

# Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания. Актуальный подход к модификации образа жизни и лечению пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

Е.А.Волкова<sup>✉</sup>, О.Ф.Малыгина

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Минздрава России. 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

<sup>✉</sup>doctorelena555@gmail.com

## Аннотация

**Обоснование.** Очень актуальной представляется проблема выбора оптимальных схем сахароснижающей терапии в связи с ростом числа пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа и повышенной смертностью таких больных от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Современные рекомендации, представленные в консенсусном отчете Американской диабетической ассоциацией (ADA) совместно с Европейской ассоциацией по изучению сахарного диабета (EASD) от 2018 г., отражают комплексные подходы к лечению взрослых пациентов с СД 2-го типа не только с целью улучшения гликемического контроля, но и с целью снижения ССЗ и смертности от них.

**Материалы и методы.** Для написания данного обзора были проанализированы как консенсусный отчет ADA/EASD от 2018 г., так и рекомендации отечественных алгоритмов по лечению СД, а также ряда зарубежных источников, включая документы, подготовленные Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) за 2008 г. и Американской ассоциацией клинических эндокринологов (AACE) за последний год.

**Результаты.** Для снижения риска ССЗ и смертности при СД 2-го типа необходим комплексный контроль факторов риска их развития, включая изменение образа жизни пациента и применение безопасных и эффективных лекарственных средств, которые будут способствовать достижению целей нормализации липидного обмена, артериального давления, тромбоцитарного звена. Модификации образа жизни уделяется пристальное внимание. Под ней подразумевается поддержка и повышение уровня грамотности пациентов, разработка и реализация индивидуально подобранной программы нутритивной терапии, увеличение физической активности пациентов. При СД 2-го типа большое значение придается также самоконтролю уровня гликемии крови, поскольку он позволяет обученному пациенту лучше контролировать течение своего заболевания. Благоприятный для пациентов прогноз возможен только при комплексном и индивидуальном подходе.

**Заключение.** Несмотря на новые эффективные и безопасные препараты, более 1/2 пациентов не достигают целевых уровней гликемии. Имеет значение терапевтическая инертность, которая носит многофакторный характер. Необходимы усилия для ее преодоления, как со стороны всей системы здравоохранения, так и со стороны врачей и пациентов. Актуальной является современная комбинированная сахароснижающая терапия, позволяющая воздействовать на разные патогенетические механизмы, нивелировать вариабельность гликемии с повышением приверженности лекарственной терапии. На всех этапах лечения СД 2-го типа необходимо помнить о многофакторном и индивидуальном подходе для достижения долгосрочных успехов.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, образ жизни, обучение пациентов, структурированные учебные программы, немедикаментозные методы лечения, самоконтроль, глюкометры, сахароснижающие препараты, сердечно-сосудистые заболевания, хроническая почечная недостаточность, ожирение.

**Для цитирования:** Волкова Е.А., Малыгина О.Ф. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания. Актуальный подход к модификации образа жизни и лечению пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Consilium Medicum. 2019; 21 (1): 74–80. DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190273

## Review

# Diabetes mellitus and cardiovascular diseases. An updated approach to lifestyle modification and treatment of patients with diabetes mellitus type 2

Elena A. Volkova<sup>✉</sup>, Olga F. Malygina

I.I.Mechnikov North-West State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 41, Kirochnaia st., Saint Petersburg, 191015, Russian Federation

<sup>✉</sup>doctorelena555@gmail.com

## Abstract

**Background.** The issue of optimal antihyperglycemic therapy choice presents essential, taking into consideration the increase of number of patients with diabetes mellitus (DM) type 2 and excessive mortality of these patients from cardiovascular diseases (CVD). The updated recommendations presented in consensus report of American Diabetes Association (ADA) in cooperation with European Association for the Study of Diabetes (EASD) in 2018 reflect complex approach to treatment of adult patients with DM type 2 that aims not only to improve glycemic control, but also to decrease CVD incidence and mortality.

**Materials and methods.** In order to write this review we analyzed ADA/EASD consensus report of 2018 as well as Russian algorithms and recommendations on DM treatment and several foreign sources including 2008 documents from US Food and Drug Administration (FDA) and the documents from American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) published over the past year.

**Results.** A complex control of risk factors that includes patient's lifestyle change and use of safe and effective medications that will contribute to lipid metabolism, arterial blood pressure and thrombocyte function normalization is required in order to reduce CVD risk and mortality in patients with DM type 2. Lifestyle modification is placed special focus on. It comprises patients' encouragement and competence increase as well as development and implementation of an individualized program of nutrition intervention and patients' physical activity increase. In patients with DM type 2 glycemia self-control is considered to be of great importance because it allows the trained patients to control the disease course much better. A favorable prognosis is possible only when complex individual approach is used.

**Conclusion.** Despite development of new effective and safe medications, more than 1/2 of the patients do not reach glycemia target levels. Therapeutic inactivity, that is multifactorial, is of great significance. In order to cope with it efforts are required both from the whole health care system and from medical practitioners and patients themselves. Modern combined antihyperglycemic therapy that has effect on various pathogenic mechanisms and allows to level down glycemia variability and increase treatment compliance is quite actual. During all stages of DM type 2 treatment it is essential to bear in mind that multifactor and individualized approach is required in order to achieve long-term results.

**Key words:** diabetes mellitus type 2, lifestyle, patients' education, structured education programs, non-pharmacological treatment methods, self-control, glucometers, antihyperglycemic agents, cardiovascular disease, chronic kidney disease, obesity.

