10,7%), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) (9,8%).

Достижение долгосрочного контроля гликемии по-прежнему остается важной задачей в лечении пациентов с СД на всех этапах заболевания. Однако в последние годы СД2 рассматривается как кардиоренальный метаболический синдром и стала очевидной необходимость нового подхода к подбору сахароснижающих препаратов на основе их влияния на сердечно-сосудистые и ренальные риски. При СД2 происходит ряд процессов, определяющих развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний. К ним относят системное субклиническое воспаление, повышенную продукцию внеклеточного матрикса, гипертрофию левого желудочка, нарушение метаболизма сердца и апоптоз кардиомиоцитов. К классу препаратов с доказанными кардио- и ренопротекторными свойствами относятся ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2). Механизм их действия обусловлен снижением реабсорбции глюкозы в почечных канальцах. Они обеспечивают уменьшение массы тела и умеренное снижение артериального давления (АД), имеют низкий риск гипогликемий, их эффект не зависит от наличия инсулина в крови. Ингибиторы НГЛТ-2 могут влиять на некоторые из основных молекулярных и клеточных путей, вовлеченных в развитие и прогрессирование сердечной недостаточности (СН) при СД. Предположительно, иНГЛТ-2 могут оптимизировать энергетический метаболизм в сердце. Кроме того, при интерстициальном отеке, сопровождающем ХСН, иНГЛТ-2 избирательно действуют на регуляцию межклеточной жидкости, уменьшая ее количество, но при этом практически не влияя на внутрисосудистый объем жидкости [2].

Ингибиторы НГЛТ-2 способствуют лучшему сохранению функции почек по сравнению с другими сахароснижающими препаратами при лечении пациентов с СД2 в рутинной клинической практике [3]. В патогенезе диабетической нефропатии большое значение имеет развитие внутриклубочковой гипертензии, возникающей в результате расширения приносящей артериолы и сужения выносящей артериолы. Назначение иНГЛТ-2 стимулирует натрийурез, что, в свою очередь, приводит к вазоконстрикции приносящей артериолы с результирующим

снижением внутригломерулярной гипертензии. Этот механизм может объяснить долгосрочный ренопротективный эффект иНГЛТ-2 при СД2. Ингибиторы НГЛТ-2 могут назначаться в различных схемах лечения, включая монотерапию, комбинацию с препаратами неинсулинового ряда, а также с инсулином.

По ряду параметров сложную группу среди пациентов с СД2 представляют собой больные, которым назначен инсулин. В большинстве случаев инсулинотерапия проводится пациентам с длительным анамнезом диабета, многие из которых имеют сердечно-сосудистые заболевания и хроническую болезнь почек (ХБП) или высокие риски их развития. Другая проблема инсулинотерапии, особенно у пациентов с ожирением, – необходимость назначения больших доз инсулина для поддержания контроля гликемии. В ряде случаев даже сложные схемы инсулинотерапии – режимы многократных инъекций – не дают достаточного эффекта в отношении достижения целевых значений гликемии и гликированного гемоглобина (HbA1c). Нередко увеличение дозы инсулина, особенно прандиального, приводит к еще большему повышению массы тела. В Московской области на инсулинотерапии находятся 39 894 человека (16,68% от всех больных СД2): только пролонгированные инсулины назначены 17 635 пациентам (44,2% от всех пациентов на инсулинотерапии), смешанные препараты инсулинов – 9809 (24,6%), интенсифицированная инсулинотерапия – 12 450 (31,2%) больным (данные онлайн-регистра СД Московской области от марта 2020 г.).

В соответствии с современными международными и отечественными рекомендациями по лечению больных СД2 [4, 5] добавление иНГЛТ-2 к любой схеме инсулинотерапии, особенно при наличии у пациентов сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза (АССЗ), СН со сниженной фракцией выброса (ФВ), ХБП с альбуминурией, а также факторов риска развития этих состояний, представляется рациональной комбинацией и может иметь ряд преимуществ. Однако до сих пор особенности применения этой группы препаратов вызывают вопросы у врачей, так как в этом случае требуется учитывать не только степень контроля гликемии и необходимость ее коррекции, но и фактор наличия сердечно-сосудистых рисков у пациента. Представленные ниже клинические примеры описывают реальные ситуации, в которых выбор иНГЛТ-2 оправдан и имеет преимущества перед другими классами антидиабетических препаратов.



## Клиническое наблюдение 1

Пациент 1, мужчина, 59 лет. Диагноз СД2 установлен в возрасте 46 лет, длительность заболевания 13 лет. В течение 8 лет находился на терапии различными таблетированными сахароснижающими препаратами, затем в связи с отсутствием достижения целевых значений гликемии был переведен на интенсифицированную схему инсулинотерапии. На момент обращения доза инсулина составляла 214 ЕД в сутки (150 ЕД инсулина длительного действия (ИДД) и 64 ЕД инсулина ультракороткого действия (ИУКД)). На этом фоне уровень гликемии в течение суток составлял 11–25 ммоль/л, HbA1c был равен 12,1%.

СД2 осложнен диабетической полинейропатией (дистальный тип, сенсомоторная форма), нефропатией смешанного генеза (диабетической, гипертонической), ХБП С3аА3 (расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) по СКД-ЕРІ 51 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, альбуминурия 500 мг/сут). Из сопутствующих заболеваний отмечена ишемическая болезнь сердца (ИБС) в течение 13 лет (стенокардия напряжения 2–3-го функционального класса (ФК)). Мерцательная аритмия (постоянная форма, тахисистолический вариант). ХСН IIa, 2 ФК по NYHA (New York Heart Association – классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации). Гипертоническая болезнь 3-й стадии, артериальная гипертензия 3-й степени, очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Принимает дигоксин 0,25 мг по 1/2 таблетки, аписабан в дозе 5 мг, лизиноприл 20 мг, амлодипин 10 мг, торасемид 5 мг, ацетилсалициловую кислоту 100 мг, симвастатин 10 мг, фенофибрат 175 мг/сут. В 2013 г. перенес ОНМК. Ожирение 3-й степени (индекс массы тела (ИМТ) 38,1 кг/м<sup>2</sup>).

### Диагноз

*Основной:* СД2 (целевой уровень HbA1c менее 7,5%).

*Осложнение основного:* диабетическая нефропатия смешанного генеза (диабетическая, гипертоническая), ХБП С3аА3. Диабетическая полинейропатия (дистальный тип, сенсомоторная форма).

