

ISSN 2072-0351
eISSN 2072-0378

Сахарный диабет

Diabetes mellitus

ТОМ 23
выпуск 1 (2020)

научно-практический
медицинский журнал



Эндокринологический
научный центр



РОССИЙСКАЯ
АССОЦИАЦИЯ
ЭНДОКРИНОЛОГОВ

<http://dia.endojournals.ru/>

УЧРЕДИТЕЛИ и ИЗДАТЕЛЬ:

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский
центр эндокринологии Минздрава России
ОО Российская ассоциация эндокринологов

«САХАРНЫЙ ДИАБЕТ»:

Научно-практический рецензируемый медицинский
журнал
Выходит 6 раз в год
Основан в 1998 году

ИНДЕКСАЦИЯ:

РИНЦ (Russian Science Citation Index)	WorldCat
SCOPUS	SocioNet
Web of Sciences (Emergence Sources Citation Index, Russian Science Citation Index)	Cyberleninka
Ulrich's Periodicals Directory	DOAJ
Google Scholar	BAK (Высшая аттестационная комиссия)
	EBSCO
	ResearchBib

Рекомендован ВАК

Импакт-фактор РИНЦ 2018

3,312*

*Второе место место в России в разделе "Медицина
и здравоохранение" по двухлетнему импакт-фактору РИНЦ

КОНТАКТЫ РЕДАКЦИИ:

Адрес: 117036, Россия, Москва ул. Дм. Ульянова, 11
E-mail: dia@endojournals.ru
WEB: www.endojournals.ru
Телефон: +7 (495) 668-2079 доб.6004
Факс: +7 (499) 124-6203

Отпечатано в типографии:
ООО "Типография «Печатных Дел Мастер»
109518, г. Москва, 1-й Гривороновский пр-д, дом 4

Верстка А.И. Тюрина
Оформление А.И. Тюрина
Корректор Е.В. Селиверстова
Дизайн обложки А. Авдеева

Сдано в набор 01.03.2020 г.
Подписано в печать
Формат 60X90/8
Печать офсетная
Усл. печ. лист 8. Тираж 5000 экз.
Отпечатано с готовых диапозитивов

Зарегистрирован в Министерстве печати и информации РФ
Рег. № 018338 от 17.12.98 г.
Зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в
сфере связи, информационных технологий и массовых ком-
муникаций 04.09.2014 Свидетельство ПИ № ФС77-59254

ПОДПИСКА:

По каталогу «Роспечать»
в любом отделении Почты России
20795 – подписной индекс

ПЕРЕВОД на английский при участии:

ООО "Эко-Вектор"
Адрес: 191186, Санкт-Петербург, Аптекарский переулоч, д.3,
Литера А, пом. 1Н.
Телефон: 8 (812) 648-83-66
E-mail: info@eco-vector.com

ISSN 2072-0351 (Print)
ISSN 2072-0378 (Online)

Сахарный диабет

Том 23, №1

Январь-Февраль

2020

ДВУХМЕСЯЧНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

ДЕДОВ И.И., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

ШЕСТАКОВА М.В., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва, Россия)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

СМИРНОВА О.М., д.м.н., профессор (Москва, Россия)

ЗАВЕДУЮЩАЯ РЕДАКЦИЕЙ

ШАМХАЛОВА М.Ш., д.м.н. (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

АМЕТОВ А.С., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
АНЦИФЕРОВ М.Б., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
БАРАНОВ А.А., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва, Россия)
БАРДЫМОВА Т.П., д.м.н., профессор (Иркутск, Россия)
БЕРШТЕЙН Л.М., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)
БОНДАРЬ И.А., д.м.н., профессор (Новосибирск, Россия)
ВАЛЕЕВА Ф.В., д.м.н., профессор (Казань, Россия)
ВОРОБЬЕВ С.В., д.м.н., профессор (Ростов-на-Дону, Россия)
ГАЛСТЯН Г.Р., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
ГУСЕВ Е.И., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва, Россия)
ДЕМИДОВА Т.Ю., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
ДОГАДИН С.А., д.м.н., профессор (Красноярск, Россия)
ЗАЛЕВСКАЯ А.Г., к.м.н., доцент (Санкт-Петербург, Россия)
КАРПОВ Р.С., д.м.н., профессор, академик РАН (Томск, Россия)
КАРПОВ Ю.А., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
КЛИМОНТОВ В.В. д.м.н., профессор (Новосибирск, Россия)
КУРАЕВА Т.Л., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
ЛИПАТОВ Д.В., д.м.н. (Москва, Россия)
МАЙОРОВ А.Ю., д.м.н., (Москва, Россия)
МЕЛЬНИЧЕНКО Г.А., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва, Россия)
МКРТУМЯН А.М., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
МОХОТ Т.В., д.м.н., профессор (Минск, Беларусь)
НЕЛАЕВА А.А., д.м.н., профессор (Тюмень, Россия)
НИКИТИН Ю.П., д.м.н., академик РАН (Новосибирск, Россия)
НОСИКОВ В.В., д.б.н., профессор (Москва, Россия)
ПАЛЬЦЕВ М.А., д.м.н., академик РАН (Москва, Россия)
ПЕТЕРКОВА В.А., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва, Россия)
ПЕТУНИНА Н.А., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
РОДИОНОВА Т.И., д.м.н., профессор (Саратов, Россия)
СТАРОСТИНА Е.Г., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
СУПЛОТОВА Л.А., д.м.н., профессор (Тюмень, Россия)
ФИЛИППОВ Ю.И., науч. сотр. (Москва, Россия)
ХАИТОВ Р.М., д.м.н., академик РАН (Москва, Россия)
ХАЛИМОВ Ю.Ш., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)
AVOGARO A., MD, PhD (Падуя, Италия)
BATTILINO TADEJ, MD, PhD (Любляна, Словения)
LEVIT Sh., M.D., PhD (Хадера, Израиль)
RASA I., MD, Lecturer (Рига, Латвия)

FOUNDERS & PUBLISHER

Endocrinology Research Centre,
Russian Association of Endocrinologists

INDEXATION

Web of Science
(Emergence Sources Citation Index, Russian
Science Citation Index)
SCOPUS
Ulrich's Periodicals Directory
Google Scholar
WorldCat
Socionet
Cyberleninka
DOAJ
EBSCO
ResearchBib

SCOPUS metrics	CiteScore 2018	0.79
	SJR 2018	0.159*
	SNIP 2018	0.374

*Q3 in "Internal Medicine" category

EDITORIAL CONTACT

Address: 11, Dmitriya Ul'yanova street, Moscow,
Russia, 117036

E-mail: dia@endojournals.ru

WEB: www.endojournals.ru

Phone: +7 (495) 668-2079 #6004

Fax: +7 (499) 124-6203

PRINTING HOUSE

LLC "Typography "Printing master"

Address: 4, 1st Grayvoronovskiy passage,
Moscow, Russia, 109518

SUBSCRIPTION

Open Access for all users on WEB-site

Print version should be subscribe via "Russian
Post" service with index 20795

TRANSLATION to English support by:

ECO-Vector

Address: 1N, 3-litera A, Aptekarskiy pereulok, Saint-Petersburg,
Russian Federation, 191186

Phone: +7 (812) 648-83-66

E-mail: info@eco-vector.com

PUBLICATION ETHICS

The journal is compliant with publication ethics standards by:

ICMJE – International Committee of Medical Journal Editors

WAME – World association of medical editors

COPE – Committee on publication ethics

ORI – The office of research integrity

CSE – Council of science editors

EASE – European Association of Science Editors

See journal's code of conduct:

<https://dia-endojournals.ru/dia/about/editorialPolicies#custom-1>

ISSN 2072-0351 (Print)
ISSN 2072-0378 (Online)

Diabetes Mellitus

Vol. 23 Issue 1 January -February 2020

BIMONTHLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

EDITOR-in-CHIEF

DEDOV I.I., MD, PhD, Professor, Member of RAS* (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITOR-in-CHIEF

SHESTAKOVA M.V., MD, PhD, Professor, Member of RAS* (Moscow, Russia)

SCIENCE EDITOR

SMIRNOVA O.M., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

MANAGING EDITOR

SHAMKHALOVA M.Sh., MD, PhD, (Moscow, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

AMETOV A.S., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
ANTSIFEROV M.B., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
AVOGARO A., MD, PhD, Professor (Padova, Italy)
BARANOV A.A., MD, PhD, Professor, Member of RAS* (Moscow, Russia)
BARDIMOVA T.P., MD, PhD, Professor (Irkutsk, Russia)
BATTELINO T., MD, PhD (Ljubljana, Slovenia)
BERSTEIN L.M., MD, PhD, Professor (Saint-Petersburg, Russia)
BONDAR I.A., MD, PhD, Professor (Novosibirsk, Russia)
DEMIDOVA T.Y., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
DOGADIN S.A., MD, PhD, Professor (Krasnoyarsk, Russia)
GALSTYAN G.R., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
GUSEV E.I., MD, PhD, Professor, Member of RAS* (Moscow, Russia)
KARPOV R.S., MD, PhD, Professor, Member of RAS* (Tomsk, Russia)
KARPOV Yu.A., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
KHAITOV R.M., MD, PhD, Member of RAS* (Moscow, Russia)
KHALIMOV Yu.Sh., MD, PhD, Professor (Saint-Petersburg, Russia)
KLIMONTOV V.V., MD, PhD, Professor (Novosibirsk, Russia)
KURAEVA T.L., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
LEVIT Sh., M.D., PhD (Hadera, Israel)
LIPATOV D.V., MD, PhD (Moscow, Russia)
MAYOROV A.Yu., MD, PhD (Moscow, Russia)
MEL'NICHENKO G.A., MD, PhD, Professor, Member of RAS* (Moscow, Russia)
MKRTUMYAN A.M., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
MOKHORT T.V., MD, PhD, Professor (Minsk, Belarus)
NELAEVA A.A., MD, PhD, Professor (Tyumen, Russia)
NIKITIN Yu.P., MD, PhD, Member of RAS* (Novosibirsk, Russia)
NOSIKOV V.V., Doctor in Biology, Professor (Moscow, Russia)
PALTSEV M.A., MD, PhD, Member of RAS* (Moscow, Russia)
PETERKOVA V.A., MD, PhD, Prof., Member of RAS* (Moscow, Russia)
PETUNINA N.A., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
PHILIPPOV Yu.I., MD, Assistant Researcher (Moscow, Russia)
RASA I., MD, Lecturer (Riga, Latvia)
RODIONOVA T.I., MD, PhD, Professor (Saratov, Russia)
STAROSTINA E.G., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
SUPLOTOVA L.A., MD, PhD, Professor (Tyumen, Russia)
VALEEVA F.V., MD, PhD, Professor (Kazan, Russia)
VOROBYEV S.V., MD, PhD, Professor (Rostov-on-Don, Russia)
ZALEVSKAYA A.G., MD, PhD, Associate Professor (Saint-Petersburg, Russia)

С О Д Е Р Ж А Н И Е T A B L E O F C O N T E N T S

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ		ORIGINAL STUDIES
Е.А. Шестакова, Е.Ю. Лунина, Г.Р. Галстян, М.В. Шестакова, И.И. Дедов РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ЛИЦ С РАЗЛИЧНЫМИ СОЧЕТАНИЯМИ ФАКТОРОВ РИСКА САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА В КОГОРТЕ ПАЦИЕНТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ NATION	4	Shestakova E.A., Lunina E.Y., Galstyan G.R., Shestakova M.V., Dedov I.I. TYPE 2 DIABETES AND PREDIABETES PREVALENCE IN PATIENTS WITH DIFFERENT RISK FACTOR COMBINATIONS IN THE NATION STUDY
Е.Л. Зайцева, А.Ю. Токмакова, В.М. Жилиев, Н.М. Малышева, Н.И. Сазонова, Г.Р. Галстян, А.В. Воронцов ОСОБЕННОСТИ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА У ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРООСТЕОАРТРОПАТИЕЙ	12	Zaitseva E.L., Tokmakova A.Y., Zhilyaev V.M., Malysheva N.M., Sazonova N.I., Galstyan G.R., Vorontsov A.V. A PROSPECTIVE RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL OF BONE METABOLISM IN PATIENTS WITH CHARCOT FOOT
Е.В. Иванов, М.П. Морозова, Е.М. Ржавина, А.М. Горбачева, С.А. Гаврилова, А.К. Ердяков, Г.Р. Галстян, В.Б. Кошелев ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ КЕРАТИНОЦИТОВ И ЗАЖИВЛЕНИЕ РАНЫ В СТРЕПТОЗОТОЦИНОВОЙ МОДЕЛИ САХАРНОГО ДИАБЕТА КРЫСЫ С ВЫРАЖЕННОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИЕЙ	19	Ivanov E.V., Morozova M.P., Rzhavina E.M., Gorbacheva A.M., Gavrilova S.A., Erdiakov A.K., Galstyan G.R., Koshelev V.B. KERATINOCYTES DIFFERENTIATION AND WOUND HEALING IN RATS WITH STREPTOZOTOCIN – INDUCED DIABETES AND SEVERE HYPERGLYCEMIA
Н.И. Рюмшина, А.Ю. Фальковская, А.М. Гусакова, В.Ф. Мордовин, В.Ю. Усов ОСОБЕННОСТИ МРТ-ВИЗУАЛИЗАЦИИ ИЗМЕНЕНИЙ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ ПРИ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА	29	Ryumshina N.I., Falkovskaya A.Y., Gusakova A.M., Mordovin V.F., Usov V.Y. MRI OF THE ARTERIAL WALL IN RESISTANT HYPERTENSION ASSOCIATED WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS
Е.З. Голухова, Н.И. Булаева, Л.С. Лифанова, Я.В. Пуговкина ПЕРИОПЕРАЦИОННЫЙ КОНТРОЛЬ ГЛИКЕМИИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ОПЕРАЦИИ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПИЛОТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	37	Golukhova E.Z., Bulaeva N.I., Lifanova L.S., Pugovkina Y.V. PERIOPERATIVE GLYCEMIC CONTROL IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE AND DIABETES MELLITUS TYPE 2 UNDERGOING CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING: RESULTS OF PILOT STUDY
A. Jalil, A. Usman, S. Akram, N. Zulfiqar, W. Arshad УДОВЛЕТВОРЕННОСТЬ ЖИЗНЬЮ, ОТНОШЕНИЕ К ЛЕЧЕНИЮ ЗАБОЛЕВАНИЯ И АЛИМЕНТАРНЫЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В АЗАД-КАШМИРЕ, ПАКИСТАН: ОДНОМОМЕНТНОЕ ПОПЕРЕЧНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НА БАЗЕ БОЛЬНИЦЫ	46	Jalil A., Usman A., Akram S., Zulfiqar N., Arshad W. LIFE SATISFACTION, DISEASE MANAGEMENT ATTITUDES AND NUTRITIONAL STATUS OF DIABETES MELLITUS PATIENTS IN AZAD KASHMIR, PAKISTAN: A HOSPITAL BASED CROSS-SECTIONAL STUDY
ОБЗОРЫ		REVIEWS
М.Ш. Шамхалова, И.А. Скляник, М.В. Шестакова НЕФРОПРОТЕКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА 1	56	Shamhalova M.S., Sklyanik I.A., Shestakova M.V. NEPHROPROTECTIVE POTENTIAL OF GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 RECEPTOR AGONISTS
A. Zambon ХОЛЕСТЕРИН, НЕ СВЯЗАННЫЙ С ЛИПОПРОТЕИНАМИ ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ, И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И ДИСЛИПИДЕМИЕЙ	65	Zambon A. NON- HIGH-DENSITY LIPOPROTEIN CHOLESTEROL AND CARDIOVASCULAR DISEASE IN PATIENTS WITH DIABETIC DYSLIPIDAEMIA
О.Д. Остроумова, Е.В. Суркова, И.В. Голобородова, А.В. Стародубова, А.И. Кочетков, Т.Д. Кикнадзе, Г.Р. Галстян ГИПОГЛИКЕМИИ И РИСК КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ И ДЕМЕНЦИИ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА	72	Ostroumova O.D., Surkova E.V., Goloborodova I.V., Starodubova A.V., Kochetkov A.I., Kiknadze T.D., Galstyan G.R. HYPOGLYCEMIA AND THE RISK OF COGNITIVE IMPAIRMENT AND DEMENTIA IN ELDERLY AND SENILE PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES
М.В. Будзинская, Д.В. Липатов, В.Г. Павлов, Д.В. Петрачков БИОМАРКЕРЫ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ	88	Budzinskaya M.V., Lipatov D.V., Pavlov V.G., Petrachkov D.V. BIOMARKERS FOR DIABETIC RETINOPATHY
Т.Ю. Демидова, А.А. Кожевников ДИАБЕТИЧЕСКАЯ РЕТИНОПАТИЯ: ИСТОРИЯ, СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ, ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПРОФИЛАКТИКУ И ЛЕЧЕНИЕ	95	Demidova T.Y., Kozhevnikov A.A. DIABETIC RETINOPATHY: HISTORY, MODERN APPROACHES TO MANAGEMENT, PROSPECTIVE VIEWS OF PREVENTION AND TREATMENT
НОВОСТИ		NEWS
М.В. Шестакова, М.Б. Анциферов, А.С. Аметов, Г.Р. Галстян, Т.Ю. Демидова, А.В. Зилов, Т.Н. Маркова, Н.А. Петунина, Н.А. Черникова, М.Ш. Шамхалова КАКИЕ НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ ОТКРЫВАЕТ ИССЛЕДОВАНИЕ VERIFY И КАКОВА ЕГО ЦЕННОСТЬ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ СД 2 ТИПА? СОВМЕСТНОЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО ИТОГАМ ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА. 6 НОЯБРЯ 2019 Г.	106	Shestakova M.V., Antsiferov M.B., Ametov A.S., Galstyan G.R., Demidova T.Y., Zilov A.V., Markova T.N., Petunina N.A., Chernikova N.A., Shamkhalova M.S. WHAT ARE NEW OPPORTUNITIES FOR CLINICAL PRACTICE THE VERIFY STUDY OPENS AND WHICH VALUES FOR NATIVE DIABETES PATIENTS? JOINT CONCLUSION ON THE ADVISORY BOARD RESULTS. NOVEMBER 6, 2019

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ЛИЦ С РАЗЛИЧНЫМИ СОЧЕТАНИЯМИ ФАКТОРОВ РИСКА САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА В КОГОРТЕ ПАЦИЕНТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ NATION

© Е.А. Шестакова^{1*}, Е.Ю. Лунина², Г.Р. Галстян¹, М.В. Шестакова¹, И.И. Дедов¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

²АО «Санофи-авентис групп», Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Сахарный диабет 2 типа (СД2) характеризуется наличием множества факторов риска. Вклад каждого фактора риска в распространенность СД2 в российской популяции не был оценен в ходе первичного анализа результатов эпидемиологического исследования NATION.

ЦЕЛЬ. Изучить распространенность СД2 и предиабета среди лиц с различными комбинациями факторов риска нарушений углеводного обмена в популяции исследования NATION.

МЕТОДЫ. NATION – эпидемиологическое кросс-секционное исследование по оценке распространенности СД2 у взрослого населения РФ, в котором по уровню гликированного гемоглобина устанавливался диагноз СД2 ($HbA_{1c} \geq 6,5\%$) или предиабета ($5,7\% \leq HbA_{1c} < 6,5\%$). Группа пациентов с СД2 включала лиц как с ранее установленным диагнозом, так и с впервые выявленным диабетом. В данной статье представлен дополнительный анализ распространенности СД2 и предиабетических нарушений углеводного обмена в зависимости от наличия комбинаций различных факторов риска внутри популяции исследования NATION.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Распространенность СД2 и предиабета возрастала последовательно среди лиц со следующими факторами риска (в скобках представлена частота СД2 и предиабета соответственно): низкая физическая активность (4,3%; 18,3%), редкое употребление овощей/фруктов (4,8%; 18,7%), семейный анамнез СД2 (7,7%; 20,3%), возраст ≥ 45 лет (9,5%; 31,3%), ожирение 1 степени (9,6%; 30,3%), ожирение 2 степени (14,6%; 37,8%), ожирение 3 степени (20,1%; 39,7%), наличие артериальной гипертензии (АГ) (14,7%; 38,2%), а также диагноз СД во время беременности (14,1%; 24,7%). Вероятность наличия СД2 у лиц с одиночными или множественными факторами риска сравнивалась с распространенностью СД2 среди пациентов < 45 лет без дополнительных факторов риска. Возраст ≥ 45 лет увеличивал распространенность СД2 в 7 раз, индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м² – в 8,8 раза, семейный анамнез СД2 – в 5,7 раза, наличие АГ – в 10,8 раза ($p < 0,001$ для сравнения каждой группы с лицами в возрасте < 45 лет без факторов риска). При сочетании нескольких факторов риска у одного человека частота СД2 прогрессивно возрастала: сочетание возраста ≥ 45 лет и семейного анамнеза приводило к увеличению распространенности СД2 в 10,7 раза; сочетание возраста ≥ 45 лет и ИМТ ≥ 30 кг/м² – в 11,2 раза; сочетание возраста ≥ 45 лет, семейного анамнеза, ИМТ ≥ 30 кг/м² – в 15,3 раза; сочетание возраста ≥ 45 лет, семейного анамнеза, ИМТ ≥ 30 кг/м², АГ – в 19,1 раза ($p < 0,001$ для сравнения каждой группы с сочетанием факторов с лицами в возрасте < 45 лет без факторов риска).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Установлено, что частота развития СД2 и предиабета в популяции РФ прогрессивно нарастает при сочетании нескольких наиболее значимых факторов риска, таких как возраст ≥ 45 лет, наличие ожирения и АГ. Эти данные необходимо учитывать врачам всех специальностей для формирования настороженности в отношении СД2 с целью своевременной диагностики и лечения нарушений углеводного обмена у населения РФ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; предиабет; факторы риска; ожирение; семейный анамнез; возраст; артериальная гипертензия

TYPE 2 DIABETES AND PREDIABETES PREVALENCE IN PATIENTS WITH DIFFERENT RISK FACTOR COMBINATIONS IN THE NATION STUDY

© Ekaterina A. Shestakova^{1*}, Elena Y. Lunina², Gagik R. Galstyan¹, Marina V. Shestakova¹, Ivan I. Dedov¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Sanofi, Moscow, Russia

BACKGROUND: Type 2 diabetes (T2D) is multifactorial disease. NATION epidemiological study may provide the information about the prevalence of T2D and prediabetic state in patients with different risk factor combinations in Russian population.