**For citation:** Volkova E.A., Malygina O.F. Diabetes mellitus and cardiovascular diseases. An updated approach to lifestyle modification and treatment of patients with diabetes mellitus type 2. Consilium Medicum. 2019; 21 (1): 74–80. DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190273

## Введение

Сахарный диабет 2-го типа (СД 2) является важнейшей медико-социальной проблемой. Это обусловлено широкой распространенностью и быстрыми темпами роста заболевания, развитием осложнений, преждевременной инвалидизацией и смертью пациентов. Следует отметить, что рост числа пациентов с СД в первую очередь определяется пациентами с диабетом 2-го типа, особенно пожилого возраста. При этом число больных с ранними формами заболевания растет не менее выраженными темпами. На современном этапе, несмотря на многообразие лекарственных препаратов, находящихся в арсенале врача, проблема выбора оптимальных схем сахароснижающей терапии по-прежнему остается актуальной и требует пристального внимания. Хорошо известно, что СД является сложным и многогранным заболеванием, знания о котором постоянно расширяются. Глубокое понимание патофизиологических процессов, лежащих в основе развития и прогрессирования СД 2, имеет важное практическое значение и необходимо для его успешного лечения.

## СД и сердечно-сосудистые заболевания

Наряду с эффективностью сахароснижающей терапии важным аспектом остается безопасность лечения СД, особенно у пожилых пациентов. Поэтому при выборе противодиабетических препаратов следует учитывать множество разных факторов для каждого конкретного пациента. К ним относятся риск гипогликемических состояний, сопутствующие заболевания, длительность диабета, пол и возраст пациента, уровень приверженности лечению и многие другие.

Существует четкая связь между диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Давно известно, что ССЗ у пациентов с СД встречаются в 2–5 раз чаще, чем у людей без диабета. ССЗ, и именно сердечно-сосудистые исходы, являются главной причиной смертности этих пациентов как у мужчин, так и у женщин. Кроме того, при СД имеется высокий риск ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда (ИМ), артериальной гипертензии и острого нарушения мозгового кровообращения, причем у пациентов с СД может встречаться безболевого острый ИМ, связанный с наличием автономной кардиальной нейропатии. Гораздо чаще при СД встречаются различные нарушения ритма, включая пароксизмальные формы фибрилляции предсердий, увеличивающих риск смерти в 1,8–2 раза [1].

В последнее время хроническая сердечная недостаточность (ХСН) наряду с заболеваниями периферических артерий является одним из первых проявлений диабетассоциированных ССЗ. В то же время ХСН, которая встречается при СД в несколько раз чаще, служит основной причиной смертности при СД 2. По данным Государственного регистра сахарного диабета РФ по статусу 2015 г., ведущая причина смертности при СД 2 – сердечно-сосудистая патология (46,24% пациентов): хроническая сердечная недостаточность – у 28,7% пациентов, нарушение мозгового кровообращения – у 12,4%, ИМ – у 5,14% [2].

Высокий уровень глюкозы в крови приводит к развитию микро- и макрососудистых осложнений. Связь между развитием сосудистых осложнений и гипергликемией изучена недостаточно. Если зависимость между повышением уровня гликозилированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) и ростом макрососудистых осложнений хорошо доказана, то исследования по снижению сердечно-сосудистого риска путем интенсивного контроля гликемии демонстрируют противоречивые результаты.

В то же время в работах ряда авторов показано, что чем выше уровень HbA<sub>1c</sub> у пациентов с СД 2, тем выше риски макрососудистых осложнений: увеличение уровня HbA<sub>1c</sub> на 1% приводит к росту числа ССЗ на 18% [3, 4]. Безусловно, имеет значение ряд других факторов риска, таких как хро-

ническая болезнь почек (ХБП), курение, высокий уровень холестерина и артериальной гипертензии. Большинство пациентов имеют один или несколько из этих дополнительных факторов риска. Курение ускоряет вероятность возникновения кардиальных заболеваний в среднем на 10 лет. Большое значение имеют избыточная масса тела, нерациональное питание и малоподвижный образ жизни, что на фоне гипергликемии способствует развитию дислипидемии и повышению артериального давления (АД).

Главными задачами лечения СД 2 являются предотвращение осложнений и оптимизация качества жизни пациентов. Для снижения риска ССЗ и смертности при СД 2 необходим комплексный контроль факторов риска и их развития, включая не только изменение образа жизни пациента, но и применение безопасных и эффективных лекарственных средств, которые будут способствовать достижению целей нормализации липидного обмена, АД, тромбоцитарного звена. Только в таком случае можно ожидать благоприятное для пациентов развитие заболеваний. Всегда следует помнить, что только многофакторный подход в лечении СД, который одним из первых сформулировал академик В.Г.Баранов, позволяет достичь долгосрочных успехов в терапии этого заболевания.

## Консенсусный отчет ADA/EASD по лечению гипергликемии при СД 2 по состоянию на 2018 г.

Вопрос об оценке кардиоваскулярного риска при разработке новых противодиабетических препаратов для лечения СД 2 впервые прозвучал в руководстве для фармацевтической промышленности, выпущенном в декабре 2008 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США. В целом была поставлена задача не допустить потенциального повышения риска ССЗ, связанного с применением сахароснижающих препаратов [5].

Следуя этому руководству, Американской диабетологической ассоциацией (ADA) и Европейской ассоциацией изучения сахарного диабета (EASD) была создана группа экспертов, которые изучили литературные данные, публикуемые с 2014 г. В 2018 г. вышел новый консенсусный отчет ADA/EASD по лечению гипергликемии при СД 2 по состоянию на 2018 г. [6]. Было отмечено, что коррекция образа жизни (масса тела, физические нагрузки, сон и др.), обучение пациентов по вопросам самоконтроля СД остаются фундаментальной и первостепенной задачей и лежат в основе всей терапии СД 2. Это 1-я линия терапии для пациентов с момента диагностики СД. Обращается внимание, что значительная роль в этом принадлежит и медицинским работникам, которые должны оказывать помощь пациентам в коррекции их образа жизни на каждом визите. В консенсусных рекомендациях подчеркивается, что приоритетным направлением как для медицинских работников, так и для систем здравоохранения должно стать предоставление медицинской помощи, ставящей самого пациента на первое место. Подробно даются рекомендации по нутритивной поддержке, физической активности и самоконтролю при СД 2, а также приводится обзор всех основных противодиабетических препаратов с учетом их безопасности и последовательности их назначения в том или ином случае.