*Сопутствующий:* ИБС (стенокардия напряжения 2–3 ФК). Мерцательная аритмия (постоянная форма, тахисистолический вариант). ХСН IIa, 2 ФК по NYHA. Артериальная гипертензия 3-й степени, очень высокий риск ССО. Состояние после ОНМК от 2013 г. Неполная осложненная катаракта обоих глаз. Ожирение 3-й степени (ВОЗ).

Основные проблемы и особенности клинической ситуации

1. Наличие у больного нефропатии смешанного генеза (диабетической, гипертонической) со снижением рСКФ до 51 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и альбуминурией до 500 мг/сут.

2. Наличие у больного ХСН 2 ФК и АСС3 (ИБС, ОНМК в анамнезе).
3. Отсутствие достижения целевых показателей гликемического контроля (уровень гликемии в течение суток 11–25 ммоль/л, HbA1c 12,1%) на фоне интенсифицированной инсулинотерапии в высокой суточной дозе (214 ЕД).
4. Увеличение массы тела при повышении дозы инсулина, ожирение 3-й степени.

### Коррекция терапии

У пациента имелись АСС3 и ХБП с альбуминурией, в связи с чем, в соответствии с консенсусом ADA/EASD (American Diabetes Association / European Association for the Study of Diabetes – Американская ассоциация диабета / Европейская ассоциация по изучению диабета) в редакции 2019 г. [4], для снижения сердечно-сосудистого риска к лечению следовало добавить препараты из группы иНГЛТ-2. Кроме того, несмотря на большие дозы инсулина, сохранялся плохой гликемический контроль (HbA1c 12,1%), что диктовало изменение схемы лечения. Согласно алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД Российской ассоциации эндокринологов, иНГЛТ-2, в частности дапаглифлозин, служат препаратами выбора для пациента с установленным атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием, ХБП и ХСН [5]. С учетом возраста и осложнений целевой уровень HbA1c должен составлять < 7,5%, гликемия натощак < 7,5 ммоль/л, через 2 часа < 10,0 ммоль/л. Больному к лечению был добавлен дапаглифлозин в дозе 10 мг.

### Результаты лечения через 3 месяца

На фоне продолжающейся интенсифицированной инсулинотерапии в сочетании с дапаглифлозином в дозе 10 мг в сутки отмечено улучшение показателей гликемического контроля (снижение уровня HbA1c на 3%), снижение общей суточной дозы инсулина на 24 ЕД (табл. 1). Достигнуто уменьшение массы тела на 8 кг (со 118 до 110 кг) и, соответственно, снижение ИМТ с 38,1 до 35,5 (кг/м<sup>2</sup>).

### Обсуждение

В соответствии с консенсусом ADA/EASD по контролю гипергликемии у больных СД2 [4], для пациентов с установленным АСС3 или без такового, но с СН и ФВ < 45%, ХБП (рСКФ от 30 до 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) или альбуминурией > 30 мг/г, особенно > 300 мг/г, предпочтение следует отдавать препаратам из класса иНГЛТ-2. Пациентам с ХБП иНГЛТ-2 рекомендуются для предотвращения прогрессирования ХБП, СН, крупных сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистой смерти.

Доказано, что у пациентов с СД2 риск госпитализации по причине СН на 33% выше в сравнении с людьми

**Таблица 1.** Динамика массы тела, суточной дозы инсулина и HbA1c у пациента 1

Показатель	Период наблюдения		Динамика
	1 месяц	3 месяца	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	38,1	35,5	-2,6
Суточная доза инсулина, ЕД	214	190	-24
HbA1c, %	12,1	9,1	-3,0

ИМТ – индекс массы тела

без СД2 (9,4 против 5,9%, скорректированное отношение шансов 1,33, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,18–1,50) [6]. При этом риск смерти в течение года после госпитализации составляет около 30% [7]. Целый ряд крупных клинических исследований сердечно-сосудистой безопасности сахароснижающих препаратов показал, что иНГЛТ-2 снижают риск такой комбинированной конечной точки, как сердечно-сосудистая смерть и/или госпитализация по причине СН [8–10]. По результатам крупнейшего на данный момент исследования по препаратам класса иНГЛТ-2 DECLARE-TIMI 58 с участием 17 160 пациентов из 33 стран установлено, что дапаглифлозин значимо – на 17% – снижает риск госпитализации по причине СН и/или сердечно-сосудистой смерти (4,9 против 5,8%, относительный риск (ОР) 0,83, 95% ДИ 0,73–0,95,  $p=0,005$ ), в первую очередь за счет уменьшения риска госпитализации вследствие СН (ОР 0,73, 95% ДИ 0,61–0,88) [10]. Кроме того, по данным исследования DECLARE-TIMI 58 показано сокращение на 69% риска терминальной почечной недостаточности и на 40% – смерти от болезни почек. Учитывая наличие у больного в анамнезе ХСН и ХБП, в данной клинической ситуации назначение дапаглифлозина обосновано возможностью улучшить гликемический контроль и снизить риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов и прогрессирования ХБП.

### Выводы

Назначение дапаглифлозина пациенту с СД2 и ХБП позволит в долгосрочной перспективе уменьшить риск прогрессирования ХБП, СН, крупных сердечно-сосудистых событий (острого инфаркта миокарда (ОИМ) и ОНМК) и сердечно-сосудистой смерти, также вероятно получение дополнительного преимущества от назначения препарата из класса иНГЛТ-2 в отношении снижения рисков госпитализации вследствие имеющейся у больного ХСН. Пациенту, длительно не компенсированному на фоне больших доз инсулинотерапии, добавление к лечению дапаглифлозина позволило достичь улучшения гликемического контроля (снижение уровня HbA1c на 3%) на фоне уменьшения на 24 ЕД общей суточной дозы инсулина и снижения на 8 кг массы тела.

## Клиническое наблюдение 2

Пациент 2, мужчина, 68 лет. Диагноз СД2 установлен в возрасте 58 лет, длительность заболевания 10 лет. В течение 9 лет получал различные таблетированные сахароснижающие препараты, на фоне которых в течение первых 4 лет показатели гликемии соответствовали целевым значениям. В 2013 г. в связи с отсутствием достижения целевых значений гликемии к лечению был добавлен базальный инсулин в дозе 60 ЕД в сутки. В 2014 г. перенес ОИМ. С этого времени переведен на интенсифицированную инсулинотерапию с постепенной титрацией дозы до 135 ЕД в сутки (80 ЕД ИДД и 55 ЕД ИУКД) и отменой таблетированных сахароснижающих препаратов. На данной схеме инсулинотерапии достигнуты целевые значения гликемии в течение суток, уровень HbA1c равен 7,4%.