AIMS: To evaluate the prevalence of T2D and prediabetic state in NATION cohort depending on the amount of diabetes risk factors.

MATERIALS AND METHODS: NATION is an epidemiological, cross-sectional study, designed to assess the prevalence of T2D in Russian adult population, where HbA_{1c} was used to establish T2D ($HbA_{1c} \geq 6,5\%$) and prediabetes ($5,7\% \leq HbA_{1c} < 6,5\%$). Patients with T2D were either previously diagnosed or newly diagnosed. Current study presents an additional analysis of NATION cohort focused on the prevalence of T2D and prediabetic state among patients with different risk factor combinations.

RESULTS: T2D and prediabetic state prevalence gradually increased among patients with following risk factors (prevalence of T2D and prediabetes respectively): low physical activity (4,3%, 18,3%), rare fruit and vegetable consumption (4,8%, 18,7%), T2D family history (7,7%, 20,3%), age ≥ 45 years (9,5%, 31,3%), obesity grade 1 (9,6%, 30,3%), obesity grade 2 (14,6%, 37,8%), obesity grade 3 (20,1%, 39,7%), hypertension (14,7%, 38,2%), history of diabetes during pregnancy (14,1%, 24,7%). Prevalence of T2D with single and multiple risk factors was compared to the prevalence of T2D in young patients (< 45 years) without additional diabetes risk factors. Age ≥ 45 years was associated with 7-fold increase in T2D prevalence; obesity – 8,8-fold; family history – 5,7-fold; hypertension – 10,8-fold ($p < 0,001$ for comparisons of every group with patients < 45 years of age without other risk factors). When one patient had several risk factors combined, the prevalence of T2D increased progressively: combination of age ≥ 45 years and family history led to 10,7-fold rise; combination of age ≥ 45 years and $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ – 11,2-fold; combination of age ≥ 45 years, family history and $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ – 15,3-fold; combination of age ≥ 45 years, family history, $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ and hypertension – 19,1-fold ($p < 0,001$ for comparisons of every group with patients < 45 years of age without other risk factors).

CONCLUSIONS: Presence of multiple risk factors, such as age ≥ 45 years, obesity and hypertension led to progressive increase in the prevalence of T2D and prediabetic state. These data are important to identify patients at the highest risk of T2D among Russian population.

KEYWORDS: type 2 diabetes; prediabetic state; risk factors; obesity; family history; age; hypertension

Сахарный диабет 2 типа (СД2) – заболевание полиэтиологическое, имеющее множество факторов риска.

Одним из наиболее значимых факторов риска СД2 является ожирение – заболевание, распространенность которого достигла масштабов эпидемии во всем мире: по данным ВОЗ, более 650 млн лиц страдают ожирением, более 1,9 млрд имеют избыточный вес [1]. В Российской Федерации распространенность ожирения также велика. Так, в исследовании NATION, проведенном в 2013–2015 гг., среди 26 620 участников распространенность ожирения составила 31%, избыточной массы тела – 35% [2]. Схожие результаты получены в исследовании ЭССЕ-РФ: среди 20 190 респондентов доля лиц с ожирением составила 30,3%, с избыточной массой тела – 34,3% [3].

По мере увеличения индекса массы тела (ИМТ) происходит нарастание заболеваемости СД2. В исследовании NATION распространенность СД2 возрастала от 1,1% у лиц с $ИМТ < 25 \text{ кг/м}^2$ до 12% у пациентов с ожирением ($ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$); схожая динамика наблюдалась и в отношении предиабета – от 7,4% до 33,1% соответственно. Таким образом, в исследовании NATION наблюдалась четкая взаимосвязь между нарастанием массы тела и увеличением числа пациентов с нарушениями углеводного обмена [2].

Вторым ключевым фактором риска развития СД2 является возраст. Отрезной точкой для увеличения риска развития нарушений углеводного обмена принят возраст 45 лет. В исследовании NATION большинство всех случаев СД2 приходилось на пациентов в возрасте 45 лет и старше. Своего пика распространенность СД2 достигала в возрастной группе 65–69 лет [2].

Помимо возраста и ожирения, к факторам риска развития СД2 относят семейный анамнез СД2, низкую физическую активность, наличие нарушенной толерантности к глюкозе или нарушенной гликемии натощак в анамнезе, артериальную гипертензию (АГ), дислипидемию, а также гестационный СД и синдром поликистозных яичников у женщин [4].

В ходе исследования NATION фиксировалось наличие различных факторов риска СД2 среди российской популяции. Дополнительный анализ результатов исследования NATION позволит оценить рост распространенности СД2 по мере увеличения числа факторов риска нарушений углеводного обмена. Пациенты с сочетанием факторов, характеризующихся наибольшей вероятностью развития СД2, будут требовать максимального врачебного внимания и мероприятий по профилактике СД2.

ЦЕЛЬ

Изучить распространенность СД2 и предиабета среди лиц с различными комбинациями факторов риска нарушений углеводного обмена в популяции исследования NATION.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

NATION представляло собой эпидемиологическое кросс-секционное исследование по оценке распространенности СД2 у взрослого населения РФ, которое проводилось с сентября 2013 г. по февраль 2015 г. Исследование проводилось в 63 регионах РФ, размер выборки составил 26 620 человек. В рамках исследования проводился опрос репрезентативной выборки населения в возрасте от 20 до 79 лет квалифицированными интервьюерами с использованием структурированного опросника (Астон Консалтинг, Москва, Россия). Помимо социально-демографических и антропометрических данных, опросник включал разделы по оценке поведения в отношении здоровья и осведомленности о факторах риска развития СД2. У участников исследования также производился забор венозной крови для определения уровня HbA_{1c} . Методология исследования, в том числе критерии соответствия и условия проведения, подробно описаны ранее [2].

Дополнительный анализ, включенный в текущую публикацию, оценивал распространенность СД2 и предиабетических нарушений углеводного обмена у людей, включенных в исследование NATION, при различных сочетаниях нескольких факторов риска. Наличие факторов риска СД2 было проанализировано на основании осмотра пациентов и данных опросника. Диагноз СД2 устанавливался лицам с ранее не диагностированным диабетом при выявлении уровня $HbA_{1c} \geq 6,5\%$, диагноз «предиабет» – на основании уровня HbA_{1c} в диапазоне $5,7\% \leq HbA_{1c} < 6,5\%$.

Подгруппы пациентов, среди которых была оценена распространенность СД2, были выделены из общей когорты исследования NATION и распределялись на участников с различными факторами риска: возраст 45 лет и старше, ожирение 1–3-й степени, семейный анамнез СД, СД во время беременности среди женщин, АГ, привычно низкая физическая активность, редкое употребление овощей или фруктов. Распространенность СД2 среди пациентов с сочетаниями факторов риска была оценена в следующих подгруппах: возраст ≥ 45 лет и семейный анамнез; возраст ≥ 45 лет и $ИМТ \geq 30$ кг/м²; возраст ≥ 45 лет, семейный анамнез, $ИМТ \geq 30$ кг/м²; возраст ≥ 45 лет, семейный анамнез, $ИМТ \geq 30$ кг/м², АГ.

Степени ожирения определялись согласно классификации ВОЗ [4]: ожирение 1-й степени при $30 \leq ИМТ < 35$ кг/м², ожирение 2-й степени при $35 \leq ИМТ < 40$ кг/м², ожирение 3-й степени при $ИМТ \geq 40$ кг/м².

Этическая экспертиза

Перед началом участия в исследовании все субъекты предоставляли письменное информированное согласие. Исследование проводилось в соответствии с применимыми этическими принципами, описанными в Хельсинкской декларации, и руководством по Надлежащей клинической практике. Одобрение Этического комитета было предоставлено Независимым многопрофильным комитетом этической экспертизы клинических исследований Российской Федерации.

Статистический анализ

Использовались простые методы описательной статистики (процентное распределение, абсолютные значения, средние значения и т.п.). Различия по категориальным переменным (включая распространенность предиабета и СД) между группами оценивались с помощью «N-1» критерия хи-квадрат. Анализ данных выполнялся с помощью Пакета программ обработки статистических данных общественных наук, версия 20 (программа для статистического анализа SPSS, версия 20.0; SPSS Inc., Чикаго, Иллинойс, США). Р-значения ниже α -уровня 0,05 считались статистически значимыми. Все приведенные р-значения являются номинальными; для множественных сравнений поправка не применялась.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Демографическая характеристика популяции исследования NATION описана ранее [2]. Вкратце, в исследование была включена репрезентативная по отношению к населению России выборка населения в возрасте

от 20 до 79 лет с учетом распределения по возрасту, полу и типу поселения. Среди всей популяции исследования NATION были выделены следующие подгруппы: возраст 45 лет и старше ($n=13307$), ожирение 1-й степени ($n=5326$), ожирение 2-й степени ($n=2050$), ожирение 3-й степени ($n=866$), семейный анамнез СД ($n=6919$), СД во время беременности среди женщин ($n=85$), артериальная гипертензия (см. соответствующий раздел), привычно низкая физическая активность ($n=3291$), редкое употребление овощей или фруктов ($n=10\,151$).

Основные результаты исследования

Распространенность СД2 у лиц старше 45 лет

Согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [5], риск СД2 значимо увеличивается после 45 лет. В исследовании NATION ровно половина пациентов была в возрасте ≥ 45 лет. 87,5% всех случаев СД2 приходилось на пациентов этой возрастной группы. Распространенность СД2 среди пациентов ≥ 45 лет составила 9,5%, предиабета – 31,3%. Распространенность СД2 у лиц моложе 45 лет была существенно меньше и составила 1,4%, распространенность предиабета – 7,2% ($p < 0,0001$ для различий между группами).

Распространенность СД2 у лиц с ожирением

В предыдущей публикации результатов исследования NATION [2] указывалось, что ожирением страдали 31% лиц, и частота развития СД2 среди этой группы составляла 12%. С учетом того, что риск формирования нарушений углеводного обмена прогрессивно растет по мере увеличения ИМТ, в данной публикации мы приводим более детальные данные по частоте предиабетических нарушений углеводного обмена и СД2 в зависимости от степени ожирения. В исследовании NATION частота СД2 у лиц с ожирением 1-й степени составляла 9,6%, предиабетических нарушений – 30,3%; среди лиц с ожирением 2-й степени распространенность СД2 – 14,6%, предиабета – 37,8%; среди пациентов с ожирением 3-й степени распространенность СД2 – 20,1%, предиабета – 39,7%. Распространенность СД2 у лиц без ожирения и избыточной массы тела составила 1,1%, распространенность предиабета – 7,4%, что значимо меньше, чем у пациентов с ожирением ($p < 0,0001$ для различий между группами с различными стадиями ожирения по сравнению с лицами с $ИМТ < 25$ кг/м²). Обнаружена прямая зависимость между увеличением степени ожирения и ростом распространенности предиабета и СД ($\chi^2(4, N=26\,620) = 3575,41, p < 0,00001$).

Распространенность СД2 у лиц с семейным анамнезом СД

В исследовании NATION о наличии семейного анамнеза СД сообщили 26% лиц, включенных в исследование. При этом семейный анамнез определялся как установленный диагноз СД у кровных родственников (родителей, детей, братьев, сестер, бабушек, дедушек, тетей, дядей). Распространенность СД2 среди лиц с семейным анамнезом составила 7,7%, предиабета – 20,3%. Среди лиц, указавших на отсутствие семейного анамнеза СД, распространенность СД2 была значимо меньше по сравнению с лицами, имеющими семейный анамнез СД, и составила 4,6% ($p < 0,0001$ для различий между группами); распространенность предиабета была сопоставима со второй группой и составила 19,4%.

Распространенность СД2 у женщин с СД во время беременности

Пациенты, включенные в исследование NATION, заполняли структурированный опросник, в котором ряд вопросов относился только к женщинам. В частности, пациентки отвечали на вопрос: «Устанавливался ли Вам во время беременности диагноз “диабет”?» Среди 14 611 женщин, включенных в исследование, 2646 женщин не ответили на данный вопрос. Распространенность СД2 у женщин, положительно ответивших о диагностике СД во время беременности, составила 14,1%, распространенность предиабета – 24,7%. Женщины без диагностированного диабета во время беременности имели распространенность СД2 в 6,7% ($p=0,0067$ для различий между группами с анамнезом СД и без); распространенность предиабета значимо не отличалась и составила 24,2%.

Распространенность СД2 у лиц с артериальной гипертонией

В исследовании NATION оценка распространенности АГ проводилась несколькими методами. В ходе заполнения структурированного опросника пациенты могли указать на наличие у них диагноза АГ и/или сообщить о приеме антигипертензивных препаратов. Число пациентов, сообщивших о диагнозе АГ, составило 6173 человека, распространенность СД2 среди них – 13,3%. Для оценки частоты использования препаратов для лечения АГ вопрос был сформулирован таким образом: «Получаете ли Вы таблетки “от давления”»? Число пациентов, получающих антигипертензивную терапию, составило 5411 человек, распространенность СД2 среди них составила 14,7%, предиабета – 38,2%. Распространенность СД2 и предиабета среди лиц, не имеющих АГ, по данным анкетирования была значимо меньше и составила 3,1% и 15,1% соответственно ($p<0,0001$ для различий между группами с/без АГ).

Также при осмотре пациентов в ходе исследования им однократно измерялся уровень АД. Согласно рекомендациям по диагностике и лечению АГ Европейского общества кардиологов [6], диагноз АГ может быть выставлен после однократного измерения АД,

если значения САД ≥ 180 мм рт. ст. и/или значения ДАД ≥ 110 мм рт. ст. В исследовании NATION распространенность СД2 у лиц с САД ≥ 180 мм рт. ст. составила 17,5%, у лиц с ДАД ≥ 110 мм рт. ст. – 11,9%.

Для дальнейшей оценки вклада сочетания факторов риска в увеличение распространенности нарушений углеводного обмена учитывались показатели группы, получавшей антигипертензивную терапию.

Распространенность СД2 у лиц с привычно низкой физической активностью

Оценка интенсивности привычной физической активности в исследовании NATION проводилась согласно данным опросника. Участники исследования отвечали на вопрос, сколько времени они тратят на ходьбу пешком в день. 3291 человек сообщили о том, что они ходят ежедневно менее 30 минут. Распространенность СД2 среди этой группы составила 4,3%, предиабета – 18,3%. Необходимо отметить, что 537 человек не ответили на данный вопрос, при этом распространенность СД2 в группе лиц, не давших ответа, составила 7,3%, предиабета – 20,9%. Распространенность нарушений углеводного обмена значимо не различалась в группах лиц с более или менее интенсивной физической нагрузкой, а также по сравнению с лицами, не ответившими на данный вопрос.

Распространенность СД2 у лиц с редким употреблением овощей и фруктов

Участники исследования NATION отвечали на вопрос, как часто они употребляют в пищу овощи, фрукты или ягоды (ответы «ежедневно/не каждый день»). Редкое употребление продуктов, богатых клетчаткой, является фактором риска развития нарушений углеводного обмена. Среди пациентов, не употребляющих овощи и фрукты каждый день, распространенность СД2 составила 4,8%, распространенность предиабета – 18,7%, что значимо не отличалось от группы лиц, ежедневно употребляющих овощи и фрукты.

На рисунках 1 и 2 представлена распространенность СД2 и предиабетических нарушений углеводного обмена у лиц с отдельными факторами риска.

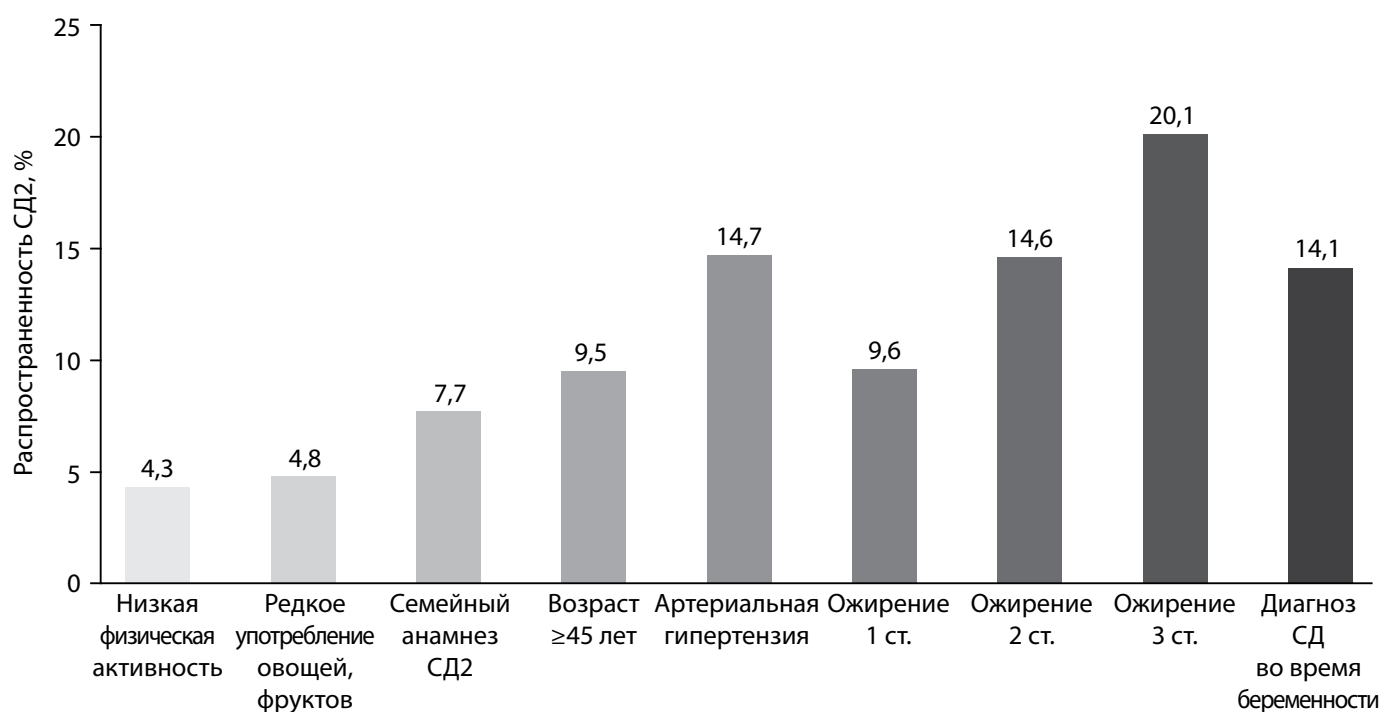


Рис. 1. Распространенность сахарного диабета 2 типа у лиц с отдельными факторами риска (популяция NATION): СД2 – сахарный диабет 2 типа.