## Особенности нутритивной поддержки

Предлагается для каждого пациента создавать индивидуально подобранную программу нутритивной терапии, включающую ограничение калоража и коррекцию качества диеты с учетом вкусов и предпочтений пациентов и замену одних пищевых продуктов на другие. Диетические ограничения, в том числе для снижения массы тела, рекомендуются использовать с осторожностью и лишь в том случае, если они приводят к улучшению углеводного или ли-

пидного обмена, уровня АД или других важных показателей состояния здоровья. В диете нет единых рекомендаций по соотношению углеводов, белков и жиров, которые должны быть оптимальными для пациентов с СД 2. Диета средиземноморского типа, как правило, приводит к умеренной потере массы тела и улучшению контроля гликемии. Кроме того, отмечено, что, если пациент хочет достигнуть ремиссии диабета, особенно в течение первых 6 лет после постановки диагноза, наиболее эффективной стратегией снижения массы тела является уменьшение калорийности пищи до 825–853 ккал в день на 3–5 мес. В дальнейшем предполагается постепенное повышение калорийности рациона под контролем диетолога и эндокринолога. В этом исследовании показано снижение массы на 9 кг за 1 год с высокой частотой ремиссии СД при отмене метформина (46 и 4% соответственно при сравнении с плацебо). При этом такая низкокалорийная диета у пациентов с СД 2 привела не только к значительному снижению массы тела, но и уменьшению отложения жира в печени с 36 до 2% по данным компьютерной томографии печени [7]. Несмотря на такие успехи в достижении ремиссии СД, эти рекомендации следует проверить в долгосрочных клинических исследованиях, и на настоящее время последствия таких резких ограничений в калорийности на 3–5 мес неизвестны.

Особую осторожность следует соблюдать людям пожилого возраста с сердечной недостаточностью и учитывать, что с возрастом суточная потребность в энергии постепенно снижается. Кроме того, нет необходимости рассчитывать суточную калорийность или рекомендовать строго определенное количество хлебных единиц людям пожилого возраста с нормальной массой тела или небольшим ее избытком.

### Особенности физической активности

Регулярная физическая активность при СД 2 помогает улучшить показатели гликемии, снизить и поддерживать массу тела, уменьшить инсулинорезистентность, а также нормализовать липидный спектр и повысить сердечно-сосудистую тренированность.

В консенсусных рекомендациях отмечено, что увеличение объема физической активности показано всем пациентам с СД 2. Рекомендуются аэробная физическая нагрузка, тренировки выносливости и комбинация обоих подходов, что позволяют добиться снижения  $HbA_{1c}$  примерно на 0,6% [8, 9].

Наряду с коррекцией диеты рекомендуются различные виды физической активности, например прогулки по 60 мин ежедневно, желательны с помощью подсчета шагов, плавание, работа на садовых участках, бег и др. [10].

Суммарная продолжительность физической активности – не менее 150 мин/нед. Дополнительные факторы, ограничивающие физическую активность: ИБС, болезни органов дыхания, суставов и др. Риск ИБС требует обязательно проведения ЭКГ с последующей консультацией кардиолога. В консенсусе обращается внимание на то, что при проведении физических нагрузок требуется уделять особое внимание пациентам не только с ССЗ, но и с неконтролируемой ретинопатией или нефропатией, а также тяжелой нейропатией. У больных СД 2, получающих инсулин или пероральные сахароснижающие препараты, стимулирующие секрецию инсулина, физическая активность может вызвать гипогликемию. С другой стороны, имеются противопоказания к физической активности, к которым относятся уровень глюкозы выше 13 ммоль/л в сочетании с кетонурией или выше 16 ммоль/л без кетонурии.

### Поддержка и повышение уровня грамотности пациентов

Без обучения и самоконтроля достижение целевых уровней гликемии нередко бывает проблематично. Пациенты

должны быть хорошо знакомы со своим заболеванием и возможными осложнениями, уметь принимать решения по изменению терапии и осуществлять повседневный контроль над течением своего заболевания. Подробно об изменении образа жизни и особенностях проведения самоконтроля при СД 2 можно ознакомиться в наших предыдущих статьях [11, 12].

В России пациенты с СД имеют возможность пройти обучение в школах диабета под руководством обученных специалистов по специальным структурированным программам. В 8-м выпуске Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом 2017 г. [13] можно ознакомиться с организацией таких школ для больных СД и их техническим оснащением, а также с программами по групповому и индивидуальному обучению больных СД. В школах диабета обязательно обсуждаются особенности лечения конкретного пациента и необходимость постоянного самоконтроля уровня глюкозы для достижения поставленных целей лечения.

Пациенты должны знать, как избежать гипогликемии, как снижать или сохранять массу тела, каким образом изменять терапию в случае необходимости, в том числе под контролем лечащего врача, т.е. научиться самостоятельно управлять диабетом. Должно быть доступно и повторное обучение по другим программам при необходимости изменения терапии, развитии осложнений или при любых других проблемах. Самоуправление диабетом или самоконтроль в широком смысле включает не только измерение уровней глюкозы в крови с целью их дальнейшей коррекции, но и учет таких показателей, как уровни АД и липопротеидов низкой плотности в крови для дальнейшей их коррекции. Ключевые компоненты таких программ изложены и в консенсусном отчете ADA/EASD при анализе опыта разных исследователей [14, 15]. Эти программы, реализуемые с момента постановки диагноза, могут способствовать приверженности режиму лекарственной терапии, здоровому питанию, физической активности и более высокой самостоятельной эффективности. Программы способствуют лучшему гликемическому контролю, снижению частоты госпитализаций, улучшают информированность пациентов, а также снижают общую смертность [15–17]. Новые технологии, в том числе непрерывный самоконтроль глюкозы по методу Flash, позволяют получить дополнительную информацию.