СД осложнен диабетической нейропатией (дистальный тип, сенсорная форма), нефропатией смешанного генеза (диабетической, гипертонической), ХБП С2А1 (рСКФ по СКД-EPI 80 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Из сопутствующих заболеваний – артериальная гипертензия в течение 18 лет с максимальным повышением АД до 210/100 мм рт. ст. ИБС (стенокардия напряжения), в 2014 г. перенес ОИМ. ХСН с 2014 г. Ожирение 1-й степени (ИМТ 34,1 кг/м<sup>2</sup>).

### Диагноз

*Основной:* СД2 (целевой уровень HbA1c менее 7,5%).

*Осложнение основного:* диабетическая нефропатия смешанного генеза (диабетическая, гипертоническая), ХБП С2А1. Диабетическая нейропатия (дистальный тип, сенсорная форма).

*Сопутствующий:* ИБС (стенокардия напряжения 3 ФК). Постинфарктный кардиосклероз (ОИМ в 2014 г.). Артериальная гипертензия 3-й степени, очень высокий риск ССО. ХСН 3 ФК по NYHA. Ожирение 1-й степени (ВОЗ).

Основные проблемы и особенности клинической ситуации

1. Наличие у больного ХСН со сниженной ФВ (40%).
2. На фоне интенсифицированной инсулинотерапии достигнут целевой уровень HbA1c – 7,4%.

### Коррекция терапии

Согласно алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД Российской ассоциации эндокринологов с учетом возраста и осложнений [5], в данной клинической ситуации целевой уровень HbA1c у больного должен был соответствовать значениям <7,5%, гликемия натощак <7,5 ммоль/л, через 2 часа <10,0 ммоль/л.

На фоне интенсифицированной инсулинотерапии в дозе 135 ЕД в сутки уровень HbA1c уже соответствовал

**Таблица 2.** Динамика массы тела, суточной дозы инсулина и HbA1c у пациента 2

Показатель	Период наблюдения		Динамика
	1 месяц	3 месяца	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	34,1	33,8	-0,3
Суточная доза инсулина, ЕД	135	135	0
HbA1c, %	7,4	7,0	-0,4

ИМТ – индекс массы тела

целевым значениям и составлял 7,4% (< 7,5%). При этом по данным анамнеза у больного имелась АССЗ (ИБС – стенокардия напряжения 3 ФК). Постинфарктный кардиосклероз (ОИМ в 2014 г.) и ХСН со сниженной ФВ (40%), в связи с чем, в соответствии с консенсусом АДА/ЕАСД в редакции 2019 г. [4], для снижения сердечно-сосудистого риска к лечению должны быть добавлены препараты из группы иНГЛТ-2, что требовало изменения схемы лечения. Больному к лечению был добавлен дапаглифлозин в дозе 10 мг.

#### Результаты лечения через 3 месяца

В результате коррекции терапии у больного отмечена тенденция к уменьшению массы тела (1 кг) при стабильной дозе инсулина и сохранении целевых показателей гликемии (табл. 2).

#### Обсуждение

Пациенты с СД2, находящиеся на инсулинотерапии, как правило, имеют длительный анамнез СД2 и сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, в том числе СН. Согласно консенсусу АДА/ЕАСД в редакции 2019 г., у больных высокого риска с установленным диагнозом СД2 [4] назначение агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 или иНГЛТ-2 для снижения рисков крупных сердечно-сосудистых событий, СН, сердечно-сосудистой смерти или прогрессирования ХБП следует рассматривать независимо от исходного уровня или индивидуализированной цели HbA1c. Несмотря на достигнутый целевой для данного пациента уровень HbA1c 7,4% следовало рассмотреть назначение иНГЛТ-2, поскольку у него имела место СН со сниженной ФВ. В исследовании DECLARE-TIMI 58 именно у пациентов с СН и ФВ менее 45% дапаглифлозин продемонстрировал более значимое уменьшение сердечно-сосудистой смертности, госпитализаций по поводу СН и общей смертности. Так, по сравнению с группой плацебо у таких пациентов риск сердечно-сосудистой смерти сократился на 45%, риск общей смертности – на 41%, риск госпитализации по поводу СН – на 36% [11]. Это подтверждается данными по подгруппе пациентов с СД2

и сниженной ФВ в исследовании DAPA-HF [12], по результатам которого риск наступления серьезного сердечно-сосудистого события (смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, госпитализация по поводу СН или срочное обращение по поводу СН) уменьшился на 25%.

#### Выводы

Назначение дапаглифлозина в данной клинической ситуации пациенту с СД2 и ХСН со сниженной ФВ, достигнутому целевому уровню HbA1c на фоне интенсифицированной инсулинотерапии, позволило на фоне стабильной дозы инсулина сохранить удовлетворительный гликемический контроль (HbA1c 7,0%) и добиться тенденции к уменьшению массы тела (-1 кг). При этом назначение препарата из класса иНГЛТ-2 в перспективе позволит получить дополнительный эффект в виде снижения сердечно-сосудистых рисков.

#### Клиническое наблюдение 3

Пациентка 3, женщина, 72 года. Диагноз СД2 установлен в возрасте 46 лет, длительность заболевания 26 лет. В течение 15 лет обходилась без медикаментозной сахароснижающей терапии, затем назначен метформин 1000 мг в сочетании с глимепиридом в дозе 4 мг в сутки. Пять лет назад к лечению добавлен базальный инсулин. Три года назад в связи с отсутствием достижения целевых значений гликемии была переведена на интенсифицированную схему инсулинотерапии. На момент обращения доза инсулина составляла 110 ЕД в сутки (56 ЕД ИДД и 54 ЕД ИУКД). На этом фоне гликемия в течение суток составляла 8–15 ммоль/л, HbA1c равен 10,3%.

СД осложнен диабетической нейропатией (дистальный тип, сенсорная форма), нефропатией смешанного генеза (диабетической, гипертонической), ХБП С2А3 (рСКФ по СКД-ЕРІ 77 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

Из сопутствующих заболеваний – артериальная гипертензия в течение 12 лет с максимальным повышением АД до 160/90 мм рт. ст. (в качестве гипотензивной терапии принимает бисопролол 10 мг, рамиприл 2,5 мг), АД на этом фоне в пределах 115–130/80 мм рт. ст. Первичный гипотиреоз в течение 7 лет. Принимает левотироксин натрия в дозе 175 мкг в сутки, уровень тиреотропного гормона на этом фоне в пределах референсных значений. Ожирение 1-й степени – ИМТ 32 (кг/м<sup>2</sup>).