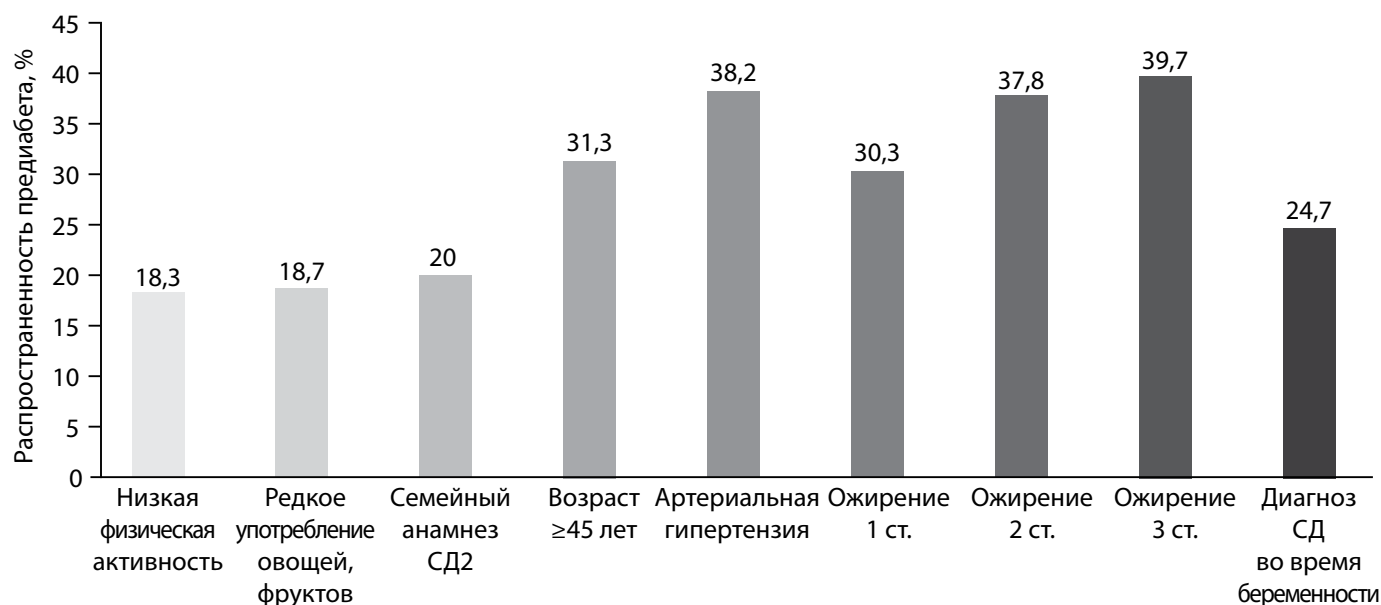


Рис. 2. Распространенность предиабетических нарушений углеводного обмена у лиц с отдельными факторами риска (популяция NATION).

Нами проведено сравнение распространенности СД2 в группах лиц с сочетаниями факторов риска в сравнении с распространенностью СД2 у людей моложе 45 лет без других факторов риска (рис. 3). Вероятность наличия СД2 у лиц моложе 45 лет в исследовании была условно принята за «1». В дальнейшем был проведен расчет, во сколько раз наличие одного или нескольких факторов риска увеличивает распространенность СД2 по сравнению с распространенностью СД у лиц моложе 45 лет. Мы не включали в данный расчет такие факторы риска, как низкая физическая активность и редкое употребление овощей и фруктов, в связи с невозможностью объективной оценки данных показателей в рамках исследования NATION. Из данного анализа также был исключен такой фактор

риска, как наличие СД во время беременности, так как более 18% женщин не ответили на этот вопрос, что может существенно исказить вклад данного фактора в увеличение риска СД2.

Численность пациентов с сочетанием таких факторов риска, как возраст ≥45 лет и семейный анамнез, составила 3222 человека; возраст ≥45 лет и ИМТ ≥30 кг/м² – 5779 человек; возраст ≥45 лет, семейный анамнез, ИМТ ≥30 кг/м² – 1592 человека; возраст ≥45 лет, семейный анамнез, ИМТ ≥30 кг/м², АГ – 881 человек.

У лиц с множественными факторами риска нарушений углеводного обмена частота СД2 прогрессивно возрастала и достигала почти 20-кратного увеличения в случае наличия у пациента старше 45 лет ожирения, семейного анамнеза СД и АГ.



Рис. 3. Увеличение вероятности наличия сахарного диабета 2 типа в зависимости от сочетания факторов риска нарушений углеводного обмена (в сравнении с группой в возрасте <45 лет без факторов риска): СД2 – сахарный диабет 2 типа.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

По данным дополнительного анализа исследования NATION, наибольшая распространенность СД2 и преддиабетических нарушений углеводного обмена была среди лиц в возрасте ≥ 45 лет, а также пациентов с ожирением и АГ. Распространенность СД2 среди лиц с ожирением нарастала по мере увеличения ИМТ. Сочетание факторов риска приводило к увеличению распространенности СД2.

Обсуждение основного результата исследования

Исследование NATION стало первым российским эпидемиологическим исследованием распространенности СД2 и преддиабетических нарушений углеводного обмена в Российской Федерации. Помимо прохождения лабораторного обследования (определения гликированного гемоглобина) с целью диагностики СД2, участники исследования заполняли также структурированный опросник, включавший вопросы о наличии факторов риска нарушений углеводного обмена. В данной работе мы ставили перед собой задачу оценить распространенность СД2 и преддиабетических нарушений гликемии в зависимости от наличия одного или нескольких факторов риска.

По результатам данного анализа одним из наиболее значимых факторов риска нарушений углеводного обмена являлось наличие ожирения. По мере роста ИМТ в когорте пациентов NATION прогрессивно увеличивалась частота развития СД2 и преддиабетических нарушений, достигая максимума у лиц с ожирением 3 степени. Среди данной категории пациентов 59,8% пациентов имели нарушения углеводного обмена.

АГ являлась еще одним фактором, обуславливающим высокую частоту СД2. В исследовании NATION возможно было использовать несколько подходов к оценке анамнеза АГ: при анкетировании пациенты могли указывать на наличие АГ или сообщать о приеме антигипертензивных препаратов, также при осмотре пациентов им проводилось однократное измерение АД. При анализе распространенности нарушений углеводного обмена среди лиц с АГ частота СД2 была наивысшей среди лиц, у которых при осмотре были зафиксированы значения САД ≥ 180 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 110 мм рт. ст.; наименьшая распространенность СД2 отмечалась среди пациентов, указавших на наличие АГ. Тем не менее для финального расчета мы использовали распространенность СД2 и преддиабетических нарушений углеводного обмена среди пациентов, получавших антигипертензивные препараты, так как данная категория пациентов может наиболее полно отражать круг лиц с подтвержденным диагнозом АГ.

Среди женской популяции исследования NATION наличие диабета во время беременности являлось существенным фактором риска развития СД2 и преддиабетических нарушений в более позднем возрасте.

Последовательность факторов, ассоциирующихся с ростом распространенности СД2 и преддиабета, была одинакова, что подчеркивает единство патогенеза этих двух состояний.

В данной публикации, помимо анализа влияния одних факторов риска нарушений углеводного обмена,

мы оценили также зависимость частоты случаев СД2 и преддиабета у лиц с множественными факторами риска. В исследовании NATION лицами с минимальным риском наличия СД2 были молодые люди до 45 лет без ожирения, АГ, семейного анамнеза СД. Распространенность СД2 у пациентов с различными комбинациями факторов риска нарушений углеводного обмена была существенно выше, чем в группе пациентов моложе 45 лет. Добавление каждого следующего фактора риска прогрессивно увеличивало распространенность СД2.

В большинстве европейских стран для предсказания риска развития СД2 валидизирована шкала FINDRISK, которая официально используется и в Российской Федерации [5]. Согласно данной шкале, наиболее существенный вклад в развитие СД2 вносят предшествующие повышенные значения гликемии у пациента, анамнез СД у ближайших родственников, наличие висцерального ожирения и возраст старше 65 лет. К менее значимым факторам риска относятся избыточная масса тела и ожирение, возраст 45–64 года, наличие АГ и низкая физическая активность.

В нашем анализе популяции исследования NATION была возможность оценить большинство факторов риска, входящих в FINDRISK. По сравнению с удельным весом факторов шкалы FINDRISK в нашем исследовании наличие АГ характеризовалось гораздо большим влиянием на частоту развития нарушений углеводного обмена, а наличие семейного анамнеза СД – меньшим влиянием.

Американская диабетологическая ассоциация использует другую шкалу – ADA DRS, согласно которой, каждому фактору, такому как мужской пол, наличие гестационного диабета у женщины, наличие семейного анамнеза СД, АГ или низкой физической активности, присваивается 1 балл, а возрасту и ИМТ присваивается от 1 до 3 баллов [7]. Таким образом, согласно данной шкале, большинство факторов риска равнозначны с точки зрения влияния на углеводный обмен, наибольший вклад вносят возраст и увеличение массы тела пациентов.

Шкалы FINDRISK и ADA DRS наиболее часто используются для оценки риска развития СД2 среди лиц соответственно европейской и североамериканской популяций, тогда как в ряде стран существуют собственные шкалы риска [8]. Данные шкалы могут включать большее или меньшее число факторов риска, а также разнообразные комбинации факторов. Все шкалы оценивают возраст пациентов, большинство шкал оценивают пол, ИМТ, регулярность физических нагрузок, семейный анамнез СД и наличие АГ. К редко используемым в прогнозировании факторам риска относятся этническая принадлежность, статус курения, пищевые предпочтения (частота употребления красного мяса, цельнозернового хлеба, кофе, алкоголя), уровень образования, гестационный СД в анамнезе, рождение плода более 4 кг, наличие сердечно-сосудистых событий, лечение системными глюкокортикоидами.

В нашем анализе вклад низкой физической нагрузки в распространенность СД2 был наименьшим по сравнению с другими факторами риска. Нам представляется недооцененным влияние физической активности на вероятность развития нарушений углеводного обмена в данном исследовании. Мы связываем полученные результаты с недостаточно объективной оценкой еже-

дневных физических нагрузок респондентами, что подтверждается большей распространенностью СД2 среди лиц, не предоставивших информации о ежедневной интенсивности физических нагрузок. Исследования, посвященные вкладу физической активности в профилактику нарушений углеводного обмена, говорят о том, что регулярные физические упражнения позволяют снизить риск СД2 приблизительно на треть [9].

Такой же непростой задачей является оценка влияния редкого употребления овощей и фруктов на риск развития нарушений углеводного обмена. Согласно недавнему метаанализу, существует взаимосвязь между частотой употребления ряда продуктов и риском развития СД2: более частое употребление цельнозерновых продуктов, фруктов и овощей ассоциировалось со снижением риска диабета, а повышенное потребление красного и переработанного мяса, а также напитков с добавленным сахаром увеличивало риск СД2 [10].

По данным систематического обзора и метаанализа исследований, посвященных роли здорового образа жизни в профилактике СД2, было выявлено, что комплексное изменение образа жизни снижает риск СД2 на 75% [11]. Более того, здоровый образ жизни влияет и на твердые конечные точки. У пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе, придерживающихся сочетания здорового питания и физических нагрузок в китайском исследовании Da Qing, через 30 лет наблюдения отмечалось значительно меньшее количество сердечно-сосудистых событий, случаев развития СД2, микрососудистых осложнений и смерти от любых причин [12].

В нашем исследовании редкое употребление овощей и фруктов являлось одним из наименее значимых факторов риска нарушений углеводного обмена, но точную количественную оценку потребления данных продуктов участники исследования не давали, в связи с чем оценить вклад данного фактора затруднительно.

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование NATION представляло собой одномоментное исследование, в связи с чем в данном анализе возможно было оценить распространенность СД2 и преддиабетических нарушений углеводного обмена в зависимости от наличия факторов риска, но не вклад данных факторов риска в развитие новых случаев СД2.

Постановка диагноза СД или преддиабета производилась на основании однократного измерения уровня HbA_{1c} , что было обусловлено эпидемиологическими за-

дачами исследования, но могло повлечь за собой неточности в определении конкретного типа нарушения углеводного обмена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Риск СД2 зависит от множества факторов, учитывая которые, возможно оценить вероятность развития заболевания у каждого человека. Тем не менее существование большого количества шкал по оценке риска СД2 отражает особенности развития нарушений углеводного обмена среди различных этнических популяций и групп населения со спецификой пищевых привычек. В этой связи интерес представляет дополнительный анализ когорты пациентов исследования NATION, представлявшей репрезентативную по отношению к населению России выборку населения с учетом распределения по возрасту, полу и типу поселения.

Среди респондентов в РФ наиболее значимыми факторами, определяющими высокую распространенность СД2 и преддиабета, являлись возраст ≥ 45 лет, а также наличие ожирения и АГ. Распространенность СД2 прогрессивно увеличивалась по мере увеличения ИМТ. Сочетание у одного пациента множественных факторов риска приводило к существенному росту случаев СД2.

Результаты данного анализа позволяют сформировать группы пациентов наиболее высокого риска СД2 и выработать у них более интенсивную тактику профилактики развития нарушений углеводного обмена.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовом обеспечении компании «Санофи», Россия.

Конфликт интересов. Е.А. Шестакова, И.И. Дедов сообщили об отсутствии конфликта интересов, связанного с данной публикацией. Е.Ю. Лунина является сотрудником компании «Санофи», Россия. Г.Р. Галстян, М.В. Шестакова участвовали в советах экспертов, а также читали лекции для компаний «Ново Нордиск», «Санофи-Авентис», «Новартис», «Мерк Шарп и Доум», «АстраЗенека», «Сервье», «Эли Лилли».

Участие авторов. Е.А. Шестакова – дизайн статьи, анализ литературы, интерпретация результатов, написание текста статьи; Е.Ю. Лунина – статистический анализ данных; Г.Р. Галстян – редактирование текста; М.В. Шестакова – дизайн статьи, редактирование текста, И.И. Дедов – дизайн статьи, редактирование текста. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. World Health Organization. Obesity and overweight [Internet]. WHO; 2020 [cited 2020 March 3]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Dedov I, Shestakova M, Benedetti MM, et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus (t2dm) in the adult russian population (nation study). *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;115:90–95. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.02.010>
3. Kontsevaya A, Shalnova S, Deev A, et al. Overweight and obesity in the russian population: prevalence in adults and association with socioeconomic parameters and cardiovascular risk factors. *Obes Facts*. 2019;12(1):103–114. doi: <https://doi.org/10.1159/000493885>
4. World Health Organization. Regional office for Europe. Body mass index - BMI [Internet]. WHO; 2020 WHO; 2020 [cited 2020 March 3]. Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>
5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №51-1. — С. 1–144. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY. 9th edition. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(S1-1):1–144. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM22S1>

6. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–3104. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
7. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl 1):S14–S31. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-S002>
8. Мустафина С.В., Симонова Г.И., Рымар О.Д. Сравнительная характеристика шкал риска сахарного диабета 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2014. — №3. — С. 17–22. [Mustafina SV, Simonova GI, Rymar OD. Comparative characteristics of diabetes risk scores. *Diabetes Mellitus*. 2014;(3):17–22. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM2014317-22>
9. Smith AD, Crippa A, Woodcock J, Brage S. Physical activity and incident type 2 diabetes mellitus: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetologia*. 2016;59(12):2527–2545. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4079-0>
10. Schwingshackl L, Hoffmann G, Lampousi AM, et al. Food groups and risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol*. 2017;32(5):363–375. doi: <https://doi.org/10.1007/s10654-017-0246-y>
11. Zhang Y, Pan XF, Chen J, et al. Combined lifestyle factors and risk of incident type 2 diabetes and prognosis among individuals with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetologia*. 2020;63(1):21–33. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-019-04985-9>
12. Gong Q, Zhang P, Wang J, et al. Morbidity and mortality after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance: 30-year results of the da qing diabetes prevention outcome study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(6):452–461. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30093-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30093-2)

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Шестакова Екатерина Алексеевна**, к.м.н., в.н.с. [Ekaterina A. Shestakova, MD, PhD, leading research associate]; адрес: 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova str., Moscow, Russian Federation] 117036; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6612-6851>; eLibrary SPIN: 1124-7600; e-mail: katiashestakova@mail.ru

Лунина Елена Юрьевна, к.м.н., магистр общественного здравоохранения [Elena Y. Lunina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0781-423X>; eLibrary SPIN: 8885-7442; e-mail: elena.lunina@sanofi.com

Галстян Гагик Радикович, д.м.н., профессор [Gagik R. Galstyan, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6581-4521>; eLibrary SPIN: 9815-7509; e-mail: galstyangagik964@gmail.com

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., проф., академик РАН [Marina V. Shestakova MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: nephro@endocrincentr.ru

Дедов Иван Иванович, д.м.н., проф., академик РАН [Ivan I. Dedov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8175-7886>; eLibrary SPIN: 5873-2280; e-mail: dedov@endocrincentr.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Шестакова Е.А., Лунина Е.Ю., Галстян Г.Р., Шестакова М.В., Дедов И.И. Распространенность нарушений углеводного обмена у лиц с различными сочетаниями факторов риска сахарного диабета 2 типа в когорте пациентов исследования NATION // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №1. — С. 4–11. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12286>

TO CITE THIS ARTICLE:

Shestakova EA, Lunina EY, Galstyan GR, Shestakova MV, Dedov II. Type 2 diabetes and prediabetes prevalence in patients with different risk factor combinations in the NATION study. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(1):4–11. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12286>

ОСОБЕННОСТИ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА У ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРООСТЕОАРТРОПАТИЕЙ

© Е.Л. Зайцева*, А.Ю. Токмакова, В.М. Жилев, Н.М. Малышева, Н.И. Сазонова, Г.Р. Галстян, А.В. Воронцов

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Диабетическая нейроостеоартропатия (ДНОАП, стопа Шарко) – прогрессирующее деструктивное воспалительное заболевание костно-суставного аппарата стопы, несвоевременное и неадекватное лечение которого может привести к формированию грубых деформаций, которые нарушают опороспособность. Чаще ДНОАП развивается односторонне, билатеральное поражение встречается относительно редко. Не всегда удается проследить связь дебюта ДНОАП с травмой и хронической гипергликемией. Имеются данные, демонстрирующие роль отдельных провоспалительных факторов в патогенезе ДНОАП, однако исследований, объединяющих изучение различных метаболических маркеров формирования стопы Шарко, на данный момент крайне мало.

ЦЕЛЬ. Оценить гормональные и метаболические маркеры формирования и резорбции костной ткани у пациентов с ДНОАП и сахарным диабетом (СД) без данного осложнения.

МЕТОДЫ. В наблюдательное одноцентровое одномоментное контролируемое исследование были включены 70 пациентов с СД 2 типа (СД2) (34 мужчины и 36 женщин), которые сформировали 2 группы: 1-я группа включала пациентов с ДНОАП, 2-ю группу составили пациенты с СД2 без поражения скелета стопы. У всех пациентов было проведено исследование паратормона (ПТГ), 1,25-ОН витамина D и 25-ОН витамина D, маркеров костной резорбции: склеростина, проматриксной металлопротеиназы-1 (pro-MMP-1), остеокальцина и C-концевого телопептида коллагена I типа (beta-crosslaps), а также маркеров костеобразования: C-концевого пропептида проколлагена I типа (PICP) и коллагена I типа.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В результате исследования подтверждено наличие дефицита витамина D у всех пациентов с СД2, включенных в исследование, выявлено отсутствие статистически значимых различий между группами в значениях склеростина, pro-MMP-1, 25-ОН витамина D, коллагена I типа, а также остеокальцина ($p > 0,05$). Однако обнаружено значимое различие в показателях 1,25-ОН витамина D у обследованных основной и контрольной групп: у лиц с ДНОАП уровень данного метаболита витамина D был ниже, чем у пациентов группы сравнения ($p < 0,05$). Также значимо выше оказались и уровни Beta-crosslaps и PICP ($p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Согласно полученным данным, у пациентов с ДНОАП определялось снижение синтеза 1,25-дигидроксивитамина D, а также выявлялось нарушение синтеза и разрушения коллагена (на основании значимых различий значений beta-crosslaps и PICP) по сравнению с больными СД2 без костно-суставных нарушений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; стопа Шарко; ДНОАП; остеоартропатия; маркеры; костный метаболизм; ремоделирование

A PROSPECTIVE RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL OF BONE METABOLISM IN PATIENTS WITH CHARCOT FOOT

© Ekaterina L. Zaitseva*, Alla Y. Tokmakova, Viktor M. Zhilyaev, Nataliya M. Malysheva, Nataliya I. Sazonova, Gagik R. Galstyan, Alexandr V. Vorontsov

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: Diabetic neuroosteoarthropathy (DNOAP, Charcot's foot) - is a progressive destructive inflammatory disease of the osteoarticular apparatus of the foot, untimely and inadequate treatment of which can lead to the formation of gross deformities. More often, DNOAP is unilateral, bilateral lesion is relatively rare. It is not always possible to trace the relationship between the debut of DNOAP with trauma and chronic hyperglycemia. There is data demonstrating the role of individual pro-inflammatory factors in the pathogenesis of DNOAP, however, studies combining the evaluation of various metabolic markers of Charcot's foot formation are currently extremely poor.

AIM: To evaluate the hormonal and metabolic markers of bone formation and resorption in patients with DNOAP and without this diabetic complication.

METHODS: A prospective, controlled trial included 70 patients with type 2 diabetes mellitus (37 men and 43 women) who formed 2 groups: group 1 included patients with DNOAP, group 2 was formed by patients with diabetes without foot skeleton damage. All patients underwent a study of 1,25-OH-vitamin D, sclerostin, pro-MMP-1, C-terminal propeptide type 1 collagen (PICP), type 1 collagen, osteocalcin, PTH, 25-OH-vitamin D, beta-cross-slaps.



RESULTS: The results of the studies confirmed the presence of vitamin D deficiency in all patients with diabetes mellitus included in the study, revealed the absence of statistically significant differences between the groups in the values of sclerostin, pro-MMP-1; 25-OH-vitamin D, type I collagen, and osteocalcin ($p > 0.05$). However, significant differences were found in the 1,25-OH vitamin D levels: patients with DNOAP presented the lower rates of 1,25-OH-vitamin D in comparison to control group ($p < 0.05$). Beta-cross and PICP levels were significantly higher in DNOAP patients as well ($p < 0.05$). Those findings show the more severe collagen degradation in patients with DNOAP and can be the genetically predisposed cause of DNOAP development. Though further studies are needed.