Вместе с тем при СД 2 польза подобных мероприятий остается лишь умеренной [18]. Наилучшие результаты в структурированных программах были получены в том случае, если время консультации специалиста с пациентом превышало 10 ч. Что касается программ онлайн-обучения, то объем доказательных данных, которые говорили бы об их эффективности, к сожалению, невелик [19].

*Для управления своим заболеванием пациентам должны быть доступны современные средства самоконтроля.* Определение  $HbA_{1c}$  1 раз в 3 мес хоть и отражает средний уровень гликемии, но не дает возможность оценить ее вариабельность. Поэтому самоконтроль гликемии (СКГ) остается крайне актуальным в лечении пациентов с СД 2. Особенно тщательно нужно следить за уровнем постпрандиальной гликемии, которая вносит свой вклад в прогрессирование ССЗ [1]. То же касается и вариабельности гликемии при СД 2.

Частота проведения СКГ зависит от проводимого лечения, изменений в терапии и состояния пациента. После выявления заболевания или при ухудшении контроля СД и интенсификации лечения рекомендуется проводить СКГ ежедневно несколько раз в день. При лечении пероральными противодиабетическими препаратами или при подкожном введении агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа (арГПП-1) и/или при лечении базальным инсулином – 1 раз в сутки в разное время и 1 гликемический про-

филь (не менее 4 раз в сутки) в неделю, при лечении готовыми смесями инсулина – не менее 2 раз в сутки в разное время и 1 гликемический профиль в неделю. Помимо этого дополнительные исследования гликемии проводятся при любых изменениях самочувствия, заболеваниях, физической нагрузке, а также при любых изменениях режима дня и диеты.

В настоящее время у пациентов есть возможность выбрать различные современные средства индивидуального самоконтроля уровня глюкозы в крови.

Одним из удобных глюкометров для пациентов с разным уровнем потребностей в объеме получаемой информации и ее обработки является новый глюкометр Контур™ Плюс Уан (Contour Plus One). Две интересные для пациентов особенности данного глюкометра – это так называемая «умная подсветка» и наличие Приложения, загружаемого в мобильный телефон, открывающего возможность обработки значительного объема данных и наглядного предоставления ее в удобной для пациента и его врача форме. «Умная подсветка» подразумевает три варианта подсветки глюкометра, работает по принципу светодиффузора и зависит от результатов текущего исследования. Зеленая подсветка соответствует уровню гликемии в пределах установленного целевого диапазона в данный момент, желтая – гипергликемии, красная – указывает на гипогликемию. Таким образом, эта функция предоставляет пациентам мгновенную и комфортную для быстрого анализа цветовую визуальную информацию. Глюкометр Контур Плюс Уан напрямую может подключаться к установленному на мобильный телефон Приложению Contour™ Diabetes (Контур Диабитис). Приложение Контур Диабитис регистрирует и организует показания уровня глюкозы в крови в содержательный и персонализированный профиль уровня глюкозы в крови. Оно позволяет просматривать предыдущие результаты на протяжении разных промежутков времени, добавлять к ним информацию о диете, физической нагрузке, лекарственных препаратах, может напоминать пациентам о наступлении времени очередного исследования, отправлять результаты по мобильной почте в форме отчета, например лечащему врачу. Точность глюкометра соответствует и даже превышает требования к точности стандарта ISO 15197:2013.

### Цели гликемического контроля

Критерии компенсации углеводного обмена и целевые уровни гликемии в зависимости от наличия осложнений, сопутствующих заболеваний и проводимой терапии у больных СД 2 представлены в Национальных российских рекомендациях 2017 г. Для пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни менее 5 лет, с тяжелой сопутствующей патологией или риском тяжелых гипогликемий допустим более высокий уровень  $HbA_{1c}$  – до 8,0%.

В консенсусном отчете ADA/EASD 2018 г. для большинства пациентов с СД 2 и достаточной продолжительностью жизни рекомендован выбор целевых значений  $HbA_{1c}$  около 53 ммоль/моль (7%) или ниже [20].

Целевой уровень  $HbA_{1c}$ , а также уровень гликемии натощак и после еды при лечении СД следует подбирать индивидуально для каждого пациента. В руководящих принципах особо подчеркивается, что все решения о назначении препаратов принимаются в сотрудничестве с пациентом [21].

Рационально представлены, на наш взгляд, клинические рекомендации ААСЕ/АСЕ от 2018 г., где в качестве оптимального уровня  $HbA_{1c}$  рассматривается уровень менее 6,5% или как можно более приближенный к нормальному при условии безопасности. При этом рекомендации гликемического контроля ААСЕ/АСЕ рассматриваются с двух позиций.  $HbA_{1c} < 6,5\%$  считается оптимальным для пациентов без тяжелых сопутствующих заболеваний и с низким риском гипогликемий. Наоборот, для пациентов с тяже-

лыми сопутствующими заболеваниями и риском гипогликемий уровень  $HbA_{1c}$  может быть выше 6,5% [22].

### Терапевтические цели при лечении пациентов

Терапевтические цели предполагают не только достижение оптимальных индивидуальных уровней гликемии, но и нормализацию АД, достижение целевых значений липидного профиля, протромботического статуса и модификацию образа жизни. На выбор терапии влияют уровень  $HbA_{1c}$ , продолжительность СД, наличие ожирения. Важное значение имеет и стоимость препарата. Для комплексного лечения СД следует учитывать наличие ССЗ, цереброваскулярных заболеваний, ренального статуса и других сопутствующих заболеваний [16].

В консенсусе обсуждаются и вопросы приверженности пациентов назначенной терапии и обращается внимание, что окончательный вывод о назначении того или иного препарата должен быть решен совместно с пациентом, с учетом его предпочтений [23, 24].