#### Диагноз

*Основной:* СД2 (целевой уровень HbA1c < 7,5%).

*Осложнение основного:* диабетическая нефропатия смешанного генеза (диабетическая, гипертоническая), ХБП С2А3. Диабетическая полинейропатия (дистальный тип, сенсорная форма).

**Таблица 3.** Динамика массы тела, суточной дозы инсулина и HbA1c у пациентки 3

Показатель	Период наблюдения		Динамика
	1 месяц	3 месяца	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,0	31,2	-0,8
Суточная доза инсулина, ЕД	82	65	-17
HbA1c, %	10,3	8,6	-1,7

ИМТ – индекс массы тела

*Сопутствующий:* первичный гипотиреоз как исход аутоиммунного тиреоидита в фазе медикаментозной компенсации. Ожирение 1-й степени. Артериальная гипертензия 2-й степени, очень высокий риск ССО.

Основные проблемы и особенности клинической ситуации

1. Значительное превышение имеющихся показателей гликемического контроля по сравнению с целевыми (HbA1c 10,3%), гликемия в течение суток 8–15 ммоль/л на фоне интенсифицированной инсулинотерапии в большой дозе (110 ЕД в сутки).
2. Выраженная длительность заболевания (26 лет), что предполагает значительное снижение либо отсутствие остаточной секреторной способности  $\beta$ -клеток и, соответственно, диктует необходимость использовать для усиления сахароснижающей терапии препараты с инсулинонезависимым действием, которым характеризуются препараты из класса иНГЛТ-2.
3. Наличие факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, таких как артериальная гипертензия, ожирение, возраст более 60 лет.

Коррекция терапии

Согласно алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД Российской ассоциации эндокринологов [5] с учетом возраста и отсутствия макрососудистых осложнений, в данной клинической ситуации целевой уровень HbA1c должен был соответствовать значениям <7,5%, гликемия натощак <7,5 ммоль/л, через 2 часа <10,0 ммоль/л.

Учитывая отсутствие достижения целевых значений гликемии на фоне интенсифицированной инсулинотерапии в высоких дозах, длительный стаж заболевания, а также наличие факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, к лечению добавлен дапаглифлозин в дозе 10 мг.

Результаты лечения через 3 месяца

Назначение инсулинотерапии в сочетании с дапаглифлозином в дозе 10 мг в сутки позволило добиться

улучшения показателей гликемии и снизить уровень HbA1c на 1,7%, что сопровождалось снижением общей суточной дозы инсулина на 17 ЕД (табл. 3) и умеренным уменьшением массы тела (на 2 кг).

Обсуждение

В данной клинической ситуации у больной СД2 не было сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, но были факторы риска, такие как ожирение, артериальная гипертензия и возраст более 60 лет. Больные СД2, у которых нет в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний, но при этом имеются множественные факторы, повышающие риск их развития, также могут получить дополнительные преимущества от назначения препаратов из класса иНГЛТ-2, так как это позволяет не только улучшать показатели гликемии, но и воздействовать на имеющиеся факторы риска. Так, в исследовании S. Del Prato и соавт. показано, что назначение дапаглифлозина в сочетании с метформином позволяет снизить массу тела к 208-й неделе на 3,65 кг (95% ДИ 3,01–4,3), при этом разница с группой глипизида в сочетании с метформином составила -4,38 кг. Уровень систолического АД уменьшился на 3,69 мм рт. ст. (95% ДИ -5,24 – -2,14) в группе дапаглифлозина в сочетании с метформином, а в группе глипизида в сочетании с метформином снижение систолического АД составило 0,02 мм рт. ст. При этом в группе дапаглифлозина в сочетании с метформином результаты по сокращению массы тела и систолического АД удавалось удерживать на протяжении четырехлетнего периода [13]. Эффективное снижение массы тела на фоне назначения дапаглифлозина было также показано в работе М.А. Nauck и соавт., где у пациентов, получавших дапаглифлозин, отмечалось существенное уменьшение скорректированной средней массы тела на 3,2 кг в течение 52 недель исследования. Было также показано, что значительная доля пациентов (33,3%) достигла снижения массы тела на  $\geq 5\%$  [14]. Возможность назначения препаратов из класса иНГЛТ-2 в качестве первичной профилактики нашла свое отражение в инструкциях по их применению, а также в алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (2019) [5]. Соответственно, назначение больной СД2 с множественными факторами риска дапаглифлозина в качестве первичной профилактики развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов представляется целесообразным.

Выводы

Назначение дапаглифлозина пациентке с длительным стажем заболевания, множественными факторами риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов и отсутствием компенсации углеводного обмена на фоне больших доз инсулина в данной



клинической ситуации позволило снизить уровень HbA1c на 1,7%, а также добиться уменьшения дозы инсулина на 17 ЕД и массы тела на 2 кг. Кроме того, назначение препарата из класса иНГЛТ-2 позволит получить дополнительный эффект в отношении первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

#### Клиническое наблюдение 4

Пациент 4, мужчина, 57 лет. Диагноз СД2 установлен в возрасте 33 лет, когда во время диспансеризации была выявлена гипергликемия 14 ммоль/л (длительность заболевания – 24 года). В течение 12 лет обходился без медикаментозной сахароснижающей терапии, затем назначен метформин 2000 мг в сутки с дальнейшим присоединением глимепирида в постепенно увеличивающейся дозе до 8 мг в сутки. На данной терапии находился в течение 6 лет, затем переведен на интенсифицированную инсулинотерапию в сочетании с метформином. Неоднократные попытки коррекции дозы инсулина не приводили к значимому улучшению гликемического контроля. На момент обращения в клинику доза инсулина составляла 120 ЕД в сутки (72 ЕД ИДД и 48 ЕД ИУКД). На этом фоне отмечались выраженные колебания гликемии в течение суток (7–22 ммоль/л), HbA1c равен 8,9%.

СД осложнен диабетической препролиферативной ретинопатией, диабетической полинейропатией (дистальный тип, сенсомоторная форма), нефропатией смешанного генеза (диабетической, гипертонической), ХБП С1А3 (СКФ по СКД-ЕР1 96,85 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

Из сопутствующих заболеваний – артериальная гипертензия в течение 10 лет с максимальным повышением АД до 180/100 мм рт. ст. (в качестве гипотензивной терапии принимает бисопролол 5 мг, амлодипин 10 мг, эналаприл 20 мг). АД в пределах 130/80 мм рт. ст.