CONCLUSION: In patients with DNOAP a decrease in 1,25-OH-vitamin D levels was found, as well as the alteration of the synthesis and destruction of collagen (beta-cross-slaps and PICP) compared to patients with diabetes mellitus without osteoarticular disorders.

KEYWORDS: *diabetes mellitus; Charcot's foot; DNOAP; osteoarthropathy; markers; bone metabolism; remodeling*

Одним из серьезных поздних осложнений сахарного диабета (СД) является синдром диабетической стопы (СДС), который провоцирует стремительное снижение качества жизни пациента, требует значительных финансовых затрат как самого больного, так и всей системы здравоохранения на его лечение [1].

Диабетическая нейроостеоартропатия (ДНОАП) является одной из форм СДС, которая формируется на фоне неврологического дефицита, вызванного диабетической нейропатией, и выражается в деструкции костей, суставов и поражении хрящевой ткани стопы в результате неинфекционного воспаления. Итогом этого может стать остеолитический процесс, снижение костной плотности, деформация стопы и переломы. В литературе частота встречаемости ДНОАП варьирует от 0,08% до 18% среди всех пациентов с СД [2].

Известно, что ДНОАП, как и другие микро- и макрососудистые осложнения, существенно снижают качество жизни пациентов и повышают смертность [3].

При неадекватном лечении ДНОАП приводит к формированию грубых деформаций стопы, в результате чего теряется опорная способность конечности. Также пролабирующие кости могут приводить к формированию язвенных дефектов, что существенно повышает риск ампутаций конечности. Основными причинами формирования ДНОАП в настоящий момент признаны диабетическая полинейропатия (автономная и сенсомоторная), травма, оперативное вмешательство на стопе, нарушение фосфорно-кальциевого обмена.

Чаще всего ДНОАП. Связь с предшествующей травмой и выраженной длительной гипергликемией не всегда четко прослеживается.

Имеются работы, демонстрирующие роль различных провоспалительных факторов в формировании ДНОАП, однако исследований, комплексно оценивающих роль молекулярных, гормональных и метаболических нарушений в этом процессе, на данный момент не опубликовано.

По данным литературы, при различных типах диабета отмечаются некоторые особенности в костном ремоделировании. У пациентов с СД 1 типа (СД1) определяется низкая минеральная плотность кости и в 6–7 раз более высокий риск переломов, чем у лиц с нормальным углеводным обменом. У больных СД 2 типа (СД2) фиксируется нормальная или высокая минеральная плотность кости, и риск переломов в три раза выше, чем в группе контроля [4]. Несмотря на общность хронической гипергликемии, СД1 и СД2 имеют различные патофизиологические особенности, которые могут по-разному влиять на мета-

болизм кости. В обоих случаях основные механизмы сниженной прочности кости не совсем понятны [5].

По данным гистологических исследований биоптатов костей стоп пациентов с ДНОАП выявлены значительное повышение числа активности остеокластов, а также их высокая чувствительность к провоспалительным цитокинам, таким как интерлейкин-1 и интерлейкин-6, а также фактор некроза опухоли-альфа [6].

В настоящее время в качестве маркеров ДНОАП принято рассматривать остеопротегерин (OPG) и лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В (RANKL), являющиеся членами семейств лигандов и рецепторов фактора некроза опухоли (TNF). Путь RANKL/OPG ассоциируют с увеличением числа заболеваний, поражающих кости, а в нескольких обзорных статьях высказана гипотеза о возможной его роли в артропатии Шарко [7, 8].

Таким образом, представляет интерес оценка маркеров костного метаболизма (как образования, так и резорбции кости) у пациентов с ДНОАП и без данного осложнения СД с целью более глубокого понимания патофизиологических механизмов развития данной формы СДС.

Остеокальцин – поздний маркер активности остеобластов. Ген остеокальцина регулируется на уровне транскрипции с помощью 1,25-дигидроксивитамина D, а также витамина K, что приводит к повышению чувствительности клеток кости к кальцию и гидроксипатиту [9].

Коллаген 1 типа, вырабатываемый остеобластами, выделяется в виде молекулы предшественника проколлагена в экстрацеллюлярный матрикс, где происходит его расщепление на C(карбокси)-терминальный пропептид и N(амино)-терминальный пропептид (PICP и PINP) проколлагена 1 типа с их последующим высвобождением в кровеносное русло.

Данные маркеры относятся к показателям костеобразования. Количественный анализ PICP позволяет оценить количество вновь синтезированного коллагена 1 типа [10].

Beta-crosslaps – показатель, отражающий выраженность костной резорбции и являющийся маркером разрушения коллагена 1 типа [11].

Склеростин – молекула, замедляющая формирование кости, способствующая апоптозу остеобластов. Согласно данным литературы, у пациентов с СД2 отмечается повышение склеростина, что предлагается к использованию в качестве предиктора переломов шейки бедра у женщин в постменопаузе [12, 13].

Еще одним маркером деградации коллагена является фермент матриксная металлопротеиназа-1, разрушающий данную молекулу.

В некоторых проспективных исследованиях было показано, что у пациентов с неконсолидирующимися переломами определялись значительно более высокие концентрации проматриксной металлопротеиназы-1 (pro-MMP-1) и матриксной металлопротеиназы-8 (MMP-8) в сыворотке крови по сравнению с группой больных с нормальной консолидацией переломов [14]. Учитывая рост заболеваемости СД и, как следствие, ДНОАП, поиск новых маркеров костного метаболизма у пациентов данной категории крайне актуален и позволит более глубоко проанализировать патофизиологические механизмы формирования ДНОАП и впоследствии снизить риск развития данного осложнения СД и последующих ампутаций.

ЦЕЛЬ

Оценить гормональные и метаболические маркеры формирования и резорбции костной ткани у пациентов с ДНОАП и СД без данного осложнения.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Работа выполнена в дизайне наблюдательного одноцентрового одномоментного контролируемого исследования.

Критерии соответствия

Критерии включения:

1. СД2 на инсулинотерапии;
2. возраст до 65 лет;
3. длительность СД2 менее 30 лет;
4. наличие ДНОАП (подострая или хроническая стадия);
5. отсутствие остеопороза (Т-критерий ниже -2,5).

Критерии не включения:

1. СД1;
2. СД2 не на инсулинотерапии;
3. наличие гиперпаратиреоза;
4. наличие остеопороза (Т-критерий выше -2,5);
5. диабетическая нефропатия, хроническая болезнь почек 4–5 стадии;
6. наличие острой стадии ДНОАП (на основании данных анамнеза, клинической картины и результатов рентгенографии и МРТ);
7. наличие СДС, травм, операций на стопе в анамнезе;
8. гиперкальциемия;
9. гиперпаратиреоз (первичный, вторичный);
10. терапия препаратами, влияющими на костную массу (анаболические стероиды, бисфосфонаты, а также деносумаб и терипаратид).

Условия проведения

Исследование проведено в многопрофильном специализированном эндокринологическом стационаре (отделение диабетической стопы ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России).

Исследование биообразцов крови выполнено врачом-лаборантом клинико-диагностической лаборатории того же учреждения.

Рентгенологическое, МР-исследование и изучение минеральной плотности костей выполнены в отделении лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Продолжительность исследования

Исследование проводилось с февраля 2018 г. по июнь 2019 г. и включало набор пациентов, формирование групп исследования с последующим выполнением лабораторных исследований крови.

Описание медицинского вмешательства

У пациентов выполнялся забор крови натощак в пробирки типа Vacutainer SST II Advance и K2E (EDTA) с последующим центрифугированием и получением сыворотки и плазмы.

Всем пациентам выполнялась оценка периферической чувствительности. Вибрационную чувствительность измеряли градуированным камертоном (Kircher&Wilhelm, Германия) в стандартных точках (медиальная лодыжка и основание I пальца). Тактильную чувствительность определяли с помощью 10-граммового монофиламента (North Coast Medical, Inc., США) в стандартных точках. Температурную чувствительность оценивали с помощью стандартного цилиндра Тип-терм (Neue Medizintechnik GmbH, Германия).

Обследуемым была выполнена стандартная рентгеновская остеоденситометрия (Lunar GE iDEXA, Prodigy (США)) с измерением минеральной плотности костной ткани, Т- и Z-критериев в поясничных позвонках и проксимальном отделе бедра.

В случае сложности определения стадии ДНОАП на основании клинической и рентгенологической картины проводилась магнитно-резонансная томографии (МРТ). МРТ-исследование выполнялось на томографе GE Optima MR450w 1.5T (США) с использованием специализированной 8-канальной катушки GEM для исследований суставов голени и стопы. Определение стадии ДНОАП проводилось согласно имеющейся классификации Chantelau, Grutzner, а также критериям диагностики, представленным в текущих алгоритмах специализированной медицинской помощи больным СД [15].

Кровоток по тыльным артериям стопы, передним и задним большеберцовым артериям, а также состояние венозного оттока оценивалось по результатам дуплексного сканирования на аппарате Voluson 730 (General Electric, США) на базе отделения диабетической стопы ФГБУ «НМИЦ эндокринологии».

Основной исход исследования

Были исследованы особенности костного метаболизма у пациентов с ДНОАП на основании лабораторного определения таких показателей, как 1,25-ОН витамин D, склеростин, pro-MMP-1, PICP, коллаген 1 типа.

Дополнительные исходы исследования

Дополнительно были оценены маркеры костной резорбции, исследуемые в рутинной клинической практике, – остеокальцин, паратгормон, кальций общий и кальций ионизированный, С-концевой телопептид, 25-ОН витамин D, определение минеральной плотности костной ткани посредством рентгеновской денситометрии и МРТ стопы. С целью оценки состояния артериального кровотока всем больным проводилось ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) артерий нижних конечностей.

Анализ в подгруппах

Согласно дизайну исследования, были сформированы 2 группы. Первую группу составили пациенты с СД2 и наличием ДНОАП (подострой или хронической стадии).

Вторую группу – сравнения – формировали пациенты с СД2 без ДНОАП и СДС в анамнезе.

В группу не были включены больные с острой стадией стопы Шарко, так как целью исследования было определение возможных предикторов развития ДНОАП. Согласно проведенным ранее исследованиям, наиболее выраженное повышение маркеров костной резорбции обнаруживается в острую стадию осложнения, что может привести к получению недостоверных или неоднозначных данных.

Группы формировали пациенты с СД2 (ввиду особенностей костного метаболизма и повышенной активности остеокластов у пациентов с СД1 [7]).

Методы регистрации исходов

Все лабораторные исследования образцов сыворотки крови проводились в клинко-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Рутинные определения маркеров костной резорбции проводились по стандартным методикам.

Исследование 1,25-дигидроксивитамина D, pro-MMP-1 проведено методом радиоиммунного анализа, уровни склеростина определялись с помощью методики Sandwich ELISA; PICP и коллаген I типа исследованы с помощью иммуноферментного анализа (ИФА).

Этическая экспертиза

Локальный этический комитет при ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России постановил одобрить

возможность проведения данной научно-исследовательской работы, выписка из протокола № 2 от 31.01.2018 г. Всеми пациентами подписаны информированные согласия на участие в исследовании.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных. Для анализа результатов исследования использовалась программа Statistica 7.0 (TIBCO Software Inc., США). Описание количественных данных представлено в виде медианы (Me) и квартилей (25 и 75 процентиля, Q25–75). Для описания качественных данных рассматривали абсолютные (n) и относительные значения (%). Для анализа вида распределений применялись критерии Шапиро–Уилка. Сравнение независимых групп по количественным признакам осуществлялось непараметрическим методом с использованием U-критерия Манна–Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ**Объекты (участники) исследования**

В исследование были включены 70 пациентов. Первую группу составляли лица с СД и ДНОАП – 27 человек, 2-я группа (контрольная) была сформирована из пациентов с СД2 без ДНОАП – 43 человека.

Исследуемые группы были сопоставимы по половозрастным характеристикам, длительности диабета и его контролю.

В табл. 1 представлена клинко-лабораторная характеристика обследованных больных.

Таблица 1. Клинко-лабораторная характеристика обследованных пациентов (n=70)

Показатель	Группа 1 (n=27)	Группа 2 (n=43)
Возраст, лет	54 [47; 61]	61 [54; 64]
Пол, м/ж	16/11	18/25
Длительность течения СД2, лет	18 [11; 27]	15 [7; 27]
Дистальная диабетическая полинейропатия (n):		
Нет	0	18
Есть	27	25
Диабетическая ретинопатия (n):		
Отсутствует	3	9
Непролиферативная	11	13
Препролиферативная	5	14
Пропролиферативная	8	7
Диабетическая нефропатия, ХБП, стадия (n):		
С1	8	10
С2	7	13
С3а	9	11
С3б	3	9
HbA _{1c} , %	9,1 [7,4; 10,1]	8,8 [7,4; 10,7]
хс-ЛПНП, моль/л	2,7 [2,15; 3,56]	3,2 [1,1; 6]
Гемоглобин, г/л	131 [121; 142]	137 [84; 186]
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	7,2 [5,9; 8,3]	7,4 [4,7; 11,7]
Белок общ. сыворотки, г/л	73 [71; 77]	73 [54; 84]
СОЭ, мм/ч	33,5 [14; 46]	22,7 [2; 88]
рСКФ (ЕП), мл/мин/1,73 м ²	67,5 [41; 91]	75,0 [62,0; 86,0]
Кальций общий, ммоль/л	2,31 [2,24; 2,38]	2,39 [2,3; 2,45]
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,10 [1,07; 1,14]	1,09 [0,92; 1,17]

Примечания: группы были сопоставимы по перечисленным характеристикам ($p > 0,05$). СД – сахарный диабет; ХБП – хроническая болезнь почек; хс-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

Таблица 2. Результаты лабораторного исследования маркеров костного метаболизма в исследуемых группах. (результаты представлены в виде Me [Q1; Q3])

Показатель	Группа 1 (n=27)	Группа 2 (n=43)	p-value	Референсный интервал
1,25-ОН дигидроксивитамин D, нг/мл	0,015 [0,010; 0,020]	0,018 [0,014; 0,024]	0,049	0,016-0,081
Склеростин, пмоль/л	53,0 [37,2; 64,7]	46,2 [34,5; 61,9]	0,42	0–240
Pro-MMP-1, нг/мл	6,0 [4,0; 9,75]	5,57 [3,66; 8,27]	0,50	0,912–9,34
Beta- crosslaps, нг/мл	0,37 [0,27; 0,54]	0,26 [0,21; 0,32]	0,001	0,01–0,69
25-ОН витамин D, нг/мл	12,4 [8,2; 23,7]	12,1 [7,7; 18,0]	0,50	>30
Паратгормон, пг/мл	36,8 [26,4; 42,7]	32,2 [26,2; 45,3]	0,87	15–65
Остеокальцин, нг/мл	17,1 [12,9; 20,0]	14,4 [10,5; 21,4]	0,15	11–43
РІСР (С-терминальный пропептид проколлагена 1 типа), нг/мл	83,8 [65,6; 101,7]	54,4 [48,6; 79,8]	0,007	-
Коллаген I типа, пг/мл	57,8 [47,4; 75,5]	58,9 [51,2; 74,5]	0,7	-

Основные результаты исследования

Отсутствие изменения значений ПТГ и кальция подтверждало отсутствие гиперпаратиреоза и других нарушений кальциево-фосфорного обмена у исследуемых больных.

В ходе исследования значимых различий в значениях склеростина, pro-MMP-1, 25-ОН витамина D, коллагена I типа, а также остеокальцина получено не было.

Однако обращает на себя внимание значимое различие в показателях 1,25-ОН витамина D: у лиц с ДНОАП уровень данного метаболита витамина D был ниже, чем у пациентов группы сравнения ($p < 0,05$), маркеры Beta-crosslaps и PСР были статистически значимо выше, чем в группе сравнения.

Основные результаты представлены в табл. 2 и на рисунках 1, 2 и 3.

Дополнительные результаты исследования

В ходе исследования у большинства пациентов обеих групп был зафиксирован выраженный дефицит 25-ОН витамина D, что потребовало назначения препаратов витамина D в рекомендованных дозах.

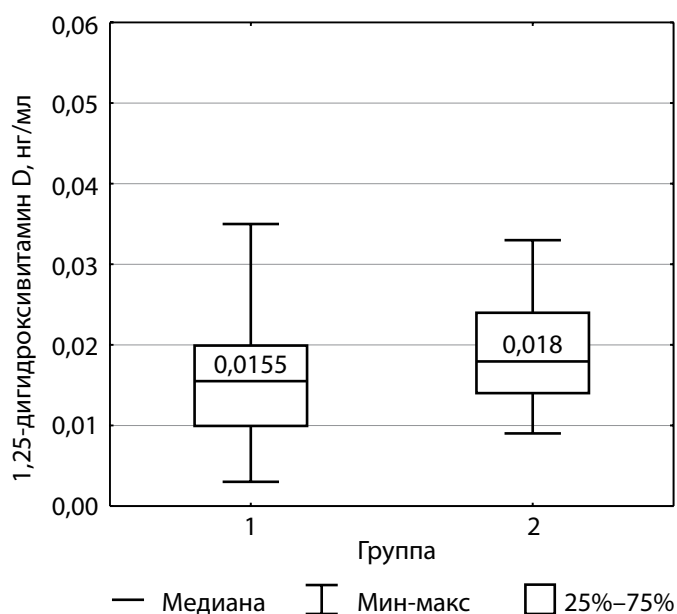


Рис. 1. Результаты исследования 1,25-дигидроксивитамина D.

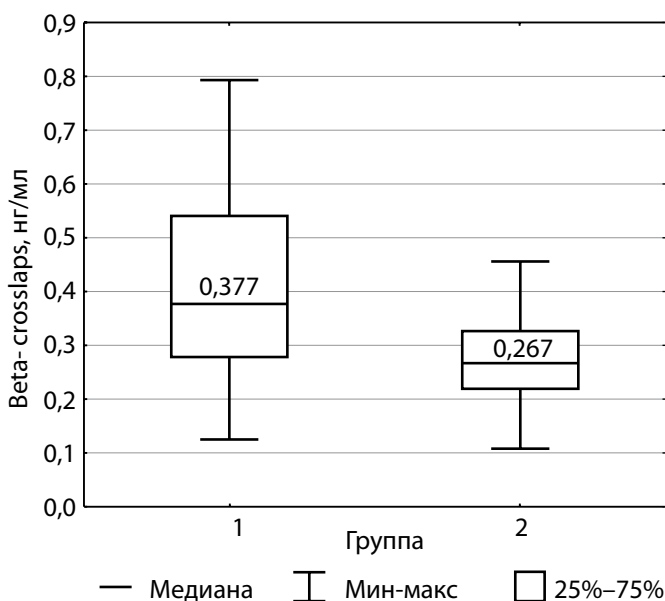


Рис. 2. Результаты исследования Beta-crosslaps в исследуемых группах.

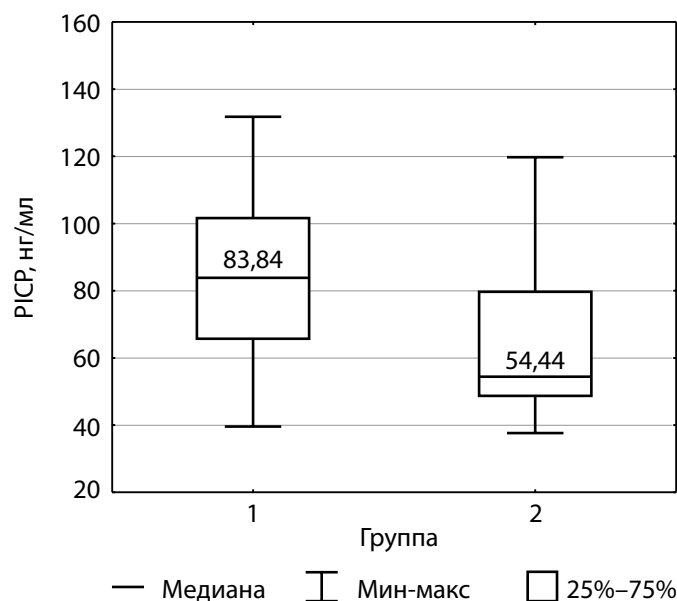


Рис. 3. Результаты исследования PСР в группе 1 и группе сравнения.

По данным рентгеновской денситометрии зафиксировано отсутствие снижения костной плотности у 49% обследованных пациентов обеих групп, у 36% регистрировалась остеопения, у 9,6% отмечался выраженный остеопороз разной локализации. У 5,4% пациентов провести данное исследование не удалось по техническим причинам.

Данных за наличие гемодинамически значимых стенозов артерий нижних конечностей по данным УЗДС артерий нижних конечностей получено не было.

Нежелательные явления

В ходе исследования нежелательных явлений зафиксировано не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В ходе обследования зафиксировано, что группы пациентов значимо не отличались по возрасту, длительности диабета и степени его контроля, отсутствовали достоверные различия в значениях липидов. Кроме того, у всех больных, включенных в исследование, исключено наличие анемии, признаков терминальной почечной недостаточности (рСКФ соответствовала ХБП 1–3Б стадии), нарушений кальциево-фосфорного обмена, а также острой воспалительной реакции и гипопроотеинемии. Повышение СОЭ носило неспецифический характер.