### Медикаментозное лечение

На сегодняшний день в арсенале врачей имеется 8 групп различных сахароснижающих препаратов и инсулинотерапия, при этом информационная база по эффективности и безопасности всех препаратов постоянно расширяется. Следует отдавать предпочтение противодиабетическим препаратам, обладающим органопротективным действием, способствующим снижению массы тела, улучшающим долгосрочный прогноз с предупреждением развития сердечно-сосудистых и почечных осложнений.

В таблице представлены основные группы сахароснижающих препаратов с особенностями их действия (согласно российским Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, 2017 г.) [13].

### Новые рекомендации по лечению противодиабетическим препаратом при СД 2 с учетом кардиоваскулярной безопасности и ХБП

В целом современный подход к управлению СД основан на интенсификации лечения, начиная с монотерапии и своевременного включения в лечение других пероральных сахароснижающих препаратов и/или инсулина, когда не достигнуты целевые уровни гликемии. В определенных ситуациях рассматривается раннее назначение комбинированной терапии.

Итак, препаратом первого выбора в лечении больных СД 2, как и ранее, остается метформин наряду с изменением образа жизни и диетотерапией.

При выборе второго препарата следует учитывать не только его эффективность в снижении гликемии, но и побочные явления, возможность развития гипогликемий, влияние на массу тела, а также его стоимость. В случае если целевой уровень  $HbA_{1c}$  при лечении метформином в максимально переносимой дозе не достигнут, то необходимо интенсифицировать терапию путем добавления препаратов 2-й линии.

Вторая линия терапии включает практически все группы препаратов, а именно: ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа (с), арГПП-1, ингибиторы натрийзависимого глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ2, или иSGLT2), препараты сульфонилмочевины (СМ), тиазолидиндионы, базальный инсулин и др. [4, 25]. Согласно клиническим рекомендациям ААСЕ/АСЕ, в случае если целевые уровни  $HbA_{1c}$  через 3 мес лечения метформином не достигнуты, следует продолжать лечение этим препаратом в отсутствие противопоказаний (помнить о коррекции дозы/отмене метформина при снижении расчетной скорости клубочковой фильтрации ниже 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) с добавлением к лечению иSGLT2 или арГПП-1 с доказанной пользой в отношении ССЗ. Выбор второго препарата бу-

<b>Особенности действия сахароснижающих препаратов: преимущества и недостатки [13]</b> Features of the action of hypoglycemic drugs: advantages and disadvantages [13]			
<b>Группа препаратов</b>	<b>Снижение HbA<sub>1c</sub> на монотерапии, %</b>	<b>Преимущества</b>	<b>Недостатки</b>
<i>Средства, влияющие на инсулинорезистентность</i>			
<b>Бигуаниды</b> Метформин Метформин пролонгированного действия	1,0–2,0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• низкий риск гипогликемии</li> <li>• не влияет на массу тела</li> <li>• улучшает липидный профиль</li> <li>• доступен в фиксированных комбинациях (с СМ и ДПП-4)</li> <li>• снижает риск инфаркта миокарда у пациентов с СД 2 и ожирением</li> <li>• снижает риск развития СД 2 у лиц с НТГ</li> <li>• потенциальный кардиопротективный эффект (не доказан в комбинации с СМ)</li> <li>• низкая цена</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• желудочно-кишечный дискомфорт</li> <li>• риск развития лактатацидоза (редко)</li> <li>• риск развития дефицита витамина В<sub>12</sub> при длительном применении</li> </ul>
<b>Тиазолидиндионы</b> Пиоглитазон Росиглитазон	0,5–1,4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• снижение риска макрососудистых осложнений (пиоглитазон)</li> <li>• низкий риск гипогликемии</li> <li>• улучшение липидного спектра крови</li> <li>• потенциальный протективный эффект в отношении β-клеток</li> <li>• снижают риск развития СД 2 у лиц с НТГ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• прибавка массы тела</li> <li>• периферические отеки</li> <li>• увеличение риска переломов трубчатых костей у женщин</li> <li>• медленное начало действия</li> <li>• высокая цена</li> </ul>
<i>Средства, стимулирующие секрецию инсулина (секретагоги)</i>			
<b>Препараты сульфонилмочевины</b> Гликлазид Гликлазид МВ Глимепирид Гликвидон Глипизид Глипизид ретард Глибенкламид	1,0–2,0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• быстрое достижение сахароснижающего эффекта</li> <li>• опосредованно снижают риск микрососудистых осложнений</li> <li>• нефро- и кардиопротекция (гликлазид МВ)</li> <li>• низкая цена</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• риск гипогликемии</li> <li>• быстрое развитие резистентности</li> <li>• прибавка массы тела</li> <li>• нет однозначных данных по сердечно-сосудистой безопасности, особенно в комбинации с метформином</li> </ul>
<i>Средства с инкретиновой активностью</i>			
<b>Ингибиторы ДПП-4</b> Ситаглиптин Вилдаглиптин Саксаглиптин Линаглиптин Алоглиптин Гозоглиптин	0,5–1,0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• низкий риск гипогликемий</li> <li>• не влияют на массу тела</li> <li>• доступны в фиксированных комбинациях с метформином</li> <li>• потенциальный протективный эффект в отношении β-клеток</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• потенциальный риск панкреатитов (не подтвержден)</li> <li>• высокая цена</li> </ul>
<b>арГПП-1</b> Эксенатид Эксенатид пролонгированного действия Лираглутид Ликсисенатид Дулаглутид	0,8–1,8	<ul style="list-style-type: none"> <li>• низкий риск гипогликемии</li> <li>• снижение массы тела</li> <li>• снижение АД</li> <li>• снижение общей и сердечно-сосудистой смертности у лиц с подтвержденными ССЗ (лираглутид)</li> <li>• потенциальный протективный эффект в отношении β-клеток</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• желудочно-кишечный дискомфорт</li> <li>• формирование антител (преимущественно на эксенатиде)</li> <li>• потенциальный риск панкреатита (не подтвержден)</li> <li>• инъекционная форма введения</li> <li>• высокая цена</li> </ul>
<i>Средства, блокирующие всасывание глюкозы в кишечнике</i>			
<b>Ингибиторы α-глюкозидаз</b> Акарбоза	0,5–0,8	<ul style="list-style-type: none"> <li>• не влияют на массу тела</li> <li>• низкий риск гипогликемии</li> <li>• снижают риск развития СД 2 у лиц с НТГ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• желудочно-кишечный дискомфорт</li> <li>• низкая эффективность</li> <li>• прием 3 раза в сутки</li> </ul>
<i>Средства, ингибирующие реабсорбцию глюкозы в почках</i>			
<b>Ингибиторы НГЛТ-2</b> Дапаглифлозин Эмпаглифлозин Канаглифлозин	0,8–0,9	<ul style="list-style-type: none"> <li>• низкий риск гипогликемии</li> <li>• снижение массы тела</li> <li>• эффект не зависит от наличия инсулина в крови</li> <li>• умеренное снижение АД</li> <li>• снижение общей и сердечно-сосудистой смертности, частоты госпитализаций по поводу ХСН у лиц с подтвержденными ССЗ (эмпаглифлозин)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• риск урогенитальных инфекций</li> <li>• риск гиповолемии</li> <li>• риск кетоацидоза</li> <li>• высокая цена</li> </ul>
<i>Инсулины</i>			
Человеческий и аналоги	1,5–3,5	<ul style="list-style-type: none"> <li>• выраженный сахароснижающий эффект</li> <li>• снижает риск микро- и макрососудистых осложнений</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• высокий риск гипогликемии</li> <li>• прибавка массы тела</li> <li>• требует частого контроля гликемии</li> <li>• инъекционная форма</li> <li>• относительно высокая цена</li> </ul>
Примечание. НТГ – нарушение толерантности к глюкозе.			