Первичный гипотиреоз в течение 6 лет. Принимает левотироксин натрия в дозе 88 мкг в сутки, уровень тиреотропного гормона на этом фоне в пределах референсных значений.

Ожирение 3-й степени в течение 12 лет, на момент осмотра масса тела 120 кг, ИМТ 40,6 (кг/м<sup>2</sup>).

#### Диагноз

*Основной:* СД2 (целевой уровень HbA1c менее 7%).

*Осложнение основного:* диабетическая ретинопатия обоих глаз, препролиферативная стадия; нефропатия смешанного генеза (диабетическая, гипертоническая), ХБП С1А3. Диабетическая полинейропатия (дистальный тип, сенсомоторная форма).

*Сопутствующий:* первичный гипотиреоз как исход аутоиммунного тиреоидита в фазе медикаментозной компенсации. Ожирение 3-й степени. Артериальная гипертензия 3-й степени, очень высокий риск ССО. Неполная осложненная катаракта обоих глаз.

Основные проблемы и особенности клинической ситуации

1. Гликемия не в целевых значениях (7–22 ммоль/л в течение суток, HbA1c 8,9%) на фоне интенсифицированной инсулинотерапии (120 ЕД в сутки) в сочетании с метформином 2000 мг в сутки.
2. График работы (работает охранником) не дает возможности осуществлять регулярный прием пищи и самоконтроль гликемии.
3. Ошибки в схеме инъекций инсулина (периодически путает ИДД и ИУКД и пропускает инъекции).
4. Несколько раз в неделю испытывает состояния гипогликемии.
5. Отмечает увеличение массы тела на 45 кг за 12 лет.

#### Коррекция терапии

Согласно алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД Российской ассоциации эндокринологов с учетом возраста и осложнений [5], целевой уровень HbA1c в данной клинической ситуации должен был соответствовать значениям <7,0%, гликемия натощак <7,0 ммоль/л, через 2 часа <9,0 ммоль/л.

Учитывая отсутствие достижения целевых значений HbA1c на фоне интенсифицированной инсулинотерапии в высокой дозе (уровень HbA1c 8,9%), увеличение массы тела, что ведет к усугублению имеющейся инсулинорезистентности, наличие гипогликемических состояний, связанных с нарушением техники инъекций инсулина, а также отсутствие в условиях стационара чрезмерно высоких значений показателей гликемии по данным гликемического профиля (табл. 4), было принято решение о добавлении к лечению дапаглифлозина в качестве альтернативы дальнейшему увеличению дозы инсулина.

В ходе динамического наблюдения показатели гликемического профиля соответствовали целевым значениям, что дало возможность снизить дозу ИДД и постепенно сокращать дозу ИУКД вплоть до его отмены (см. табл. 4).

#### Результаты лечения через 3 месяца

На фоне комбинированного лечения ИДД в дозе 64 ЕД, метформином в дозе 2000 мг и дапаглифлозином в дозе 10 мг в сутки отмечено улучшение показателей гликемического контроля (гликемия в течение суток составила 4,6–8,0 ммоль/л, HbA1c – 7,3 в отсутствие эпизодов гликемии). Отмечено также уменьшение массы тела на 9 кг (вес составил 111 кг), ИМТ – 37,5 (кг/м<sup>2</sup>).

#### Обсуждение

СД2 представляет собой прогрессирующее заболевание: уже на момент его диагностики около 50% β-клеток не функционируют должным образом, и с каждым годом их количество уменьшается, что ведет

**Таблица 4.** Динамика показателей гликемии и дозы сахароснижающих препаратов у пациента 4

Период наблюдения, сутки	Показатели гликемии, ммоль/л				Проведенная коррекция
	9:00	13:00	18:00	21:00	
1	7,5	6,4	5,5	8,3	ИУКД 14–18–16 ЕД, ИДД 72 ЕД, метформин 1000 мг × 2 раза
3	6,4	5,0	8,7	8,6	ИУКД 14–14–14 ЕД, ИДД 64 ЕД, метформин 1000 мг × 2 раза, дапаглифлозин 10 мг
7	5,4	5,9	5,5	5,4	ИУКД 10–10–10 ЕД, ИДД 64 ЕД, метформин 1000 мг × 2 раза, дапаглифлозин 10 мг
9	7,0	5,2	5,7	–	ИУКД 8–8–8 ЕД, ИДД 64 ЕД, метформин 1000 мг × 2 раза, дапаглифлозин 10 мг
10	4,7	5,2	5,6	5,9	ИУКД 4–4–4 ЕД, ИДД 64 ЕД, метформин 1000 мг × 2 раза, дапаглифлозин 10 мг
12	5,8	5,3	7,8		ИУКД – отмена, ИДД 64 ЕД, метформин 1000 мг × 2 раза, дапаглифлозин 10 мг

ИДД – инсулин длительного действия, ИУКД – инсулин ультракороткого действия

к повышению потребности в сахароснижающих препаратах. Соответственно, возникает необходимость в регулярном и своевременном мониторинге эффективности проводимой сахароснижающей терапии, ее интенсификации, в том числе назначении инсулинотерапии для поддержания показателей гликемии в целевом диапазоне. В большинстве случаев СД2 ассоциирован с ожирением или наличием избыточной массы тела, а добавление к лечению инсулина, особенно назначение интенсифицированной инсулинотерапии в больших дозах, затрудняет рекомендуемое для таких пациентов снижение массы тела. При этом инсулинорезистентность, сопровождающая избыточный вес, в свою очередь, ведет к необходимости дальнейшего, иногда значительного, увеличения дозы инсулина. В таких ситуациях целесообразно назначение препаратов из класса иНГЛТ-2, которые имеют инсулинонезависимое действие и могут применяться у пациентов с длительным течением СД2, в том числе находящихся на инсулинотерапии [15]. Это способствует достижению целевых показателей гликемии, а кроме того, может способствовать уменьшению массы тела и тем самым – инсулинорезистентности. Так, по данным рандомизированного двухлетнего исследования дапаглифлозин улучшал гликемический контроль, стабилизировал дозу инсулина и приводил к снижению массы тела без увеличения серьезных эпизодов гипогликемии у пациентов с СД2, получавших исходно большие дозы инсулина ( $\geq 30$  ЕД/сут) [15]. К 104-й неделе наблюдения в группе пациентов, получавших плацебо, средняя доза инсулина увеличилась на 18,3 ЕД/сут, а вес – на 1,8 кг, тогда как в группе, в которой к инсулину был добавлен дапаглифлозин, доза инсулина была стабильной, а вес пациентов снизился на 0,9–1,4 кг. При этом в группе дапаглифлозина более значительно снизился HbA1c.