Обсуждение основного результата исследования

В ходе обследования выявлено отсутствие значимых различий в показателях склеростина, pro-MMP-1, коллагена I типа, а также величинах ПТГ и остеокальцина.

Интересно, что в ходе исследования зафиксировано значимое различие в показателях 1,25-ОН витамина D в основной и контрольной группах (у лиц с ДНОАП уровень данного метаболита витамина D был ниже, чем у пациентов группы сравнения ($p < 0,05$)).

Согласно данным литературы, данная изоформа витамина D может снижать экспрессию фактора роста фибробластов 23 (FGF23), который, в свою очередь, играет ключевую роль в регуляции таких элементов, как фосфаты. Кроме того, FGF23 является основным регулятором костного гомеостаза и минерализации, так как является ингибитором минерализации, однако механизм его действия еще не известен [16].

Таким образом, 1,25-дигидроксивитамин D и FGF23 являются антагонистами, что дает возможность предполагать, что у пациентов со стопой Шарко процессы минерализации кости протекают медленнее по сравнению с группой контроля.

Кроме того, нами были изучены показатели коллагена, его метаболитов и разрушающих данный белок ферментов.

Коллаген типа 1 и C (карбокси)-терминального пропептид проколлагена 1 типа – маркеры, которые относятся к показателям костеобразования.

В ходе проведенного исследования в группе ДНОАП было зафиксировано повышение PICP при отсутствии различий с группой контроля в показателях уровня коллагена 1 типа.

Эти результаты позволяют говорить об усилении синтеза коллагена у пациентов со стопой Шарко, однако от-

сутствие различий в значениях коллагена требует дальнейшего изучения.

В полученных результатах зафиксировано повышение данного маркера по сравнению с группой контроля, что позволяет говорить об усилении разрушения коллагена у пациентов с ДНОАП.

На основании полученных данных можно предположить, что у пациентов со стопой Шарко нарушается не только процесс синтеза, но и разрушения коллагена.

Согласно полученным в данном исследовании результатам, различий между группами в значениях склеростина не отмечено, кроме того, данный показатель в обеих группах находился в пределах референсных значений. Это не согласуется с данными литературы, в которых описано повышение уровня склеростина у пациентов с СД2 [12].

Еще одним маркером деградации коллагена является фермент MMP-1, разрушающий данную молекулу [14].

В текущем исследовании значения pro-MMP-1 были в пределах референсных значений и не различались между группами.

Ограничения исследования

Ввиду относительно невысокой частоты заболеваемости ДНОАП, группа сравнения оказалась несколько больше основной группы. Были выбраны пациенты, получающие только инсулинотерапию в различных режимах, т.к. разница в сахароснижающей терапии могла повлиять на полученные результаты. В дальнейшем планируется продолжить данное исследование на большей выборке и при соблюдении более строгих критериев включения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного исследования зафиксирован выраженный дефицит витамина D у всех обследованных. Учитывая повышенный риск остеопороза и переломов, крайне важно контролировать данный показатель у пациентов с СД.

Выявлено нарушение синтеза и деградации коллагена у пациентов со стопой Шарко (повышение beta-crosslaps и C-терминального пропептидпроколлагена 1 типа), что, возможно, позволяет уточнить механизмы развития ДНОАП, однако для более полного понимания патогенеза ДНОАП требуются исследования на большей выборке, а также проведение популяционных исследований с определением генетических маркеров развития этого осложнения у лиц с СД2.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке научно-исследовательской работы в рамках государственного задания, № AAAA-A18-118051590055-8, «Метаболические и генетические маркеры репарации мягких тканей и костных структур нижних конечностей у больных сахарным диабетом, их роль в прогнозировании, персонализированной терапии и профилактике синдрома диабетической стопы».

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

Участие авторов. Е.Л. Зайцева – сбор клинического материала, его анализ, написание статьи; А.Ю. Токмакова – разработка дизайна исследования, написание статьи; В.М. Жилиев – сбор клинического материала, статистическая обработка данных; Н.М. Малышева – проведение лабораторных исследований; Н.И. Сазонова – выполнение рентгенденситометрии; Г.Р. Галстян – разработка дизайна исследования, написание статьи; А.В. Воронцов – проведение МРТ-исследования. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Благодарности. Авторы выражают благодарность сотрудникам отделения диабетической стопы, отделения диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации, отделения терапии диабета, клинко-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», а также врачам-ординаторам: Грачевой Е.С. и Гаджалиевой Д.А. за помощь в подготовке данной публикации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. International Working Group on the Diabetic Foot. The 2019 IWGDF guidelines are now available! IWGDF Guidelines; 2019. Available from: <https://iwgdfguidelines.org/guidelines/guidelines/>
2. Frykberg RG, Belczyk R. Epidemiology of the charcot foot. *Clin Podiatr Med Surg*. 2008;25(1):17–28. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cpm.2007.10.001>
3. Strotman PK, Reif TJ, Pinzur MS. Charcot arthropathy of the foot and ankle. *Foot Ankle Int*. 2016;37(11):1255–1263. doi: <https://doi.org/10.1177/1071100716674434>
4. Napoli N, Schwartz AV, Black DM. Reply to: indications of increased vertebral fracture risk in patients with type 2 diabetes. *J Bone Miner Res*. 2018;33(1):183. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3322>
5. Picke AK, Campbell G, Napoli N, et al. Update on the impact of type 2 diabetes mellitus on bone metabolism and material properties. *Endocr Connect*. 2019;8(3):R55–R70. doi: <https://doi.org/10.1530/ec-18-0456>
6. Ульянова И.Н., Токмакова А.Ю., Ярославцева М.В., и др. Диабетическая остеоартропатия: современные методы терапии // *Сахарный диабет*. — 2010. — №4. — С. 70–73. [Ulyanova IN, Tokmakova AY, Yaroslavtseva MV, et al. Diabetic osteoarthropathy: modern methods of therapy. *Diabetes Mellitus*. 2010;4(4):70–73. (In Russ.)]
7. Folestad A, Alund M, Asteberg S, et al. Role of Wnt/ β -catenin and RANKL/OPG in bone healing of diabetic Charcot arthropathy patients. *Acta Orthop*. 2015;26;86(4):415–425. doi: <https://doi.org/10.3109/17453674.2015.1033606>
8. Ярославцева М.В., Ульянова И.Н., Галстян Г.Р., и др. Система остеопротегерин (OPG)-лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В (RANKL) у пациентов с сахарным диабетом, медиакальцинозом и облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей // *Сахарный диабет*. — 2009. — №1. — С. 25–28. [Yaroslavtseva MV, Ulyanova IN, Galstyan RG, et al. The system of osteoprotegerin (OPG)/ligand of NF- κ B receptor activator (RANKL) in patients with diabetes mellitus, medial calcinosis and obliterating atherosclerosis of lower leg arteries. *Diabetes Mellitus*. 2009;1(1):25–28. (In Russ.)]
9. Shahi M, Peymani A, Sahmani M. Regulation of bone metabolism. *Rep Biochem Mol Biol*. 2017;5(2):73–82.
10. Biochemical markers of bone turnover: part I: biochemistry and variability. *Clin Biochem Rev*. 2005; 26(4):97–122.
11. Wheeler G, Elshahaly M, Tuck SP, et al. The clinical utility of bone marker measurements in osteoporosis. *J Trans Med*. 2013;11:201. doi: <https://doi.org/10.1186/1479-5876-11-201>
12. Gennari L, Merlotti D, Valenti R, et al. Circulating sclerostin levels and bone turnover in type 1 and type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(5):1737–1744. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2958>
13. Arasu A, Cawthon PM, Lui LY, et al. Serum sclerostin and risk of hip fracture in older caucasian women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(6):2027–2032. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3419>
14. Ding Z, Lin Y, Gan Y, Tang T. Molecular pathogenesis of fracture nonunion. *J Orthop Trans*. 2018;14:45–56. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jot.2018.05.002>
15. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №S1-1. — С. 1–144. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 9th edition. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(S1-1):1–144. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM22S1>
16. Brown JP, Albert C, Nassar BA, et al. Bone turnover markers in the management of postmenopausal osteoporosis. *Clin Biochem*. 2009;42(10-11):929–942. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2009.04.001>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Зайцева Екатерина Леонидовна**, к.м.н. [Ekaterina L. Zaitseva, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117036 Moscow, Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3735-019X>; eLibrary SPIN: 1075-3022; e-mail: zai.kate@gmail.com

Токмакова Алла Юрьевна, д.м.н. [Alla Y. Tokmakova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2474-9924>; eLibrary SPIN: 7479-7043; e-mail: alla-tokmakova@yandex.ru

Жилиев Виктор Максимович [Viktor M. Zhilyaev]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2137-9879>; eLibrary SPIN: 7728-9212; e-mail: wolfzhvm@gmail.com

Малышева Наталья Михайловна, к.б.н. [Natalia M. Malysheva, PhD in Biology];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7321-9052>; eLibrary SPIN: 5793-2550; e-mail: natalya.m@list.ru

Сазонова Наталия Ивановна, к.м.н. [Nataliya I. Sazonova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0562-1397>; e-mail: sazonova_nataliya@list.ru

Галстян Гагик Радикович, д.м.н., профессор [Gagik R. Galstyan, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6581-4521>; eLibrary SPIN: 9815-7509; e-mail: galstyangagik964@gmail.com

Воронцов Александр Валерьевич, д.м.н. [Aleksandr V. Vorontsov, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2791-3278>; eLibrary SPIN: 2502-4463; e-mail: mr2005i@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Зайцева Е.Л., Токмакова А.Ю., Жилиев В.М., Малышева Н.М., Сазонова Н.И., Галстян Г.Р., Воронцов А.В. Особенности костного метаболизма у пациентов с диабетической нейроостеоартропатией // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №1. — С. 12-18. doi: <https://doi.org/10.14341/DM11272>

TO CITE THIS ARTICLE:

Zaitseva EL, Tokmakova AY, Zhilyaev VM, Malysheva NM, Sazonova NI, Galstyan GR, Vorontsov AV. A prospective randomized controlled trial of bone metabolism in patients with Charcot foot. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(1):12-18. doi: <https://doi.org/10.14341/DM11272>

ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ КЕРАТИНОЦИТОВ И ЗАЖИВЛЕНИЕ РАНЫ В СТРЕПТОЗОТОЦИНОВОЙ МОДЕЛИ САХАРНОГО ДИАБЕТА КРЫСЫ С ВЫРАЖЕННОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИЕЙ

© Е.В. Иванов¹, М.П. Морозова¹, Е.М. Ржавина¹, А.М. Горбачева², С.А. Гаврилова¹, А.К. Ердяков¹, Г.Р. Галстян², В.Б. Кошелев¹

¹Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва

²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Сахарный диабет (СД) приводит к нарушению процессов репарации кожи, однако ведущие механизмы этой патологии до настоящего времени не выделены. В связи с этим в своей работе мы решили проверить, влияет ли гипергликемия на процесс изменения фенотипов кератиноцитов в ходе ранозаживления.

ЦЕЛЬ. Изучить влияние гипергликемии на заживление раны и дифференцировку кератиноцитов в модели стрептозотокцин-индуцированного сахарного диабета крысы.

МЕТОДЫ. У крыс вызывали развитие СД (стрептозотокцин, 65 мг/кг, внутривенно, однократно). Рану наносили в надлопаточной области на 42-е сутки, после чего через 8, 16 и 24 сут оценивали процесс репарации с помощью гистологических методов. Иммуногистохимическим методом изучали экспрессию цитокератинов 10 и 17.

РЕЗУЛЬТАТЫ. У крыс с СД по сравнению с контрольной группой заживление ран замедлилось на поздних этапах. В целом заживление раны сопровождалось повышением экспрессии цитокератина 10 в ее крае по сравнению с интактной кожей, у крыс с СД была нарушена активация сократительного фенотипа кератиноцитов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Гипергликемия в небольшой степени замедляет ранозаживление у крыс, препятствуя активации сократимых кератиноцитов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; стрептозотокцин; репарация; заживление раны; иммуногистохимия; цитокератин 10; цитокератин 17

KERATINOCYTES DIFFERENTIATION AND WOUND HEALING IN RATS WITH STREPTOZOTOCIN – INDUCED DIABETES AND SEVERE HYPERGLYCEMIA

© Evgenii V. Ivanov¹, Maria P. Morozova¹, Ekaterina M. Rzhavina¹, Anna M. Gorbacheva², Svetlana A. Gavrilova¹, Aleksei K. Erdiakov¹, Gagik R. Galstyan², Vladimir B. Koshelev¹

¹M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: Diabetes mellitus leads to disruption of the skin repair processes, but the leading mechanisms of this pathology have not yet been identified. In this regard, in our work, we decided to check how hyperglycaemia affects the process of keratinocyte phenotype changes during wound healing.

AIMS: To study the effect of hyperglycaemia on wound healing and differentiation of keratinocytes in a rat streptozotocin-induced diabetes model.

MATERIALS AND METHODS: Diabetes mellitus was induced in rats by using streptozotocin, 65 mg / kg, intraperitoneally, once. The wound was applied in the supra-scapular region on the 42nd day, after which (after 8, 16, and 24 days) the repair process was evaluated using histological methods. Immunohistochemistry was used to evaluate the expression of cytokeratin-10 and cytokeratin-17.

RESULTS: In rats with diabetes mellitus, wound healing slowed down in the later stages, compared with the control group. In general, wound healing was accompanied by an increase in the expression of cytokeratin-10 in its region compared with intact skin, and contractile keratinocytes activation was disrupted in diabetic rat wounds.

CONCLUSIONS: Hyperglycaemia slightly slows wound healing in rats and impairs contractile keratinocytes activation.

KEYWORDS: diabetes mellitus; streptozotocin; reparation; wound healing; immunohistochemistry; cytokeratin 10; cytokeratin 17

Сахарный диабет (СД) называют неинфекционной пандемией: с 1980 г. численность больных во всем мире возросла с 4,7% до 8,5% [1], по текущим прогнозам, скорость увеличения числа больных диабетом будет только возрастать.

По мере течения СД развиваются осложнения, затрагивающие большинство органов и систем человека. В том числе, патологические факторы диабета влияют на процессы репарации, замедляя и нарушая восстановление структурной целостности тканей и органов. В наибольшей степени нарушения репарации клинически проявляются в виде синдрома диабетической стопы (СДС). Вследствие ангиопатии и/или нейропатии на коже дистальных участков конечностей развиваются длительное время незаживающие язвы, трудно поддающиеся лечению [2]. Механизмы нарушения репаративных процессов и ранозаживления при СД плохо изучены. Классические факторы повреждения при СД – конечные продукты гликозилирования, свободные радикалы, ишемия влияют на процессы репарации. Однако отдельную категорию составляют нарушения процессов регулирования пролиферации клеток: дисбаланс медиаторов, трофических факторов, нарушение ауторегуляции кератиноцитов [3]. Нарушения репарации в равной степени характерны для СД как 1, так и 2 типа. Несмотря на различия в патогенезе этих форм заболевания, клинические проявления, такие как СДС, различаются в меньшей степени. В связи с этим выделение ключевых факторов, отвечающих за нарушения репарации, требует использования экспериментальных моделей с выделенным ведущим патологическим звеном.

В современной литературе нет единого мнения относительно того, является ли гипергликемия основным фактором, вызывающим изменения в процессе заживления раны при СД. Окапо и соавт. показали, что у мышей гипергликемия ухудшает барьерные свойства кожи [4]. Влияние гипергликемии на заживление раны, пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов в моделях СД остается плохо изученным. В своей работе мы выбрали модель стрептозотоцин-индуцированного СД крыс, поскольку гипергликемия является в ней основным патологическим фактором при умеренной поддержке экзогенным инсулином [5]. Стрептозотоцин – вещество, токсичное для β -клеток поджелудочной железы. Однократная инъекция стрептозотцина грызунам приводит к резкому снижению уровня инсулина и значительному увеличению концентрации глюкозы в крови, при этом метаболические и аутоиммунные факторы не участвуют в патогенезе развивающихся нарушений. Модели стрептозотоцинового СД хорошо изучены, и побочные токсические эффекты стрептозотцина не считаются значимыми.

Выбор режима инсулинотерапии в значительной степени влияет на течение СД в экспериментальной модели. Отсутствие поддержки экзогенным инсулином, как мы обнаружили в предыдущих работах, существенно увеличивает смертность животных и не позволяет изучить отдаленные осложнения диабета. В лабораторной практике обычно используют человеческий инсулин, к которому крысы в большей степени резистентны, и дозы инсулина выглядят значительными по сравнению с человеческими. В целом считается, что ежедневные инъекции инсулина в дозах 1–3 Ед/кг не влияют на раз-

витие осложнений в стрептозотоциновой модели СД, в то время как дозы 4–10 Ед/кг рассматривают в качестве терапевтических [6].

Одним из механизмов заживления ран на коже является изменение фенотипа дифференцированных кератиноцитов, приобретающих способность к миграции. Интерес представляет возможное изменение фенотипа кератиноцитов и соотношения кератиноцитов различных типов в процессе заживления раны при СД [7]. При заживлении острых ран у людей в течение первых 2 нед кератиноциты края раны преимущественно представлены активированным мигрирующим фенотипом, экспрессирующим такие маркеры, как цитокератины 14 и 16, и в лидирующей части длинного «языка» заживления не экспрессирующим цитокератины 2 и 10. Часть активированных клеток на более поздних этапах заживления начинает экспрессировать цитокератин 17 и приобретает способность к сокращению, что необходимо для стягивания краев раны. Данные об изменении этих процессов при СД неполные. Кератиноциты в краях диабетических язв активно экспрессируют маркеры миграции, например цитокератин 16, и по некоторым данным не экспрессируют цитокератины дифференцировки, однако, несмотря на это, не мигрируют для закрытия раневого дефекта [8].

Изменение фенотипов кератиноцитов в процессе заживления диабетической раны преимущественно описано у людей. Полученные сведения не позволяют судить о ключевых механизмах, вызывающих данные эффекты. В экспериментальных моделях репарации кожи при диабете изменения экспрессии цитокератинов показаны в одной работе и не полностью описаны [9]. Также не известно, изменяются ли процессы активации сократимых кератиноцитов, несущих маркеры цитокератина 17. В связи с этим в своей работе мы решили проверить, влияет ли гипергликемия на процесс изменения фенотипов кератиноцитов в процессе ранозаживления.

ЦЕЛЬ

Цель исследования: изучить влияние гипергликемии на заживление раны и дифференцировку кератиноцитов в модели стрептозотоцин-индуцированного СД крысы.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

В экспериментальное проспективное исследование вошли 87 самцов белых беспородных крыс массой 350 ± 25 г. Животных содержали в виварии с регулируемым световым режимом, свободным доступом к пище и воде. В предварительном эксперименте шести животным диабет моделировали для подбора поддерживающей дозы инсулина. После верификации развития диабета подкожно в область холки крысам вводили инсулин детемир (Левемир®), растворенный в физиологическом растворе в дозе от 0,1 Ед/кг до 20 Ед/кг в сутки утром в течение 7 дней. Уровень глюкозы в крови измеряли утром и вечером каждый день с помощью глюкометра OneTouch® Verio® (ООО «Джонсон & Джонсон») и сертифицированных тест-полосок (ООО «Джонсон & Джонсон»). По полученным данным была выбрана поддерживающая

доза инсулина 2 Ед/кг. Эта доза не влияла на уровень глюкозы в крови в течение дня.

Для моделирования СД крысам экспериментальной группы внутривенно однократно вводили стрептозотоцин в дозе 65 мг/кг, растворенный в холодном цитратном буфере (рН=4,5, t=+4°C), крысам контрольной группы – только цитратный буфер.

Критерии соответствия

На 3-и сутки после введения стрептозотоцина оценивали концентрацию глюкозы в крови крыс. В экспериментальной группе животных с уровнем глюкозы менее 15 ммоль/л исключали из исследования, этот день считали точкой отсчета эксперимента.

Условия проведения

Исследование проведено на кафедре физиологии и общей патологии факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова с соблюдением всех правил работы с лабораторными животными. Конфликт интересов при проведении исследования отсутствовал.

Продолжительность исследования

Продолжительность исследования составила 50–66 сут с момента введения стрептозотоцина или цитратного буфера. На 8-е, 16-е или 24-е сутки с момента нанесения раны производили забор гистологического материала

Описание медицинского вмешательства

С 3-х суток после введения стрептозотоцина начинали поддерживающие инъекции инсулина детемир (Левемир®, Novo Nordisk, Дания) в дозе 2 Ед/кг. На 42-е сутки крысам, анестезированным диэтиловым эфиром, на спине под левой лопаткой по трафарету вырезали круглую рану диаметром 2 см. Кожу вокруг раны дезинфицировали растворами йода и хлоргексидина. В конечных точках на 8-е, 16-е или 24-е сутки после нанесения раны проводили забор гистологического материала. У крыс группы интактного контроля материал забирали на 4-м месяце жизни.

Основной исход исследования

Сравнительная динамика изменения размеров раны, морфолого-гистологическая характеристика ранозаживления и определение экспрессии цитокератинов 10 и 17 у крыс различных групп.