дет зависеть от разных причин, включая предпочтения пациента с учетом его возможностей в приобретении таких препаратов. Препараты iSGLT2 или арГПП-1 можно также применять в качестве монотерапии в случае, если диета и физические упражнения не обеспечивают необходимого гликемического контроля у пациентов, которым не показано применение метформина по причине непереносимо-

сти или при наличии противопоказаний. арГПП-1 применяют в составе комбинированной терапии, включая инсулин, если данные препараты вместе с диетой и физическими упражнениями не обеспечивают необходимого гликемического контроля. При выборе второго сахароснижающего средства после назначения метформина в первую очередь решение должно быть основано на том, имеет ли

пациент атеросклеротическое ССЗ, ХБП и/или сердечную недостаточность. Так, пациенту с преобладанием ССЗ рекомендуется назначить агонист GLP-1 или иНГЛТ-2. При наличии у пациента ХСН или ХБП, как в сочетании с ССЗ, так и при их отсутствии, предпочтительным является назначение иНГЛТ-2 с доказанным сердечно-сосудистым преимуществом.

У пациентов с СД 2 при отсутствии атеросклеротического ССЗ, ХБП и ХСН выбор препарата 2-й линии должен основываться на трех факторах, а именно: следует избегать гипогликемии, минимизировать увеличение массы тела или способствовать ее снижению, а также учитывать стоимость проводимого лечения. Например, приоритетными препаратами для избежания риска гипогликемий являются иНГЛТ-2, агонисты GLP-1, иДПП-4 и тиазолидиндионы. В такой ситуации наиболее рациональной представляется комбинация метформина с иДПП-4 или иНГЛТ-2. При назначении тройной комбинации препаратов у пациентов с СД 2 у врачей имеется большой выбор различных рациональных комбинаций. Так при отсутствии ССЗ и сердечной недостаточности можно назначить комбинацию иДПП-4 с пиоглитазоном и метформином, а, например, при наличии ССЗ – комбинацию эмпаглифлозина, иДПП-4 и метформина. В случае если пациент уже получает двойную терапию метформином в сочетании с производными СМ или инсулином, следует рассмотреть возможность их замены на иSGLT2 или аГПП-1 с доказанной пользой в отношении риска развития ССЗ. Важно отметить, что препараты иДПП-4 более доступны пациентам по стоимости и могут применяться на любой стадии ХБП при любой степени снижения скорости клубочковой фильтрации, но только с учетом коррекции дозы.

Учитывая полиморбидность пациентов с СД 2 и прием большого количества препаратов, включающих целый комплекс сердечно-сосудистых, гиполипидемических и сахароснижающих средств, желательнее назначать фиксированные комбинированные препараты для повышения приверженности лечению. В настоящее время появилось достаточное количество комбинированных лечебных средств для лечения пациентов с СД 2. В этом случае происходит одновременное воздействие нескольких препаратов на разные звенья патогенеза заболевания.

Для снижения массы тела у пациентов с СД 2 в сочетании с ожирением предпочтение следует отдавать либо иНГЛТ-2, либо агонистам GLP-1. Но если стоимость является серьезной проблемой, то рекомендуется лечение производными СМ в минимальной дозе или тиазолидиндионами, позволяющее добиться целевого уровня гликемии. В этом случае особое внимание уделяется обучению пациентов снижению рисков гипогликемии и борьбе с повышением массы тела. Не стоит забывать, что СД – хроническое заболевание, которое предполагает длительное лечение. Это означает, что цена препарата, несомненно, имеет значение. В случае если пациент с СД 2 страдает ССЗ или ХБП и получает комбинированную терапию даже с достижением целевого уровня гликемии и стоимость препаратов не представляет проблему, можно обсудить вопрос о замене одного из препаратов на иНГЛТ-2 или агонист GLP-1 с доказанным сердечно-сосудистым преимуществом.