## Выводы

Назначение дапаглифлозина больному СД2 с неудовлетворительными показателями гликемии в течение длительного времени на фоне инсулинотерапии в высокой дозе в сочетании с метформином позволило достичь следующих результатов:

- улучшить показатели гликемического контроля (гликемия в течение суток составила 4,6–8,0 ммоль/л, HbA1c – 7,3% (отмечено снижение на 1,6%));
- снизить общую суточную дозу инсулина на 56 ЕД;
- применить более простую схему лечения (комбинация базального инсулина с метформином и дапаглифлозином на фоне отмены ИУКД), что позволяет избавиться от необходимости подсчета углеводов по системе хлебных единиц и коррекции дозы прандиального инсулина, а также уменьшить частоту измерений гликемии при проведении самоконтроля;
- уменьшить риск гипогликемии (за время наблюдения у пациента не было отмечено эпизодов гипогликемии);
- уменьшить массу тела на 9 кг.

## Заключение

В соответствии с современными международными и отечественными рекомендациями по лечению больных СД2, основанными на результатах завершившихся международных рандомизированных клинических исследований, при интенсификации сахароснижающей терапии необходимо использовать персонализированный подход к выбору конкретного препарата. При наличии у больного помимо СД2 АССЗ, СН со сниженной ФВ, ХБП с альбуминурией предпочтение следует отдавать препаратам из класса иНГЛТ-2, что позволит снизить риск прогрессирования



ХБП, СН, крупных сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистой смерти. Наличие у больного СД2 множественных факторов риска развития данных состояний также служит поводом к назначению препаратов из класса иНГЛТ-2 с целью воздействия на имеющиеся факторы риска. Наконец, у больных СД2 с длительным течением заболевания на инсулинотерапии в высоких дозах, которая тем не менее не позволяет им достичь целевых значений гликемического контроля и нередко ассоциирована с увеличением массы тела, использование глифлозинов также может быть эффективным вследствие их инсулинонезависимого сахароснижающего действия.

Описанные клинические ситуации объединяет то, что все пациенты имели длительный стаж СД2, избыточный вес, получали инсулинотерапию в больших дозах, при этом в большинстве случаев без достижения целевых показателей

гликемического контроля. В первом наблюдении назначение препарата из класса иНГЛТ-2 было обусловлено имеющейся у больного ХБП со снижением рСКФ и альбуминурией, ХСН и АССЗ (ИБС, ОНМК в анамнезе). Во втором случае выбор сахароснижающего препарата был обоснован наличием СН со сниженной ФВ. В третьем показанием к назначению дапаглифлозина послужило наличие у больной факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Четвертое клиническое наблюдение показательным тем, что добавление препарата из класса иНГЛТ-2 позволило существенно упростить режим сахароснижающей терапии, улучшить гликемический контроль без увеличения риска гипогликемии. Во всех рассматриваемых примерах проведенная коррекция лечения дала возможность улучшить показатели гликемии, снизить массу тела и в большинстве случаев уменьшить среднюю суточную дозу инсулина. ©

## Дополнительная информация

### Согласие пациента

Все пациенты добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Альманах клинической медицины».

### Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Участие авторов

Все авторы внесли равный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## Литература / References

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 2019 [Internet]. 9<sup>th</sup> edition. Available from: <https://diabetesatlas.org/en/resources/>.
2. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia*. 2018;61(10): 2108–17. doi: 10.1007/s00125-018-4670-7.
3. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Furtado RHM, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Sabatine MS. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019;393(10166):31–9. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X.
4. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, D'Alessio DA, Davies MJ. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2020;63(2):221–8. doi: 10.1007/s00125-019-05039-w.
5. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, ред. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й вып. Сахарный диабет. 2019;22(51):1–144. doi: 10.14341/DM221S1. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, editors. [Standards of specialized diabetes care]. 9<sup>th</sup> ed. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(51):1–144. Russian. doi: 10.14341/DM221S1.]
6. Cavender MA, Steg PG, Smith SC Jr, Eagle K, Ohman EM, Goto S, Kuder J, Im K, Wilson PW, Bhatt DL; REACH Registry Investigators. Impact of Diabetes Mellitus on Hospitalization for Heart Failure, Cardiovascular Events, and Death: Outcomes at 4 Years From the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Circulation*. 2015;132(10):923–31. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014796.
7. Chen J, Normand SL, Wang Y, Krumholz HM. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998–2008. *JAMA*. 2011;306(15): 1669–78. doi: 10.1001/jama.2011.1474.
8. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22): 2117–28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
9. Neal B, Perkovic V, Matthews DR. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(21):2099. doi: 10.1056/NEJMc1712572.
10. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347–57. doi: 10.1056/NEJMoa1812389.
11. Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, Zelniker TA, Cahn A, Furtado RHM, Kuder J, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Bonaca MP, Ruff CT, Desai AS, Goto S, Johansson PA, Gause-Nilsson I, Johansson P, Langkilde AM, Raz I, Sabatine MS, Wiviott SD. Effect of Dapagliflozin on Heart Failure



and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2019;139(22):2528–36. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040130.

12. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bělohávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM; DAPA-HF Trial Committees and Inves-

tigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995–2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.

13. Del Prato S, Nauck M, Durán-García S, Maffei L, Rohwedder K, Theuerkauf A, Parikh S. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(6):581–90. doi: 10.1111/dom.12459.

14. Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, Durán-García S, Rohwedder K, Elze M, Parikh SJ. Dapagliflozin

versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care*. 2011;34(9):2015–22. doi: 10.2337/dc11-0606.

15. Wilding JP, Woo V, Rohwedder K, Sugg J, Parikh S; Dapagliflozin 006 Study Group. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(2):124–36. doi: 10.1111/dom.12187.

## The role of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: from clinical research to real practice

I.V. Misnikova<sup>1</sup> • Yu.A. Kovaleva<sup>1</sup> • V.A. Gubkina<sup>1</sup>

In type 2 diabetes mellitus (T2DM), the development and progression of cardiovascular diseases occurs, which allows it to be considered as a cardiorenal metabolic syndrome. This should be taken into account when choosing hypoglycemic drugs. Patients with T2DM receiving insulin therapy often have a long history of diabetes, cardiovascular disease, chronic kidney disease, obesity, and need to be prescribed high doses of insulin and/or complex insulin therapy regimens to maintain glycemic control, which does not always lead to the achievement of target levels of glycemia and glycated hemoglobin (HbA1c). Adding to any insulin therapy regimen drugs from the class of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors (SGLT-2), which have proven their cardio- and renoprotective properties, seems to be a rational combination in patients with T2DM and may have a number of advantages.