Дополнительные исходы исследования

Оценка уровня глюкозы и кетоновых тел в крови, изменение массы животных, оценка смертности, визуальная оценка состояния животных.

Анализ в подгруппах

В рамках общего протокола эксперимента крыс рандомизировали по массе. Две основные группы: экспериментальная (СД) и контрольная (цитратный буфер, ЦБ) были изначально разделены на три подгруппы по срокам забора материала после нанесения раны на кожу – 8-е, 16-е или 24-е сутки. В каждую подгруппу СД до начала эксперимента распределили 14 животных, в подгруппы ЦБ – по 10. В группу интактного контроля распределили 9 крыс.

Методы регистрации исходов

В течение всего времени исследования животных ежедневно взвешивали, еженедельно крысам измеряли концентрацию глюкозы в крови, как описано ранее. Измерение проводили утром до введения ежедневной дозы инсулина. Уровень кетоновых тел измеряли перед началом эксперимента, на 14-е, 28-е, 42-е сутки и в конечных точках с помощью кетометра Optimum Xceed® (Abbott Diabetes Care, США) и сертифицированных тест-полосок (Abbott Diabetes Care, США).

Площадь открытого раневого дефекта измеряли каждые 3-и сутки вплоть до точки забора гистологического материала. После полного закрытия раневой поверхности и формирования рубца раны считали зажившими.

Кожу вырезали вместе со всей площадью раны или сформировавшегося рубца, после чего, если дефект кожного покрова имел вытянутую форму, кожу разрезали поперек дефекта. Полученные образцы ткани фиксировали в формалине, дегидратировали и заливали парафином по стандартной методике. Ткань фиксировали таким образом, чтобы при нарезке микропрепаратов получить поперечные срезы раневого дефекта в центре раны и в участке неповрежденной кожи по краям. Для оценки общего состояния раны кожу окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике. Для изучения процессов клеточной пролиферации и дифференцировки пользовались методом иммуногистохимии. Демаскировку антигенов проводили нагреванием в растворе цитратного буфера (рН=6,0), затем окрашивали срезы первичными антителами к цитокератину 10 (маркер стабильного клеточного фенотипа, кроличьи, ab9025, Abcam) и цитокератину 17 (маркер контрактильного фенотипа, мышиные, ab19067, Abcam). Для визуализации использовали вторичные антитела, связанные с пероксидазой хрена (козел против кролика (ab6721, Abcam) и козел против мыши (ab6789, Abcam)) и 3,3'-диаминобензидин (DAB) (ab64238, Abcam). Фоновую активность эндогенных пероксидаз снижали 3% раствором пероксида водорода («ХимМед», РФ). Для контрокрашивания ядер клеток использовали гематоксин («Биовитрум», РФ). Полученные микропрепараты изучали и фотографировали с помощью светового микроскопа Zeiss Imager A1 Axio (Zeiss, Германия) и программного обеспечения AxioVision 3,5 (Zeiss, Германия). Экспрессию маркеров оценивали качественно, в сравнении с общей морфологической картиной, и количественно. Для количественной оценки присутствия маркера в программе ImagePro (Media Cybernetica, США) оценивали среднюю долю окрашенных пикселей в пяти полях зрения по отношению к отрицательному контролю.

Этическая экспертиза

При работе с экспериментальными животными руководствовались приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 августа 2010 г. N 708н «Об утверждении Правил лабораторной практики». На проведение экспериментов было получено разрешение комиссии ФФМ МГУ имени М.В. Ломоносова по биоэтике NoБМЭ-12-17/-03 от 19.09.2017 г.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: выборка рассчитана исходя из необходимого количества животных для адекватного осуществления иммуногистохимического исследования.

Методы статистического анализа данных. Статистический анализ проводили в программном пакете SPSS Statistics 23.0 (IBM, США). Нормальность распределения оценивали методом Колмогорова–Смирнова. При положительном результате данные представляли в виде среднее $\pm$ стандартное отклонение, при отрицательном – в виде медиана $\pm$ межквартильный размах. Выборки групп подпадали под критерии нормального распределения, выборки подгрупп не подпадали. Для оценки выживаемости использовали модель Кокса, позволяющую произвести корректную оценку при частичной неполноте данных. Для оценки значимости межгрупповых различий при изучении скорости ранозаживления, изменения массы и концентрации глюкозы и кетоновых тел в крови использовали дисперсионный анализ с повторными измерениями (repeated measures ANOVA). При сравнении полноты репарации ран в бинарных категориях использовали двусторонний точный тест Фишера. Для межгрупповых сравнений результатов иммуногистохимического окрашивания использовали многофакторный линейный анализ с построением смешанной линейной модели (допускает использование как нормальных, так и ненормальных выборок). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Предварительный эксперимент

Шести животным в предварительном эксперименте успешно индуцировали СД с уровнем глюкозы выше 30 ммоль/л. На протяжении нескольких недель крысам вводили инсулин в режиме эскалации дозы от 0,1 до 20 Ед/кг. Мы обнаружили, что дозы от 0,1 до 3 Ед/кг не приводят к краткосрочной положительной динамике изменения массы и не снижают уровень глюкозы в крови в течение всех суток ниже уровня 30 ммоль/л. Доза 4 Ед/кг выражено снижает вечернюю концентрацию

глюкозы до 20 ммоль/л, доза 8 Ед/кг – вечернюю и утреннюю до 10–15 ммоль/л, а также вызывает положительную динамику массы тела. На основании полученных данных оптимальной поддерживающей дозой для данного исследования считали 2 Ед/кг инсулина подкожно в область холки.

Основной эксперимент

Стрептозотоцин ввели 42 животным, цитратный буфер – 30. На 3-и сутки после инициации диабета из эксперимента исключили 6 животных, 2 крысы умерли до этого момента, всего в группу СД вошли 34 крысы.

Основные результаты исследования

Средние значения размера раны в разные сроки эксперимента между группами СД и ЦБ значительно не отличались. Было замечено, что к концу эксперимента в группе ЦБ у всех животных рана полностью зажила, а в группе СД наблюдали вариативность скорости ранозаживления. Поэтому животных разделили на две группы: относительно зажившие раны (площадь менее 15% исходной площади) и незажившие раны (более 15% исходной площади). Точный тест Фишера показал, что на 18-е сутки показатели размеров ран в экспериментальной и контрольной группах статистически значимо отличаются ($p=0,046$). На 21-е и 24-е сутки сохранялось похожее на 18-е сутки соотношение количества крыс с зажившими или незажившими ранами, но из-за уменьшения количества животных в группах различия оказались статистически незначимы (рис. 1).

Общая морфология кожи и процесса ранозаживления

В коже интактных крыс, окрашенной гематоксилином и эозином, в гомотопичной области нанесения раны у экспериментальных животных четко визуализируются базальный, шиповатый и зернистый слои (рис. 2А, в и г). Раневые дефекты у крыс в группах СД и ЦБ не имеют видимых морфологических отличий в окрашенных гематоксилином и эозином срезах (рис. 2Б, 2В). На 8-е сутки после нанесения раны большую часть поверхности закрывает грануляционная ткань, обильно инфильтрированная нейтрофилами, макрофагами и лимфоцитами (а). Поверх нее располагаются некротические массы. Регенерирующий край эпителия утолщен за счет большого числа клеток (б).

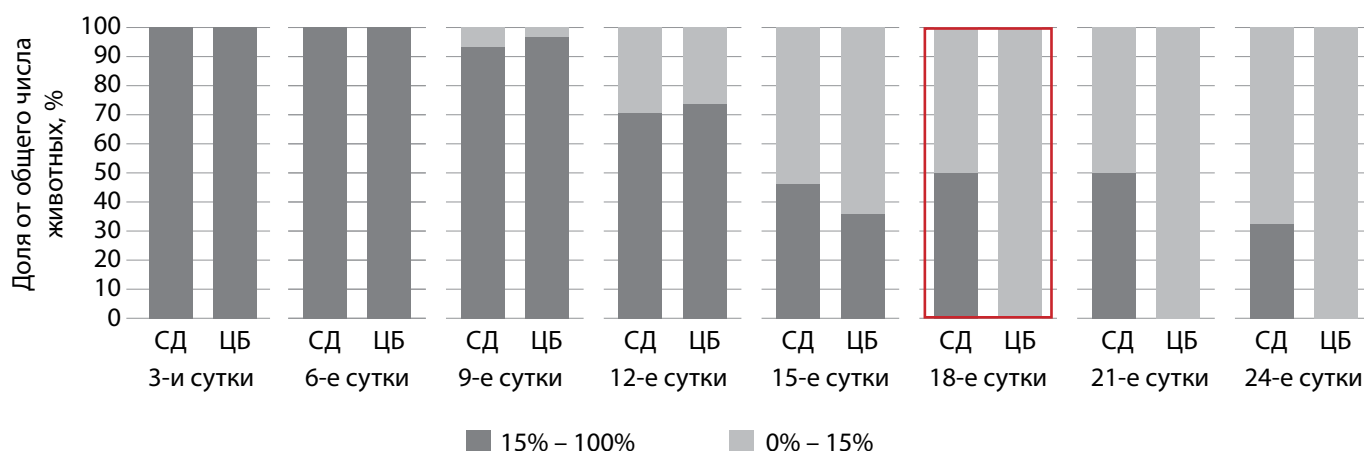


Рис. 1. Динамика ранозаживления у крыс с СД и ЦБ. Доли крыс с площадями раны больше (темный столбик) или меньше (белый столбик) 15% относительно исходной площади на 3–24-е сутки после нанесения раны; СД – сахарный диабет; ЦБ – цитратный буфер. Рамкой выделена временная точка со статистически значимыми различиями по точному тесту Фишера ($p=0,046$).

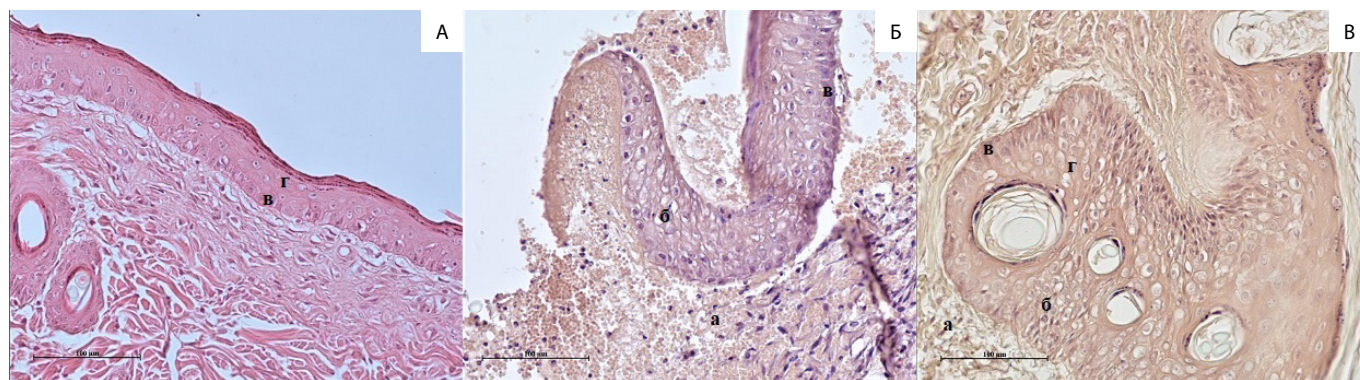


Рис. 2. Препараты кожи крысы, окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$. А – интактная кожа; Б – сахарный диабет, 8-е сутки заживления; В – группа цитратного буфера, 8-е сутки заживления; а – область воспаления и образования грануляционной ткани; б – регенерирующий край эпидермиса; в – базальный слой; г – шиповатый слой.

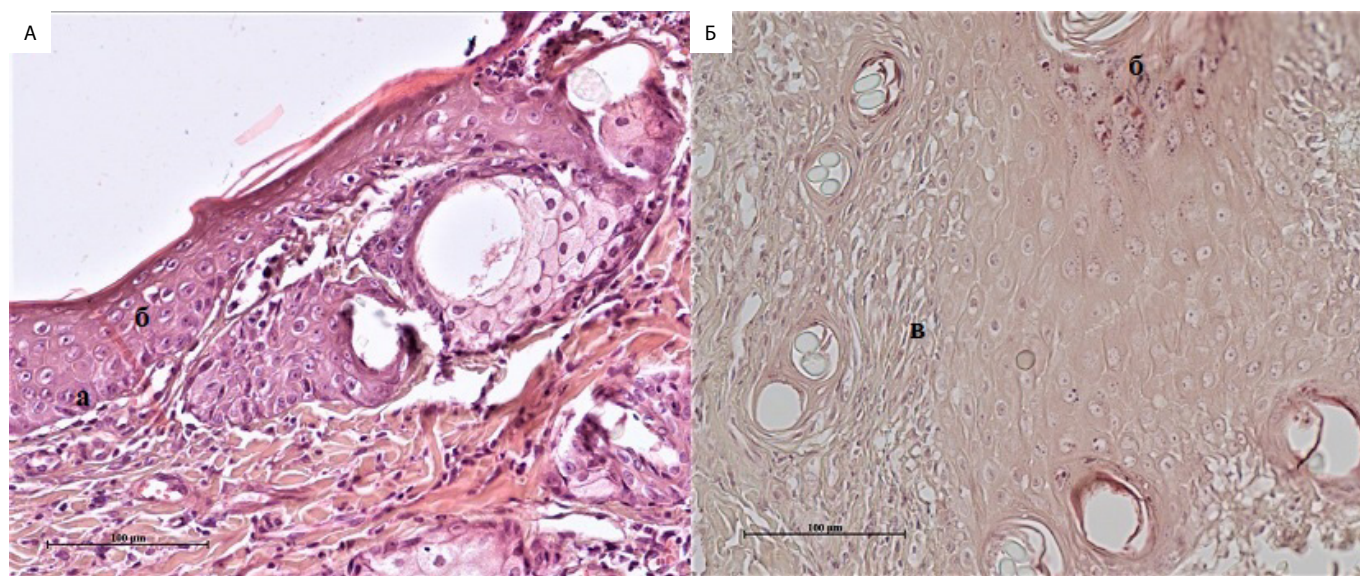


Рис. 3. Препараты кожи крысы, окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$. А – группа сахарного диабета, 16-е сутки; Б – группа цитратного буфера, 16-е сутки; а – базальный слой; б – шиповатый слой; в – соединительнотканый рубец.

Визуально и по измеренной площади раны в двух группах в этот срок также не различались.

На 16-е сутки признаки острого повреждения исчезают. Поперечное сечение раны значительно уменьшается, у некоторых крыс в группе ЦБ завершается реэпителизация поверхности раны. В случае незавершенной эпителизации эпидермис в крае раны значительно утолщен, наблюдается прогрессивное формирование рубцовой ткани (рис. 3А и 3Б, в). В этой временной точке количество животных с зажившими ранами между группами не различалось. На 24-е сутки сформировался волокнистый рубец, покрытый тонким слоем эпидермиса (рис. 4А и 4Б, в). У двух крыс в группе СД процесс эпителизации не завершился на 24-е сутки, при этом различия между группами на этом сроке не были статистически значимы.

Экспрессия цитокератина 10

Во всех исследуемых группах и интактном контроле кожа активно экспрессировала цитокератин 10 (см. рис. 5А). Базальный слой клеток преимущественно оказался не окрашен, а в верхних слоях эпидермиса цитокератин 10 экспрессировали все кератиноциты вне зависимости от группы. В растущем крае эпидермиса значительное число кератиноцитов экспрессировало данный маркер. Количественная оценка не выявила ста-

тистически значимых различий между группами ЦБ и СД. В целом в крае раны экспрессия цитокератина 10 оказалась статистически значимо на 10,5% выше, чем в коже интактных крыс (рис. 6).

Среди крыс с замедленной скоростью ранозаживления как в группе СД, так и в группе ЦБ наблюдали максимальные значения относительной плотности окрашивания на данный маркер, но в связи с небольшим количеством таких животных было невозможно дать корректную статистическую оценку данному результату. Можно заключить, что в крае раны крыс в процессе заживления сохранялось большое количество дифференцированных кератиноцитов, либо активированные клетки частично сохраняли филаменты дифференцированного типа.

Экспрессия цитокератина 17

Цитокератин 17 экспрессировали кератиноциты как в коже крыс интактного контроля, так и в группах СД и ЦБ (см. рис. 5Б). При этом на 16-е и 24-е сутки у крыс в контрольной группе плотность окрашивания статистически значимо увеличивалась почти в два раза, что соответствует этапу репарации раны, на котором активированные кератиноциты приобретают способность к сокращению, участвуя в стяжении краев раневого де-

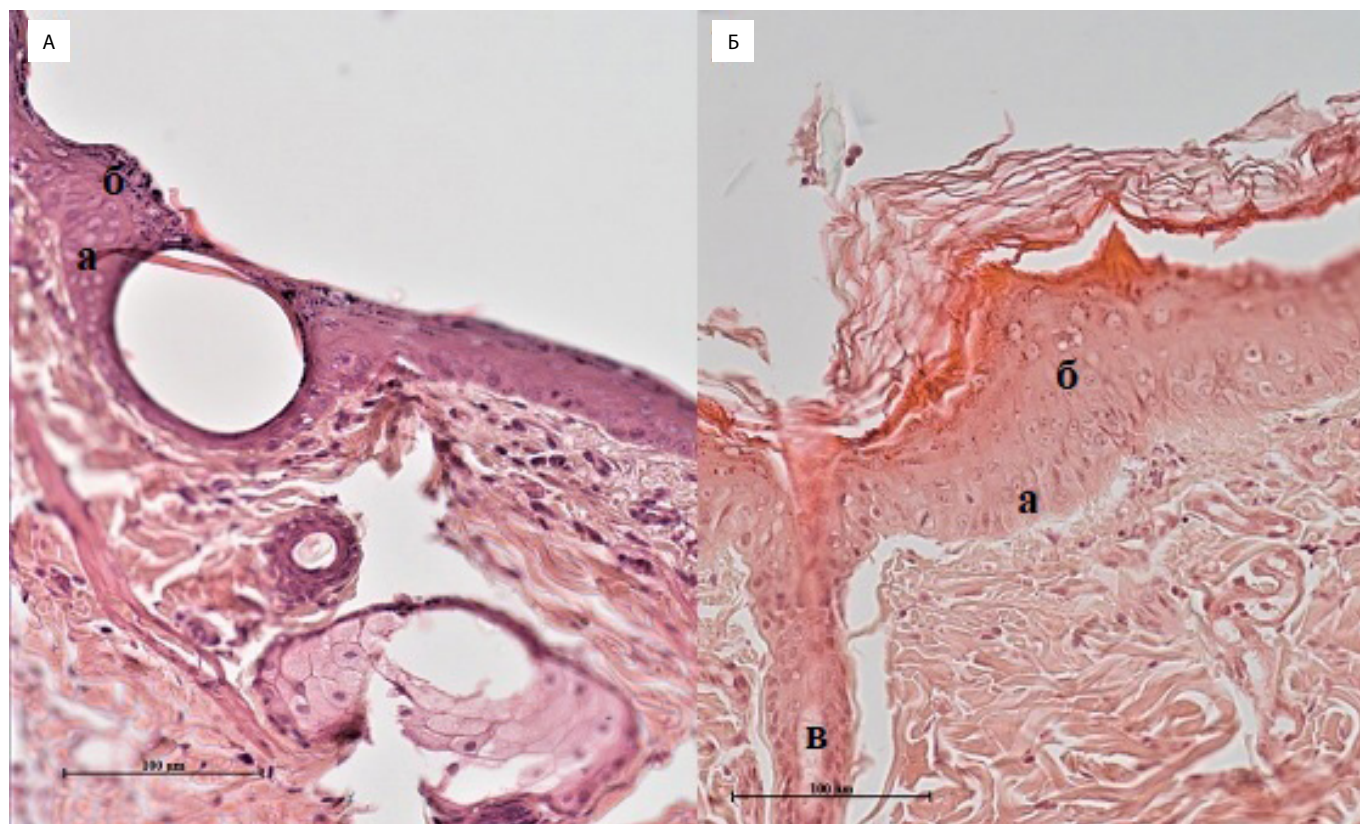


Рис. 4. Препараты кожи крысы, окраска гематоксилином и эозином, $\times 800$: А – группа сахарного диабета, 24-е сутки; Б – группа цитратного буфера, 24-е сутки; а – базальный слой; б – шиповатый слой; в – соединительнотканый рубец.