В последние годы все чаще применяется ранняя комбинированная терапия для достижения целевого уровня гликемии. Чем раньше это достигается, тем лучше – так называемая «метаболическая память», улучшающая прогноз заболевания. Думается, что необходимо продолжение клинических исследований по этому вопросу для выработки дальнейших рекомендаций.

Если есть необходимость применения инсулина, то лечение обычно начинают с базальных инсулинов (нейтральный протамина Хагедорна, гларгин, детемир, деглудек) или с комбинированных препаратов (готовых смесей инсули-

нов и готовой комбинации аналогов инсулина). Для инсулина деглудек характерен более низкий риск развития тяжелой гипогликемии по сравнению с инсулином гларгин U100 при проведении интенсивного гликемического контроля у пациентов с длительно существующим СД 2 и высоким риском ССЗ [26, 27]. У пациентов с СД 2 инсулинотерапия должна быть не ранней, а своевременной, так как компенсация эндогенным инсулином патогенетически более обоснована, чем инсулином экзогенным. Согласно консенсусу ADA/EASD предпочтительной инъекционной терапией при СД 2 являются аГПП-1, а не инсулин. Но для пациентов с СД 2 с экстремальной или симптоматической гипергликемией рекомендовано лечение инсулином.

Отдельный раздел в консенсусных рекомендациях посвящен **оперативным вмешательствам для коррекции метаболических параметров**. Операция рекомендуется пациентом с СД 2 с ИМТ  $\geq 40,0$  или  $35,0\text{--}39,9$  кг/м<sup>2</sup>, если адекватные консервативные методы не приводят к снижению массы тела и контролю сопутствующих заболеваний. Оперативные вмешательства для коррекции метаболических параметров представляют собой высокоэффективный метод улучшения гликемического контроля, часто позволяющий добиться ремиссии СД. Эффекты могут быть стойкими и сохраняются на протяжении по крайней мере 5 лет после проведенного оперативного лечения [28, 29]. Обращается внимание, что такие операции должны проводиться в специализированных центрах с последующим тщательным наблюдением за пациентами с целью коррекции образа жизни и контролем за их питанием и поступлением микронутриентов при нарушении всасывания в желудочно-кишечный тракт [30].

## Заключение

Лечение СД 2 является сложной и многогранной проблемой. Многие больные страдают ожирением или избыточной массой тела, поэтому основу лечения составляют гипокалорийная диета и дозированная физическая активность с учетом возраста пациента, осложнений диабета и сопутствующих заболеваний. Нередко изменение образа жизни у пациентов со сложившимися стереотипами поведения встречает большие трудности и требует усилий со стороны врача для формирования у больных стойкой мотивации к лечению. В редких случаях монотерапия диетой оказывается достаточной для достижения компенсации СД. Практически сразу назначается метформин, но при побочных эффектах часть пациентов отказывается от медикаментозной терапии. В других ситуациях используются сахароснижающие препараты разных групп, в том числе и инсулинотерапия при необходимости. Актуальной является комбинированная сахароснижающая терапия, позволяющая воздействовать на разные патогенетические механизмы, нивелировать вариабельность гликемии с повышением приверженности лекарственной терапии. Несмотря на новые эффективные и безопасные препараты, более половины пациентов не достигают целевых уровней гликемии. Среди причин этого явления – недостаточная обученность пациентов, непонимание необходимости регулярного самоконтроля уровня гликемии. Имеет значение и терапевтическая инертность, которая носит многофакторный характер. Необходимы усилия для ее преодоления как со стороны всей системы здравоохранения, так и со стороны врачей и пациентов.

На всех этапах лечения СД 2 необходимо помнить о многофакторном и индивидуальном подходе для достижения долгосрочных успехов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