The article presents 4 clinical examples of dapagliflozin administration, a drug from the SGLT-2 class, to patients who are on insulin therapy, having T2DM with a long history (10–26 years),

as well as cardiovascular diseases, chronic kidney disease, and obesity. Dapagliflozin administration allowed to improve glycemic control, to stabilize the insulin dose, as well as reduce body weight without increasing the frequency of serious episodes of hypoglycemia in patients who initially received large doses of insulin. In the long term, we can expect reduction of the progression of cardiovascular risks and the risks of hospitalization due to existing complications of the disease.

**Key words:** diabetes mellitus, glycemic control, sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors

**For citation:** Misnikova IV, Kovaleva YuA, Gubkina VA. The role of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: from clinical research to real practice. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(7):500–9. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-056.

Received 8 June 2020; revised 14 August 2020; accepted 5 November 2020; published online 11 November 2020

### Informed consent statement

All the patients had voluntarily signed their informed consents for the publication of their personal medical information in an anonymized form in the *Almanac of Clinical Medicine* journal.

### Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

### Authors' contributions

All the authors have contributed equally to the preparation of the paper, have read and approved its final version before submission.

**Inna V. Misnikova** – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Therapeutic Endocrinology; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1668-8711>  
✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 631 73 76.  
E-mail: inna-misnikova@mail.ru

**Yulia A. Kovaleva** – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Therapeutic Endocrinology; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7327-2486>

**Valeriya A. Gubkina** – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Therapeutic Endocrinology; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7813-8013>

<sup>1</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



# Информация для авторов

Принципы редакционной этики, которых придерживается журнал «Альманах клинической медицины», основаны на рекомендациях, политике, правилах практического поведения, разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)), Комитетом по этике научных публикаций (<https://publicationethics.org/>), Советом научных редакторов (<https://www.councilscienceeditors.org/resource-library/editorial-policies/white-paper-on-publication-ethics/>), Всемирной ассоциацией медицинских редакторов (<http://www.wame.org/policies>), Европейской ассоциацией научных редакторов (<http://www.ease.org.uk/>), российской Ассоциацией научных редакторов и издателей (<https://rasep.ru/sovet-po-etike/deklaratsiya>). Настоящее положение базируется на документах этих организаций и на материалах издательства Elsevier. В нем раскрываются общие принципы и правила, которыми должны руководствоваться в своих взаимоотношениях участники процесса научных публикаций: авторы, рецензенты, редакторы, издатели, распространители и читатели.

## Положение о принципах редакционной этики

### Основные термины

*Этика научных публикаций* – система норм профессионального поведения во взаимоотношениях авторов, рецензентов, редакторов, издателей и читателей в процессе создания, распространения и использования научных публикаций.

*Редактор* – представитель научного журнала или издательства, осуществляющий подготовку материалов для публикации, а также поддерживающий общение с авторами и читателями научных публикаций.

*Автор* – лицо или группа лиц (коллектив авторов), участвующих в создании публикации результатов научного исследования.

*Рецензент* – эксперт, действующий от имени научного журнала или издательства и проводящий научную экспертизу авторских материалов с целью определения возможности их публикации.

*Издатель* – юридическое или физическое лицо, осуществляющее выход в свет научной публикации.

*Читатель* – любое лицо, ознакомившееся с опубликованными материалами.

*Плагиат* – умышленное присвоение авторства чужого произведения науки или искусства, чужих идей или

изобретений. Плагиат может быть нарушением авторско-правового законодательства и патентного законодательства и в качестве такового повлечь за собой юридическую ответственность.

### Принципы профессиональной этики в деятельности редактора и издателя

*В своей деятельности редактор несет ответственность за обнародование авторских произведений, что накладывает необходимость следования основополагающим принципам:*

– При принятии решения о публикации редактор научного журнала руководствуется достоверностью представления данных и научной значимостью рассматриваемой работы.

– Редактор должен оценивать интеллектуальное содержание рукописей вне зависимости от расы, пола, сексуальной ориентации, религиозных взглядов, происхождения, гражданства, социального положения или политических предпочтений авторов.

– Неопубликованные данные, полученные из представленных к рассмотрению рукописей, не должны использоваться для личных целей или передаваться



третьим лицам без письменного согласия автора. Информация или идеи, полученные в ходе редактирования и связанные с возможными преимуществами, должны сохраняться конфиденциальными и не использоваться с целью получения личной выгоды.

– Редактор не должен допускать к публикации информацию, если имеется достаточно оснований полагать, что она является плагиатом. Все рукописи, поступающие в журнал «Альманах клинической медицины», проходят проверку через систему «Антиплагиат».

– Редактор совместно с издателем не должны оставлять без ответа претензии, касающиеся рассмотренных рукописей или опубликованных материалов, а также при выявлении конфликтной ситуации принимать все необходимые меры для восстановления нарушенных прав.

### Этические принципы в деятельности рецензента

*Рецензент осуществляет научную экспертизу авторских материалов, в связи с чем его действия должны носить непредвзятый характер, заключающийся в соблюдении следующих принципов:*

– Рукопись, полученная для рецензирования, должна рассматриваться как конфиденциальный документ, который нельзя передавать для ознакомления или обсуждения третьим лицам, не имеющим на то полномочий от редакции.

– Рецензент обязан давать объективную и аргументированную оценку изложенным результатам исследования. Персональная критика автора неприемлема.

– Неопубликованные данные, полученные из представленных к рассмотрению рукописей, не должны использоваться рецензентом для личных целей.

– Рецензент, который не обладает, по его мнению, достаточной квалификацией для оценки рукописи либо не может быть объективным, например, в случае конфликта интересов с автором или организацией, должен сообщить редактору об исключении его из процесса рецензирования данной рукописи.

### Принципы, которыми должен руководствоваться автор научных публикаций

*Автор (или коллектив авторов) осознает, что несет первоначальную ответственность за новизну и достоверность результатов научного исследования, что предполагает соблюдение следующих принципов:*

– Авторы статьи должны предоставлять достоверные результаты проведенных исследований. Заведомо ошибочные или сфальсифицированные утверждения неприемлемы.