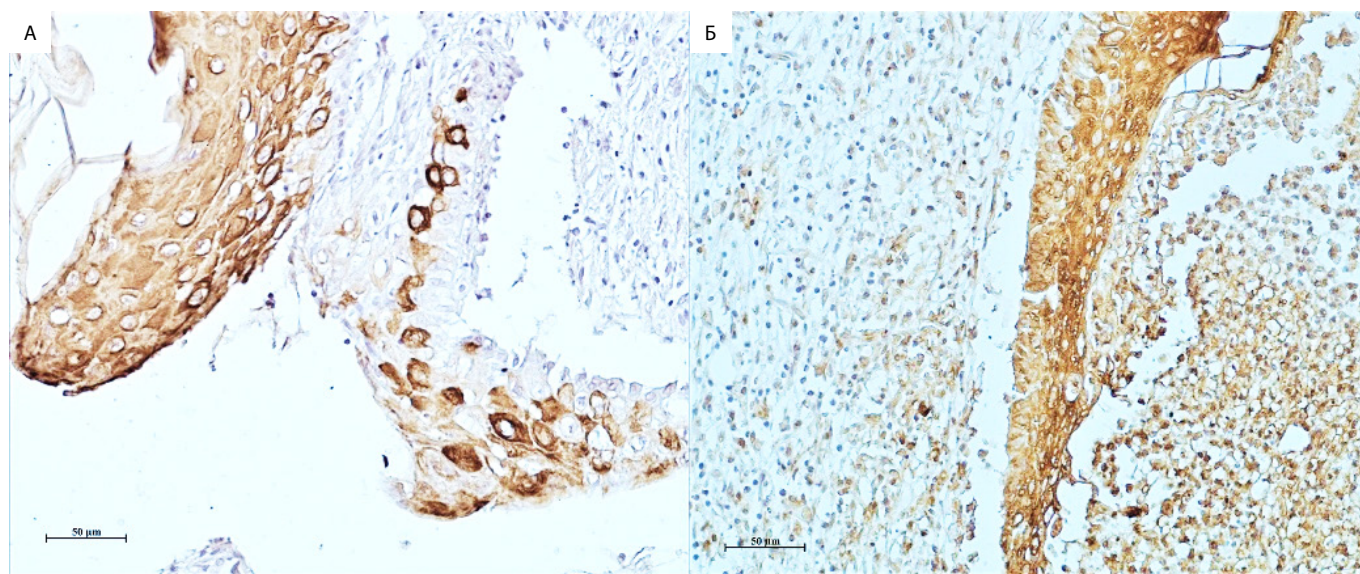


Рис. 5. Микропрепараты кожи крысы, метод иммуногистохимии, визуализация системой DAB и контрокрасивание гематоксилином, $\times 200$. А – маркер цитокератина 10, группа СД8; Б – маркер цитокератина 17, группа СД8.

фекта во время формирования рубца и реэпителизации. В группе животных с СД такие изменения не происходили, что могло препятствовать заживлению и служить причиной неудавшейся репарации у двух крыс. Различия между группой ЦБ на 16-е и 24-е сутки и группой СД в соответствующие сроки, 8-ми сутками и интактным контролем были статистически значимы (см. рис. 7).

Дополнительные результаты исследования

В результате инъекции стрептозотоцина уровень глюкозы у крыс в группе СД в стартовой точке эксперимента был в 4–7 раз выше, чем у контрольных животных ($34,5 \pm 3,2$ ммоль/л по сравнению с $6,2 \pm 2,4$ ммоль/л, статистически значимо во всех временных точках). Эти соотношения сохранялись в течение всего эксперимента. Уро-

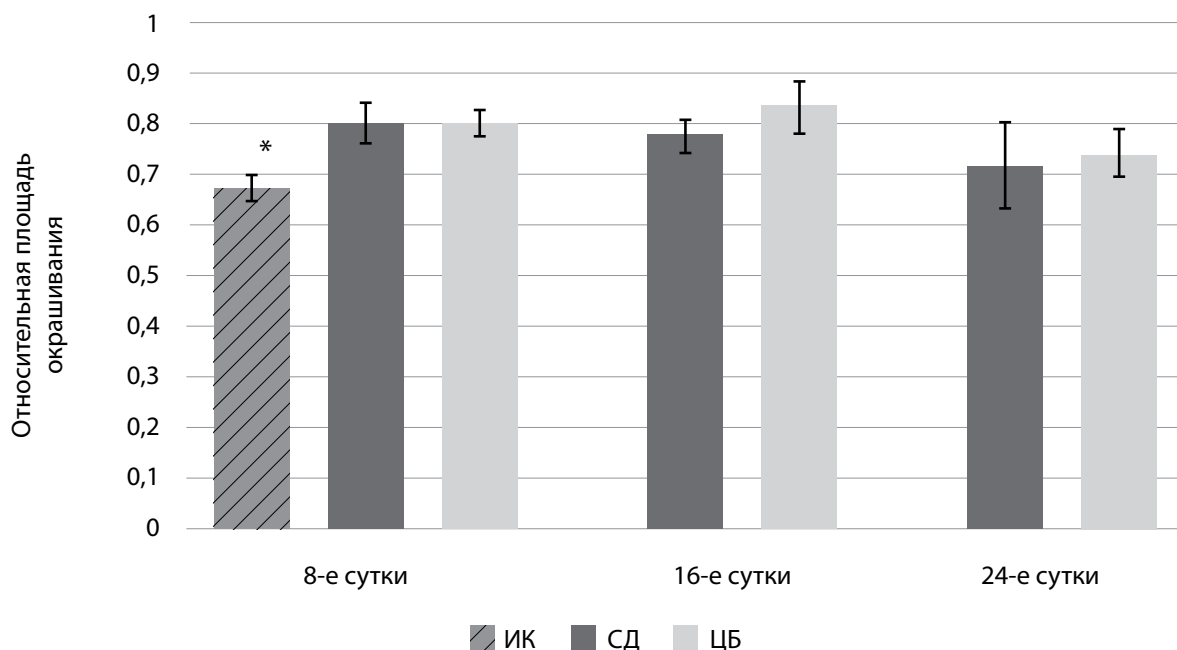


Рис. 6. Экспрессия цитокератина 10 в эпидермисе кожи края раны и эпидермисе кожи intactных крыс. * – $p < 0,05$ по сравнению с другими группами, смешанная линейная модель. Данные представлены в виде медиана $\pm$ межквартильный размах.

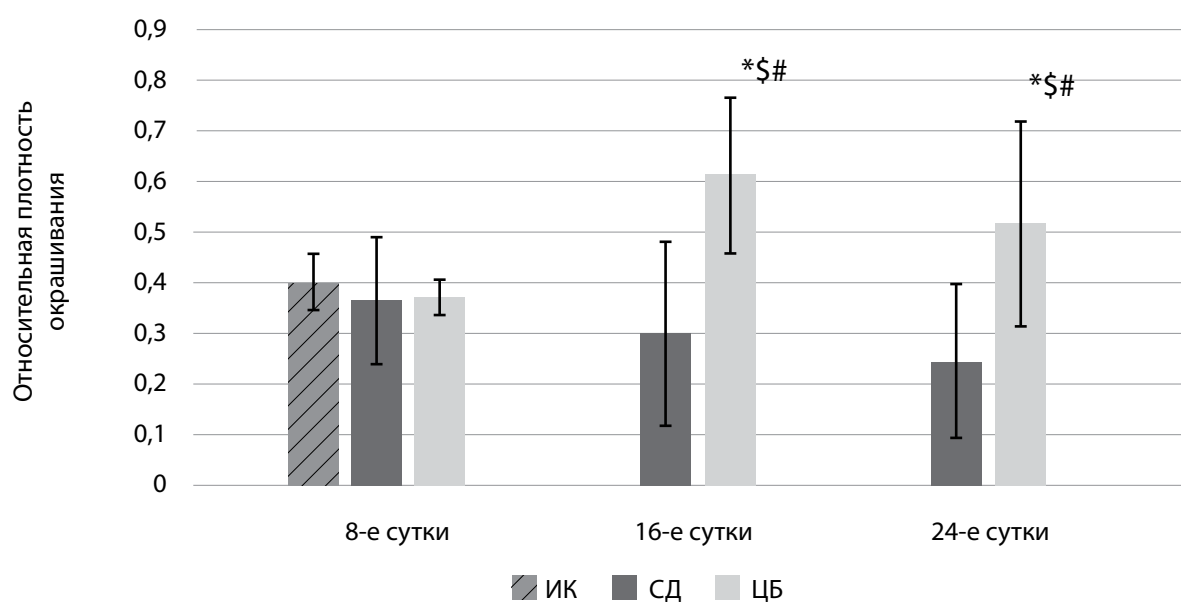


Рис. 7. Плотность окрашивания эпидермиса кожи края раны крыс антителами к цитокератину 17. Данные представлены в виде медиана $\pm$ межквартильный размах. * – $p < 0,05$ в сравнении с intactным контролем; \$ – $p < 0,05$ в сравнении с 8-ми сутками; # – $p < 0,05$ в сравнении между группами сахарного диабета и цитратного буфера в одной временной точке, смешанная линейная модель.

вень кетоновых тел в среднем составил $0,9 \pm 0,3$ ммоль/л, не изменялся по мере развития диабета и не отличался от значений у контрольных групп ($1,0 \pm 0,25$ ммоль/л), только у двух животных к концу эксперимента увеличившись до 2,3–2,5 ммоль/л. Также диабет, видимо, проявлялся полидипсией (потребление воды повысилось с 30–40 мл/сут до 150–250 мл/сут) и полиурией (отмечено субъективно по скорости намочения подстила). К концу эксперимента визуально крысы в группе СД отличались уменьшением жировой прослойки, сухостью кожи, наблюдали облысение, некроз кончика хвоста, помутнение глаз, общую неопрятность.

В ходе эксперимента в группе СД умерли 10 из 34 животных, в группе ЦБ – 5 крыс. Как с учетом, так и без учета летальных исходов, связанных с общей анестезией, вы-

живаемость в двух группах значимо не отличалась ($p > 0,1$ в модели Кокса). При этом мы зафиксировали медленную отрицательную динамику массы тела животных в экспериментальной группе. Потеря массы за период эксперимента составила около 25% по сравнению с исходным значением, в то время как крысы в группе ЦБ в среднем прибавили 20% массы (рис. 8).

Нежелательные явления

Нежелательные явления у животных с СД, в том числе потеря массы до 25% начальных значений, стойкая гипергликемия до 38 мМ, полидипсия, полиурия и другие внешние проявления связаны непосредственно с развитием и прогрессированием заболевания. Смертность животных в группах СД и ЦБ могла быть связана с общей анестезией.

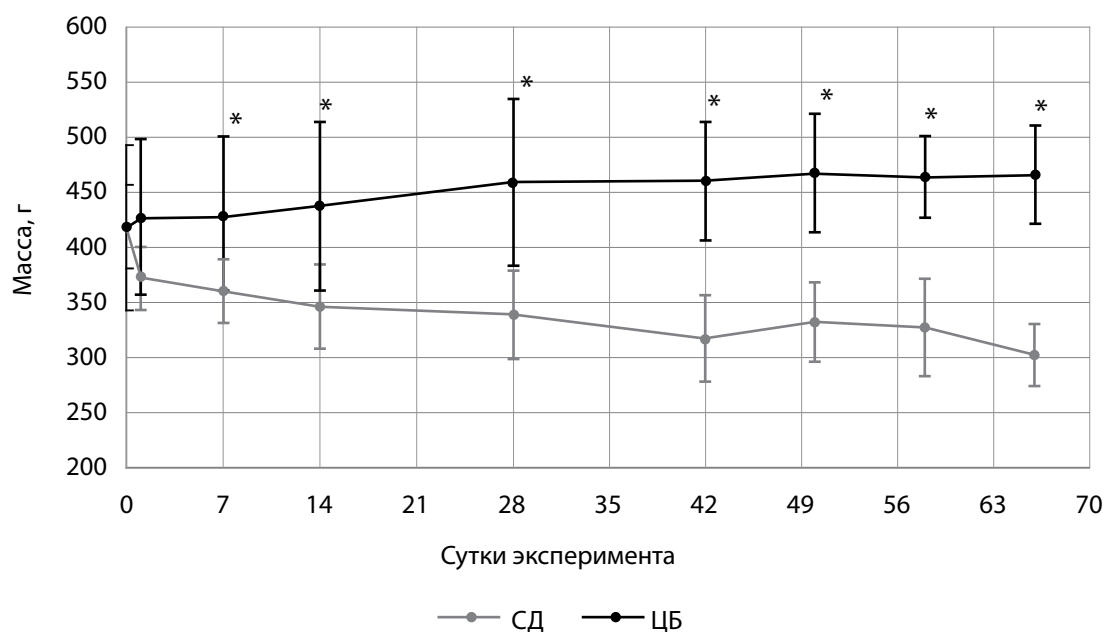


Рис. 8. Средние значения массы крыс в граммах $\pm$ стандартное отклонение. СД – животные с сахарным диабетом, ЦБ – контрольная группа.
* – $p < 0,05$ при сравнении между двумя группами, ANOVA.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В модели СД с выраженной гипергликемией по сравнению с контрольной группой статистически значимо не различалась полнота заживления раны. Только на 18-е сутки после нанесения различия в количестве животных с зажившими ранами были значимы. Относительная плотность окрашивания к цитокератину 10 в эпидермисе края раны не различалась между группами в течение эксперимента, а активация сократимых кератиноцитов, несущих маркер цитокератин 17, после нанесения раны была нарушена у крыс со стрептозотоциновым СД.

Обсуждение основного результата исследования

Стрептозотоциновая модель СД хорошо охарактеризована и используется для изучения различных аспектов развития заболевания. Стрептозотоцин – вещество с селективной токсичностью по отношению к β -клеткам поджелудочной железы. Многочисленные исследования показали, что стандартные дозы стрептозотоцина практически полностью разрушают клетки, синтезирующие инсулин, и приводят к высокому уровню гипергликемии [10]. Показано, что такие животные быстро теряют массу и погибают. Предварительный эксперимент позволил подобрать рабочую дозу инсулина детемир 2 Ед/кг/сут, которая при высоком (до 40 ммоль/л) уровне глюкозы поддерживала состояние животных на уровне, достаточном для развития хронических осложнений гипергликемии. Невысокие дозы инсулина (до 3–4 Ед/кг) считаются поддерживающими, большая часть литературных данных указывает на слабое влияние таких дозировок на течение СД [11]. Терапевтическими в стрептозотоциновой модели диабета крыс считаются дозы инсулина от 4 до 10 Ед/кг [12].

В основном эксперименте у животных группы СД развились характерные признаки СД, смертность животных была относительно низкой, а потеря массы тела – плав-

ной. Мы не выявили увеличения уровня кетоновых тел в крови животных, что не объяснено полученными данными.

Известно, что гипергликемия является одним из ведущих факторов осложнений СД. Именно гипергликемия вызывает перераспределение жидкости в организме между клеточным, внеклеточным и сосудистым компартментами, активирует свободнорадикальные процессы, воспаление и ростовые процессы, приводит к повреждению клеток и тканей, в конечном итоге – к полиорганной недостаточности и гибели [13]. Нарушение репарации особенно заметно на кожных покровах. На ранних стадиях СД у пациентов нарушается заживление небольших раневых дефектов, затем формируются трофические язвы на нижних конечностях, наиболее тяжелым вариантом является формирование СДС [14]. Показано, что репаративные процессы в коже людей, страдающих СД, нарушены на молекулярном уровне. Кератиноциты экспрессируют меньшее количество ростовых факторов, таких как VEGF и EGF [3], нормальное распределение фенотипических маркеров смещается в пользу высокодифференцированных покоящихся клеток [8]. Основываясь на этих данных, мы предположили, что именно длительная гипергликемия вызывает нарушение репарации кожи у крыс со стрептозотоциновым диабетом, связанное с изменением соотношения типов кератиноцитов при активации процессов ранозаживления, что до настоящего времени не было четко показано в существующих работах.

В нашем эксперименте у крыс с инъекцией ЦБ скорость заживления ран характеризовалась низким разбросом значений, у всех животных успешно завершился процесс репарации раны. В группе крыс с СД разброс значений скорости репарации был выше, что согласуется с литературными данными экспериментальных и клинических работ [15].

Уровень цитокератина 10 не различался между группами в течение эксперимента. Цитокератин 10 отражает

зрелость кератиноцитов, его экспрессируют кератиноциты в верхних слоях эпидермиса, выполняющих механическую функцию. В крае раны количество кератиноцитов с данным маркером увеличилось в обеих группах без значимой разницы между животными с диабетом и здоровыми животными в контрольной группе. Данные литературы указывают, что при ранозаживлении кератиноциты края раны в течение 48 ч снижают экспрессию цитокератина 10, что необходимо для миграции и пролиферации. При СД в коже у людей экспрессия цитокератина 10 в целом снижена [16]. Полученные нами данные можно объяснить различными сроками изучения процесса репарации в указанных работах. Снижение экспрессии цитокератина 10 описано в первые несколько суток после нанесения раны, в настоящем исследовании показано, что на поздних этапах заживления количество цитокератина 10 в эпидермисе больше, чем в интактной коже, что может быть связано с перераспределением дифференцированных кератиноцитов.

Цитокератин 17 – маркер способных к сокращению активированных кератиноцитов. Несущие его клетки участвуют в репарации. Цитокератин 17 обнаружен в разных слоях эпидермиса [11]. Роль цитокератина 17 в процессе репарации кожи в настоящее время не до конца изучена, в целом изменения фенотипа кератиноцитов при СД и в его моделях не описаны [17]. Полученные данные могут свидетельствовать о важной роли цитокератина 17 в репарации кожи и нарушении активации сократимых кератиноцитов при СД под действием гипергликемии.

Ограничения исследования

Мы не обнаружили значительных различий в распределении цитокератина 10 в крае раны в исследованных временных точках у крыс с СД и животных из контрольной группы. Возможно, они ограничены только начальными стадиями процесса ранозаживления или не наблюдаются в целом. Вероятно, необходимо изучение процессов ранозаживления у крыс с более длительным течением СД. Общая динамика изменения экспрессии цитокератина 10 в крае раны по сравнению с кожей интактных животных соответствует известным механизмам ранозаживления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что высокий уровень глюкозы на данном сроке развития СД у стрептозотоциновых крыс не вызывает существенного снижения скорости ранозаживления, но изменяет активацию сократимых кератиноцитов. Среди группы крыс с диабетом выделилась подгруппа животных со сниженной скоростью ранозаживления, возможно, эти нарушения связаны с дефектами смены фенотипов кератиноцитов. Для выявления тонких механизмов регуляции ранозаживления при СД необходимо проведение дополнительных исследований с подробной характеристикой кератиноцитов в области раны, а также определение их секреторной активности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа поддержана Российским научным фондом (грант РНФ 16-15-10365)

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

Участие авторов: Иванов Е.В. – экспериментальная работа по взвешиванию крыс, измерению уровней глюкозы и кетоновых тел, моделирование сахарного диабета, моделирование и измерение раны, гистологические исследования, анализ результатов, участие в написании текста статьи; Морозова М.П. – экспериментальная работа по взвешиванию крыс, измерению уровней глюкозы и кетоновых тел, моделирование сахарного диабета, измерение раны, написание текста статьи; Ржавина Е.М. – экспериментальная работа по взвешиванию крыс, измерению уровней глюкозы и кетоновых тел, моделирование сахарного диабета, написание текста статьи; Горбачева А.М. – гистологические исследования, анализ результатов, участие в написании текста статьи; Гаврилова С.А. – разработка концепции и дизайна исследования, координация эксперимента, моделирование и измерение раны, участие в написании текста статьи; Ердяков А.К. – участие в написании текста статьи, подготовка статьи к публикации; Галстян Г.Р. – концепция исследования, участие в написании текста статьи; Кошелев В.Б. – координация эксперимента, концепция исследования, участие в написании текста статьи. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- WHO. Global report on diabetes [Internet]. WHO; 2016. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204871/9789241565257_eng.pdf?sequence=1
- Mendes AL, Miot HA, Haddad V Jr. Diabetes mellitus and the skin. *An Bras Dermatol*. 2017;92(1):8–20. doi: <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20175514>
- Wang CJ, Ko JY, Kuo YR, et al. Molecular changes in diabetic foot ulcers. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;94(1):105–110. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2011.06.016>
- Okano J, Kojima H, Katagi M, et al. Hyperglycemia induces skin barrier dysfunctions with impairment of epidermal integrity in non-wounded skin of type 1 diabetic mice. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166215. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166215>
- Brito-Casillas Y, Melián C, Wägner AM. [Study of the pathogenesis and treatment of diabetes mellitus through animal models. (In English, Spanish)]. *Endocrinol Nutr*. 2016;63(7):345–353. doi: <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2016.03.011>
- Pepper AR, Gall C, Mazza DM, et al. Diabetic rats and mice are resistant to porcine and human insulin: flawed experimental models for testing islet xenografts. *Xenotransplantation*. 2009;16(6):502–510. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-3089.2009.00548.x>
- Demidova-Rice TN, Hamblin MR, Herman IM. Acute and impaired wound healing: pathophysiology and current methods for drug delivery, part 1: normal and chronic wounds: biology, causes, and approaches to care. *Adv Skin Wound Care*. 2012;25(7):304–314. doi: <https://doi.org/10.1097/01.ASW.0000416006.55218.d0>
- Usui ML, Mansbridge JN, Carter WG, et al. Keratinocyte migration, proliferation, and differentiation in chronic ulcers from patients with diabetes and normal wounds. *J Histochem Cytochem*. 2008;56(7):687–696. doi: <https://doi.org/10.1369/jhc.2008.951194>
- Ahmed RR, Mahmoud A, Ahmed OM, et al. Up-regulation of Hsp72 and keratin16 mediates wound healing in streptozotocin diabetic rats. *Biol Res*. 2015;48:54. doi: <https://doi.org/10.1186/s40659-015-0044-5>

10. Lenzen S. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia*. 2008;51(2):216–226. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0886-7>
11. Biessels GJ, Bril V, Calcutt NA, et al. Phenotyping animal models of diabetic neuropathy: a consensus statement of the diabetic neuropathy study group of the EASD (Neurodiab). *J Peripher Nerv Syst*. 2014;19(2):77–87. doi: <https://doi.org/10.1111/jns5.12072>
12. Oliveira FS, Nessler RA, Castania JA, et al. Ultrastructural and morphometric alterations in the aortic depressor nerve of rats due to long term experimental diabetes: effects of insulin treatment. *Brain Res*. 2013;1491:197–203. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.10.054>
13. Pichu S, Patel BM, Apparsundaram S, Goyal RK. Role of biomarkers in predicting diabetes complications with special reference to diabetic foot ulcers. *Biomark Med*. 2017;11(4):377–388. doi: <https://doi.org/10.2217/bmm-2016-0205>
14. Lim JZ, Ng NS, Thomas C. Prevention and treatment of diabetic foot ulcers. *J R Soc Med*. 2017;110(3):104–109. doi: <https://doi.org/10.1177/0141076816688346>
15. Noor S, Zubair M, Ahmad J. Diabetic foot ulcer — a review on pathophysiology, classification and microbial etiology. *Diabetes Metab Syndr*. 2015;9(3):192–199. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2015.04.007>
16. Freedberg IM, Tomic-Canic M, Komine M, Blumenberg M. Keratins and the keratinocyte activation cycle. *J Invest Dermatol*. 2001;116(5):633–640. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2001.01327.x>
17. Blakytyn R, Jude EB. Altered molecular mechanisms of diabetic foot ulcers. *Int J Low Extrem Wounds*. 2009;8(2):95–104. doi: <https://doi.org/10.1177/1534734609337151>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Ердяков Алексей Константинович**, к.б.н. [Aleksei K. Erdiakov, PhD]; адрес: Россия, 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 1 [address: 27-1 Lomonosov ave., 119991, Moscow, Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2208-5733>; eLibrary SPIN: 3983-4010; e-mail: alexey.erdyakov@ya.ru

Иванов Евгений Викторович [Evgeniy V. Ivanov, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3382-4458>; eLibrary SPIN: 8191-5630; e-mail: ivanovev101@gmail.com

Морозова Мария Павловна, к.б.н. [Maria P. Morozova, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7829-4753>; eLibrary SPIN: 2018-3418; e-mail: mormasha@gmail.com

Ржавина Екатерина Михайловна [Ekaterina M. Rzhavina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9485-3068>; eLibrary SPIN: 4202-2107; e-mail: klochikhinaem@gmail.com

Горбачева Анна Максимовна [Anna M. Gorbacheva, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6581-4521>; eLibrary SPIN: 9815-7509; e-mail: ann.gorbachewa@yandex.ru

Гаврилова Светлана Анатольевна, к.б.н., доцент [Svetlana A. Gavrilova, PhD in Biology, associate professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8776-6062>; eLibrary SPIN: 9212-1137; e-mail: sgavrilova@mail.ru.