## Литература/References

- Аметов А.С., Курочкин И.О., Зубков А.А. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания. РМЖ. 2014; 13: 954. [https://www.rmj.ru/articles/mnenie\\_eksperta/sakharnyy-diabet-i-serdechno-sosudistyie-zabolevaniya/#ixzz5hnbLW58n](https://www.rmj.ru/articles/mnenie_eksperta/sakharnyy-diabet-i-serdechno-sosudistyie-zabolevaniya/#ixzz5hnbLW58n)
- Аметов А.С., Курочкин И.О., Зубков А.А. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания. РМЖ. 2014; 13: 954. [https://www.rmj.ru/articles/mnenie\\_eksperta/sakharnyy-diabet-i-serdechno-sosudistyie-zabolevaniya/#ixzz5hnbLW58n](https://www.rmj.ru/articles/mnenie_eksperta/sakharnyy-diabet-i-serdechno-sosudistyie-zabolevaniya/#ixzz5hnbLW58n) (in Russian.)
- Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета РФ: статус 2015 и данные исследований с активным скринингом модуля «Диабет-центр», 3 марта 2016. [gos.registr@endocrincentr.ru](mailto:gos.registr@endocrincentr.ru) [Vikulova O.K. Gosudarstvennyi registr sakharnogo diabeta RF: status 2015 i dannye issledovaniy s aktivnym skrininom modulia "Diabet-tsentr", 3 marta 2016. [gos.registr@endocrincentr.ru](mailto:gos.registr@endocrincentr.ru) (in Russian).]
- Emerging Risk Factors Collaboration; Di Angelantonio E, Gao P et al. Glycated hemoglobin measurement and prediction of cardiovascular disease. *JAMA* 2014; 311 (12): 1225–33. DOI: 10.1001/jama.2014.1873
- Шестакова Е.А. Выбор второй линии терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: активация метаболической памяти. Сахарный диабет. 2017; 20 (5): 356–62. DOI: 10.14341/DM8793 [Shestakova E.A. Vybory vtoroi linii terapii u patsientov s sakharnym diabetom 2 tipa: aktivatsiya metabolicheskoi pamiaty. *Sakharnyy diabet*. 2017; 20 (5): 356–62. DOI: 10.14341/DM8793 (in Russian).]
- U.S. Food and Drug Administration. Guidance for industry: diabetes mellitus – evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes [Internet]. Available from [www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf).
- Консенсусный отчет ADA/EASD по лечению гипергликемии при сахарном диабете типа 2 по состоянию на 2018 год. <https://doi.org/10.2337/dci18-0033> [Konsensusnyi otchet ADA/EASD po lecheniiu giperglikemii pri sakharnom diabete tipa 2 po stoianiiu na 2018 god. <https://doi.org/10.2337/dci18-0033> (in Russian).]
- Lean ME, Leslie WS, Barnes AC et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DIRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet* 2018; 391: 541–51.
- Boule NG, Haddad E, Kenny GP et al. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA* 2001; 286: 1218–27.
- Chudyk A, Petrella RJ. Effects of exercise on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2011; 34: 1228–37.
- Franz MJ, Boucher JL, Rutten-Ramos S, VanWormer JJ. Lifestyle weight-loss intervention outcomes in overweight and obese adults with type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis of randomized clinical trials. *J Acad Nutr Diet* 2015; 115: 1447–63.
- Волкова Е.А., Ворохобина Н.В., Малигина О.Ф. Модификация образа жизни, обучение и самоконтроль – важные компоненты лечения сахарного диабета и улучшения качества жизни пациентов. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (1): 54–62. [Volkova E.A., Vorokhobina N.V., Malygina O.F. Lifestyle modification, training and self-control as important components of diabetes treatment and improvement of patients life quality. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (1): 54–62 (in Russian).]
- Волкова Е.А., Малигина О.Ф. Самоконтроль и изменение образа жизни пациентов как важнейшая часть комплексной терапии сахарного диабета типа 2. *Справочник поликлинического врача*. 2018; 2: 47–52.
- Volkova E.A., Malygina O.F. Self-control and lifestyle changes of patients as an important part of complex sugar therapy type 2 diabetes. *Handbook for Practitioners Doctors*. 2018; 2: 47–52 (in Russian.)
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Сахарный диабет. 2017; 20 (1S): 1–121. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Maiorov A.Yu. et al. Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoj pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. *Sakharnyy diabet*. 2017; 20 (1S): 1–121 (in Russian).]
- American Diabetes Association. 4. Lifestyle management: Standards of Medical Care in Diabetes – 2018. *Diabetes Care* 2018; 41 (Suppl. 1): S38–S50.
- Powers MA, Bardsley J, Cypress M et al. Diabetes self-management education and support in type 2 diabetes: a joint position statement of the American Diabetes Association, the American Association of Diabetes Educators, and the Academy of Nutrition and Dietetics. *Diabetes Care* 2015; 38: 1372–82.
- Pillay J, Armstrong MJ, Butalia S et al. Behavioral programs for type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015; 163: 848–60.
- He X, Li J, Wang B et al. Diabetes selfmanagement education reduces risk of all-cause mortality in type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 2017; 55: 712–31.
- Chatterjee S, Davies MJ, Heller S et al. Diabetes structured selfmanagement education programmes: a narrative review and current innovations. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 130–42.
- Anjana RM, Kesavadev J, Neeta D et al. A multicenter real-life study on the effect of flash glucose monitoring on glycemic control in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2017; 19: 533–40.
- Riddle MC, Gerstein HC, Holman RR et al. A1C targets should be personalized to maximize benefits while limiting risks. *Diabetes Care* 2018; 41: 1121–4.
- American Diabetes Association. 6. Glycemic targets: Standards of Medical Care in Diabetes – 2018. *Diabetes Care* 2018; 41 (Suppl. 1): S55–S64.
- 2018 AACE/ACE T2D Management, *Endocr Pract* 2018; 24 (1): S91–S120.
- Polonsky WH, Henry RR. Poor medication adherence in type 2 diabetes: recognizing the scope of the problem and its key contributors. *Patient Prefer Adherence* 2016; 10: 1299–307.
- McGovern A, Tippu Z, Hinton W et al. Comparison of medication adherence and persistence in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 1040–3.
- American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment. *Diabetes Care* 2017; 40 (Suppl. 1): 64–74. DOI: 10.2337/dci17-S011
- Marso SP, McGuire DK, Zinman B et al.; DEVOTE Study Group. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 723–32.
- Rosenstock J, Hollander P, Bhargava A et al. Similar efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine and insulin glargine (Lantus®) in patients with type 2 diabetes who were insulin-naïve or previously treated with insulin glargine: a randomized, double-blind controlled trial (the ELEMENT 2 study). *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 734–41.
- Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP et al.; STAMPEDE Investigators. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes – 5-year outcomes. *N Engl J Med* 2017; 376: 641–51.
- Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A et al. Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386: 964–73.
- Mechanic JI, Kushner RF, Sugerman HJ et al. American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery medical guidelines for clinical practice for the perioperative nutritional, metabolic, and non-surgical support of the bariatric surgery patient. *Obesity (SilverSpring)* 2009; 17 (Suppl. 1): S1–S70.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Волкова Елена Александровна** – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии им. В.Г.Баранова ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И.Мечникова». E-mail: [doctorelena555@gmail.com](mailto:doctorelena555@gmail.com); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9961-7777>

**Малигина Ольга Федоровна** – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии им. В.Г.Баранова ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И.Мечникова». E-mail: [malyolga@rambler.ru](mailto:malyolga@rambler.ru)

**Elena A. Volkova** – Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, V.G. Baranov Department of Endocrinology, I.I.Mechnikov North-West State Medical University. E-mail: [doctorelena555@gmail.com](mailto:doctorelena555@gmail.com); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9961-7777>

**Olga F. Malygina** – Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, V.G. Baranov Department of Endocrinology, I.I.Mechnikov North-West State Medical University. E-mail: [malyolga@rambler.ru](mailto:malyolga@rambler.ru)

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.01.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.03.2019