– Авторы должны гарантировать, что результаты исследования, изложенные в предоставленной рукописи, полностью оригинальны. Заимствованные фрагменты

или утверждения должны быть оформлены как цитата с обязательным указанием автора и первоисточника. Чрезмерные заимствования из собственных произведений, а также плагиат в любых формах, включая неформатированные цитаты, перефразирование или присвоение прав на результаты чужих исследований, неэтичны и неприемлемы.

– Необходимо признавать вклад всех лиц, так или иначе повлиявших на ход исследования, в частности, в статье должны быть представлены ссылки на работы, которые имели значение при проведении исследования.

– Авторы не должны предоставлять в журнал рукопись, которая была отправлена в другой журнал и находится на рассмотрении, а также статью, уже опубликованную в другом журнале.

– Соавторами статьи должны быть указаны все лица, внесшие существенный вклад в проведение исследования. Среди соавторов недопустимо указывать лиц, не участвовавших в исследовании. Согласно рекомендациям ICMJE (<http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>) все авторы должны соответствовать одновременно всем четырем критериям авторства.

В этой связи в разделе рукописи «**Дополнительная информация**» в параграфе «**Участие авторов**» необходимо описать вклад каждого автора, используя, например, следующие формулировки:

Х.Х. Автор – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста;

Х.Х. Автор – анализ результатов, написание текста, статистическая обработка данных, редактирование рукописи;

Х.Х. Автор – анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста статьи;

Х.Х. Автор – уход и наблюдение за лабораторными животными, создание ортотопической модели, проведение комплексного обследования животных, написание текста;

Х.Х. Автор – дизайн экспериментальной части исследования, анализ результатов, написание текста;

Х.Х. Автор – анализ клинико-экспериментальных результатов исследования, написание текста, редактирование рукописи;

Х.Х. Автор – разработка дизайна проекта, формирование групп пациентов, набор клинического материала, анализ и интерпретация результатов, написание текста;

Х.Х. Автор – разработка дизайна клинической части исследования, анализ и интерпретация результатов, написание и редактирование текста;

Х.Х. Автор – концепция и дизайн статьи, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

– Если автор обнаружит существенные ошибки или неточности в статье на этапе ее рассмотрения или после ее опубликования, он должен как можно скорее уведомить об этом редакцию журнала.



– Авторы должны задекларировать все потенциальные **конфликты интересов**, а также раскрыть **источники финансирования работы**.

В разделе рукописи «**Дополнительная информация**» в параграфе «**Конфликт интересов**» необходимо указать наличие явных и потенциальных конфликтов интересов, то есть условий и фактов, способных повлиять на результаты исследования или их трактовку (например, финансирование от заинтересованных лиц и компаний, их участие в обсуждении результатов исследования, написании рукописи и т.д.), используя, например, следующие формулировки:

Х.Х. Автор получал исследовательские гранты, вознаграждение за лекции или консультации от ... (перечень фармацевтических компаний);

Х.Х. Автор – лектор компаний (перечень фармацевтических компаний);

Х.Х. Автор – лектор, участник экспертных советов компаний (перечень компаний);

Ряд исследований, включенных в обзор, проводился с участием компании (название компании).

В случае отсутствия таковых использовать следующую формулировку: «Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи».

В разделе рукописи «**Дополнительная информация**» в параграфе «**Финансирование**» следует указать источник(и) финансирования проведенной научной работы (при наличии таковых, например, грант), используя, к примеру, следующие формулировки:

«Исследование выполнено при финансовой поддержке (финансовом обеспечении) ...».

«Исследование выполнено при финансовом обеспечении ... (название учреждения – места работы авторов)».

«Финансирование за счет средств бюджета ГБУЗ ..., частное финансирование ФИО».

«Работа проведена в рамках выполнения Государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации № ...».

«Поисково-аналитическая работа по подготовке рукописи проведена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № ...)».

«Исследование выполнено в рамках проведения диссертационной работы, финансирование осуществлялось университетом за счет средств на утвержденные НИР».

«Работа выполнена при финансовой поддержке грант-программы «УМНИК» 20... Фонда ... в рамках реализации научного проекта «Разработка метода диагностики ...».

В случае отсутствия финансирования использовать следующую формулировку: «Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц».

– Статья, представляющая собой результаты исследования с участием людей и животных, должна

содержать раздел «**Этическая экспертиза**», в котором должно быть отражено следующее:

Информация о результатах рассмотрения протокола исследования этическим комитетом любого уровня: а) процитировано заключение этического комитета; б) указан номер документа; в) дата его подписания, а также г) официальное наименование этического комитета.

Если исследование проведено с участием людей в качестве объектов, авторы должны подтвердить, что работа выполнена в соответствии с этическими принципами проведения биомедицинских исследований, отраженными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. В рукописи должно быть четко отражено, что от всех людей, ставших объектами исследования, получено добровольное информированное согласие.

Если в экспериментальном исследовании объектами исследования выступали живые люди или животные, авторы должны отразить в рукописи, что все стадии исследования проведены в соответствии с законодательством и нормативными документами (перечислить таковые). Авторы также должны предоставить информацию о том, что протокол исследования рассматривался в этическом комитете с обязательным указанием названия комитета (или организации, при котором комитет создан), даты и номера протокола заседания, на котором проведение экспериментального исследования было одобрено.

### **Политика в отношении внесения исправлений и отзыва статьи из печати (ретракция)**

Если автор обнаружит ошибку, опечатку или неточность в своей опубликованной статье, он должен незамедлительно сообщить об этом в редакцию журнала «Альманах клинической медицины». Если редакция получила обоснованные сведения от третьей стороны о том, что публикация содержит существенные ошибки, автор обязан изъять работу или исправить ошибки в максимально короткие сроки, либо опровергнуть заявление о наличии ошибок, предоставив в редакцию необходимые доказательства. В текущем выпуске печатной и электронной версии журнала редакция публикует сообщение о допущенной ошибке, а в электронной версии журнала (на сайте) появляется исправленная версия статьи. Все версии опубликованных статей поддерживаются сервисом CrossMark системы CrossRef.

В случае выявления существенных нарушений публикационной этики со стороны авторов редакция журнала может отозвать статью из печати. При этом редакция действует в соответствии с Правилами отзыва (ретракция) статьи от публикации, разработанными Ассоциацией научных редакторов и издателей (<https://rasep.ru/sovet-po-etike/pravilo-otzyva-retragirovaniya-stati-ot-publikatsii>).

**С полной информацией о журнале можно ознакомиться на сайте: [almclinmed.ru](http://almclinmed.ru)**