Галстян Гагик Радикович, д.м.н., профессор [Gagik R. Galstyan, MD, PhD, D. Sc., Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6581-4521>; eLibrary SPIN: 9815-7509; e-mail: galstyangagik964@gmail.com

Кошелев Владимир Борисович, д.б.н., профессор [Vladimir B. Koshelev, PhD in Biology, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0354-5607>; eLibrary SPIN: 2358-7046; e-mail: KoshelevVladimir1953@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Иванов Е.В., Морозова М.П., Ржавина Е.М., Горбачева А.М., Гаврилова С.А., Ердяков А.К., Галстян Г.Р., Кошелев В.Б. Пролиферация кератиноцитов и заживление раны в стрептозотоциновой модели сахарного диабета крысы с выраженной гипергликемией // Сахарный диабет. — 2020. — Т. 23. — №1. — С. 19-28. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10071>

TO CITE THIS ARTICLE:

Ivanov EV, Morozova MP, Rzhavina EM, Gorbacheva AM, Gavrilova SA, Erdiakov AK, Galstyan GR, Koshelev VB. Keratinocytes proliferation and wound healing in rats with streptozotocin – induced diabetes and severe hyperglycemia. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(1):19-28. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10071>

ОСОБЕННОСТИ МРТ-ВИЗУАЛИЗАЦИИ ИЗМЕНЕНИЙ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ ПРИ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

© Н.И. Рюмшина, А.Ю. Фальковская, А.М. Гусакова, В.Ф. Мордовин, В.Ю. Усов

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр, Томск

ОБОСНОВАНИЕ. Прогрессирующее поражение сосудистого русла при сахарном диабете 2 типа (СД2) в сочетании с резистентной артериальной гипертонией (РАГ) играет значительную роль в повреждении органов-мишеней. Однако в настоящее время имеется недостаточное количество данных по визуализации и количественной оценке состояния артериальной стенки, а также крайне мало данных, касающихся взаимосвязей МРТ-признаков повреждения с воспалительными маркерами, метаболических и гемодинамических факторов при сочетании РАГ с СД.

ЦЕЛЬ. Изучение количественных показателей интенсивности контрастирования стенки артериальных сосудов на примере почечных артерий во взаимосвязи с маркерами хронического субклинического воспаления, метаболическими и гемодинамическими факторами у больных резистентной гипертонией в сочетании с СД2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. 28 пациентов (60,7±6,5 года) с РАГ, ассоциированной с СД2, и 17 пациентов (57,7±5,0 года) с РАГ без СД, сопоставимых по основным клиническим данным. Всем пациентам проводили измерение АД (офисное и среднесуточное), лабораторные тесты (определение гликемии, инсулина крови с расчетом индекса инсулинорезистентности (ИР) НОМА (за исключением 5 человек, находящихся на инсулинотерапии), уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), С-реактивного белка (СРБ), доплерографию почечных артерий (ПА)). МРТ проводилась на 1,5 Т магнитно-резонансном томографе в стандартных режимах. Контрастное усиление – 0,5 М гадолиамид в/в 0,2 мл/кг. Рассчитывался индекс усиления (ИУ) МРТ-сигнала как отношение постконтрастного Т1-изображения к исходному.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Значения ИУ имели прямую корреляционную связь с АД. Увеличение ИУ ПА имело прямую взаимосвязь с возрастом и показателями внутривисцерального кровотока. Выявлена корреляция между ИУ на всем протяжении ствола ПА с СРБ, с уровнем базальной гликемии и НОМА-индексом. В группе без СД выявлена прямая связь ИУ с СРБ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Проведение МРТ с контрастным усилением позволяет не только оценить анатомические особенности почечных артерий, но и количественно оценить состояние их стенок у больных РАГ, ассоциированной с СД2. При этом степень МРТ-признаков повреждения стенок почечных артерий зависит не только от гемодинамических и метаболических показателей, но и от выраженности биохимических маркеров субклинического воспаления.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: магнитно-резонансная томография с контрастным усилением; сахарный диабет 2 типа; резистентная артериальная гипертония; воспаление сосудистой стенки

MRI OF THE ARTERIAL WALL IN RESISTANT HYPERTENSION ASSOCIATED WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

© Nadezhda I. Ryumshina, Alla Y. Falkovskaya, Anna M. Gusakova, Victor F. Mordovin, Vladimir Y. Usov

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Tomsk, Russia

BACKGROUND: Damage of arterial walls in diabetes mellitus associated with arterial hypertension is major factor delivering lesion of target organs. Currently, enough data is not available about imaging and quantitative evaluations of arterial wall. There is no enough data available about the relations between MRI and inflammatory and metabolic markers in patients with resistant arterial hypertension concomitant with diabetes mellitus.

AIMS: Quantitative assessment of the intensity of paramagnetic contrast enhancement of the arterial wall, in particular renal arteries walls, in relation with inflammatory and metabolic markers in patients with resistant arterial hypertension concomitant with diabetes mellitus.

MATERIALS AND METHODS: The study groups were comprised of 28 patients (ageing 60,7±6,5 years) with resistant hypertension accompanied with diabetes mellitus and 17 patients (aging 57,7±5,0 years) with resistant hypertension without diabetes mellitus. The average systolic/diastolic pressure obtained from a 24-h monitor study was as high as 156,8±16,9/81,9,0±13,5 mm Hg in the group with diabetes and 154,8±11,9/88,5±10,4 mm Hg in the group without diabetes. The values of glycaemia, the level of glycosylated haemoglobin, and C-reactive protein were determined. The MRI studies were

carried out using 1,5 T MRI Toshiba Vantage Titan scanner. After that, the intravenous contrast enhancement has been carried out (with 0,5 M paramagnetic, as 0,2 ml/Kg). The index of enhancement (IE) was then calculated from these data, as a ratio of intensities of contrast-enhanced image to the initial nonenhanced MRI scan.

RESULTS: The correlation was obtained for IE of arterial wall and data of blood pressure. Increased IE was correlated with ageing and hemodynamic factors. Also the correlation was observed for IE proximal, medium and distal parts of renal arteries and values of glycaemia and NOMA-index were obtained. Negatively correlated values for IE and adiponectin in the group with diabetes mellitus were obtained. The association between IE and C-reactive protein remained significant in the group without diabetes mellitus.

CONCLUSIONS: MRI with contrast enhancement of arterial walls allows evaluating the anatomy of renal arteries and allows quantifying the pathophysiologic factors of their walls in patients with resistant hypertension accompanied with diabetes mellitus. MRI characteristics of the arterial wall were associated not only with hemodynamic and metabolic data, but also with markers of inflammation.

KEYWORDS: *magnetic-resonance imaging with contrast enhancement; diabetes mellitus; resistant arterial hypertension; vessels wall inflammation*

Артериальная гипертония (АГ) и сахарный диабет (СД) ассоциируются с прогрессирующим поражением сосудистого русла, что играет значительную роль в повреждении органов-мишеней [1], в первую очередь артериальных сосудов. Патологическое изменение стенки сосудов, как мелких, так и крупного калибра, носит характер системного, часто субклинического воспаления [2]. Высокое внутрисосудистое давление и другие факторы, стимулирующие неоангиогенез в сосудистой стенке, в сочетании с воздействием на сосудистую стенку циркулирующих провоспалительных цитокинов и метаболических факторов служат причиной развития эндотелиальной дисфункции, сосудистого фиброза и ремоделирования сосудов с уменьшением их просвета [3]. Кроме того, существенное значение в патофизиологии сосудистого повреждения, помимо субклинического воспаления, придается хронической симпатической гиперактивации, которая может быть самостоятельным триггером системного воспаления, приводить к развитию АГ [4] и к формированию устойчивости относительно проводимой антигипертензивной терапии [5]. Так, к настоящему времени установлено, что повышение симпатической и воспалительной активности сопровождается возрастанием сосудистой жесткости [6], активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, повышением реабсорбции натрия и почечным фиброгенезом, а это, в свою очередь, подключает долгосрочный объем-зависимый механизм повышения АД. Наличие СД вносит самостоятельный вклад в развитие субклинического воспалительного процесса в стенках артерий, ускоряя сосудистое старение [7], которое может быть ответственным за высокую частоту сердечно-сосудистых осложнений и формирование резистентных форм АГ. Помимо этого, гиперинсулинемия при СД сопровождается смещением цитокинового профиля в сторону усиленной секреции провоспалительных и ослабления секреции противовоспалительных цитокинов [8]. Визуализировать происходящие изменения стенок артерий на ранних этапах позволяет МРТ с контрастным усилением, основанная на внеклеточном накоплении контраста в стенках сосудов и интерстициальной ткани. Вместе с тем в настоящее время имеется недостаточное количество данных по визуализации и количественной оценке состояния артериальной стенки, а также крайне мало данных, касающихся взаимосвязей МРТ-признаков повреждения с воспалительными маркерами, метаболическими и гемодинамическими фак-

торами при сочетании резистентной артериальной гипертонии (РАГ) с СД.

ЦЕЛЬ

Изучение количественных показателей интенсивности контрастирования стенки артериальных сосудов на примере почечных артерий во взаимосвязи с маркерами хронического субклинического воспаления, метаболическими и гемодинамическими факторами у больных резистентной гипертонией в сочетании с СД 2 типа (СД2).

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведенное исследование – наблюдательное ретроспективное выборочное неконтролируемое.

Критерии соответствия

Резистентность АГ к фармакотерапии документировали при сохранении уровня офисного АД более 140/85 мм рт. ст. на фоне длительного (не менее полугодового) приема 3-х и более препаратов в максимальных дозах, включая диуретик, а также комплекса немедикаментозных мероприятий. Оценку приверженности к терапии проводили по данным опроса. Критериями исключения были симптоматический характер АГ, гипертония «белого халата», низкая приверженность к терапии, уровень $HbA_{1c} > 10\%$, беременность, расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) < 45 мл/мин/1,73 м², перенесенные менее года назад острые сосудистые осложнения, нестабильная стенокардия, хроническая сердечная недостаточность выше 2 функционального класса (ФК) (NYHA), выраженный периферический атеросклероз, СД 1 типа, тяжелые сопутствующие заболевания.

Условия проведения

Все пациенты находились на плановой госпитализации в отделении артериальных гипертоний НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

Продолжительность исследования

Исследование ретроспективное, основанное на анализе базы данных пациентов и на результатах проводимых предоперационных лабораторно-инструмен-

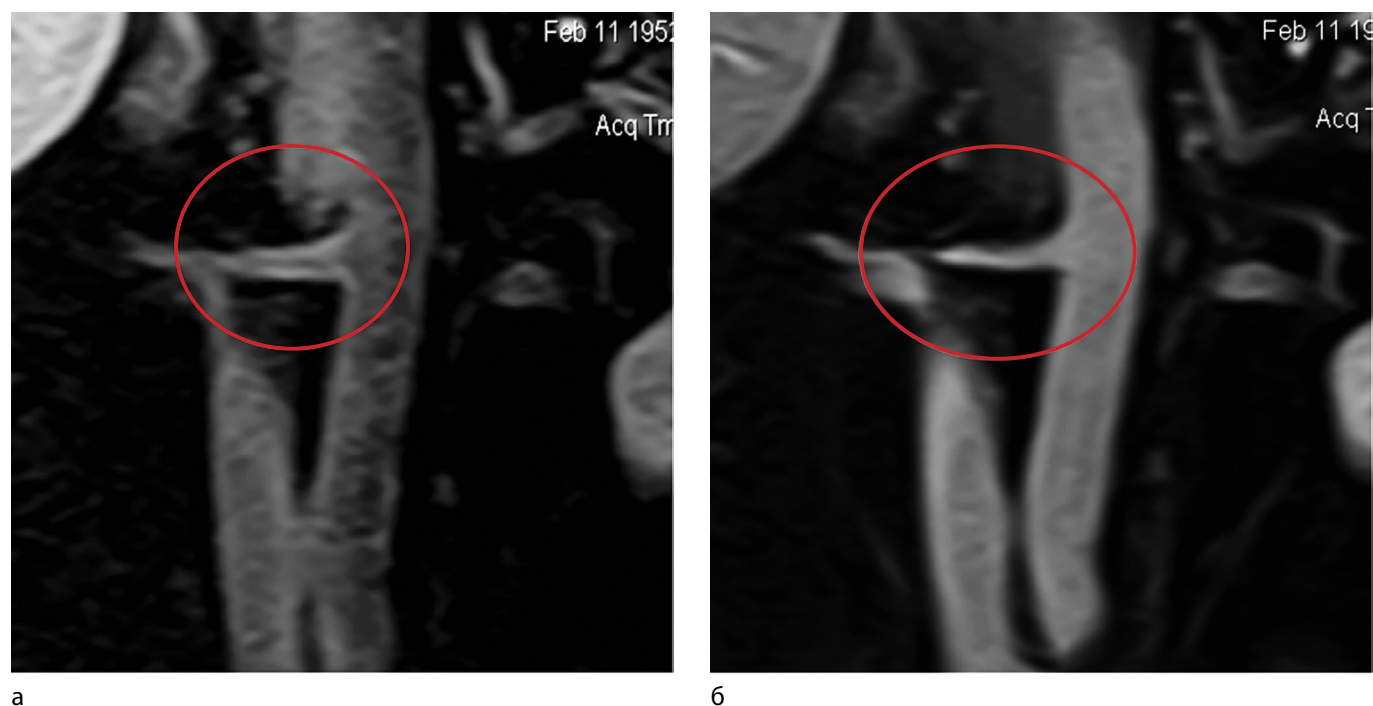


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография брюшной аорты и отходящих от нее почечных артерий в коронарной проекции на T1- взвешенном спин-эхо-изображении до (а) и после (б) контрастирования. Выделена область интереса – ствол правой почечной артерии с четко видимыми стенками [30].

тальных мероприятий. В данной статье представлены результаты предоперационного сравнения двух групп пациентов.

Методы регистрации исходов

Анализ накопления контраста в стенке почечных артерий осуществлялся следующим образом. На рабочей станции с помощью программного обеспечения определялась интенсивность МРТ-сигнала от стенки артерий на T1-взвешенных спин-эхо-изображениях до и после введения контраста. МРТ-картина усиления МР-сигнала от стенок почечных артерий представлена на рис. 1. Затем рассчитывался индекс усиления (ИУ) МРТ-сигнала как отношение постконтрастного T1-изображения к исходному:

$$\text{ИУ} = \frac{(\text{Интенсивность T1-взв SE})_{\text{контраст}}}{(\text{Интенсивность T1-взв SE})_{\text{исходно}}}$$

Показатель ИУ измерялся в трех точках – устье, средняя часть ствола и дистальная часть с частичным переходом на сегментарные ветви.

В среднем пациенты принимали по 4 антигипертензивных препарата, группы были сопоставимы по получаемой терапии. Структура проводимой антигипертензив-

ной терапии в количественном и процентном отношении представлена в табл. 1.

Сахароснижающая терапия у всех больных включала метформин, 4 пациента (37%) дополнительно принимали другие пероральные гипогликемические средства, инсулинотерапию получали 5 человек (19%). Измерение офисного АД (систолическое/диастолическое – САД/ДАД) проводили по стандартной методике, амбулаторное мониторирование АД выполняли с помощью компьютерной системы АВРМ-04 (Meditech, Hungary). Уровень глюкозы определяли в плазме крови ферментным (глюкозооксидазным) методом с использованием стандартных наборов (BIOCON, Germany). Уровень HbA_{1c} измеряли ионообменным способом (с помощью наборов BIOCON, Germany). Уровень высокочувствительного С-реактивного белка определяли наборами Biomerica (Германия). Для лабораторных тестов образцы крови брали из локтевой вены утром натощак после 12-часового голодания стандартным способом. Всем больным выполняли доплерографию почечных артерий по общепринятой методике. МРТ почек и почечных артерий проводили на высокопольном томографе с индукцией магнитного поля 1,5 Тесла в стандартных режимах. Для

Таблица 1. Структура антигипертензивной терапии в исследуемых группах

Группа препаратов	РАГ+СД2 (n=28)	РАГ (n=17)
Бета-блокаторы, n (%)	24 (85,7)	13 (76,5)
иАПФ/сартаны, n (%)	28 (100)	17 (100)
Диуретики, n (%)	28 (100)	17 (100)
Антагонисты кальция, n (%)	22 (78,5)	11 (64,7)
Верошпирон, n (%)	10 (35,7)	4 (29)

Примечание: n – число больных; иАПФ – ингибитор ангиотензин-превращающего фермента; РАГ – резистентная артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет

контрастного усиления применялся 0,5 М раствор гадолимида внутривенно в дозировке 0,2 мл на килограмм массы тела пациента.

Этическая экспертиза

Всеми участниками исследования было подписано информированное согласие. Исследование проводилось по решению Ученого Совета в соответствии с национальными и международными регуляторными нормами и правилами, а его проведение было одобрено и контролировалось Комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол №134 от 11 июня 2015 г.).

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистическая обработка проводилась при помощи программного обеспечения Statistica 8.0 (Dell, США). Проверка значений на соответствие нормальному закону распределения проводилась с помощью W-критерия согласия Шапиро–Уилка. Для описания количественных признаков использовались значения среднего и стандартного отклонения ($\bar{x} \pm \sigma$). Определение зависимости между количественными признаками проводилось с помощью коэффициента линейной корреляции Спирмена (R). Для оценки различий в группах был использован параметрический t-критерий Стьюдента. Статистические результаты проверки гипотез и корреляционного анализа считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование включены 28 пациентов с РАГ, ассоциированной с СД2, и 17 пациентов с РАГ без СД, сопоставимых по полу, возрасту и основным клиническим данным (группа сравнения). Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 2.

Основные результаты исследования

Сравнительный анализ показателей ИУ почечных артерий (ПА) у больных РАГ в зависимости от наличия СД и его отсутствия не выявил каких-либо значимых отличий (табл. 3), $p > 0,05$. Для поиска возможных взаимосвязей индексов контрастного усиления в стенках ПА с клиническими и лабораторно-инструментальными показателями был проведен линейный корреляционный анализ, результаты которого представлены в табл. 4. Согласно этим данным, ИУ имел прямую корреляционную связь средней силы с показателями АД: NPSP $R=0,62$, $p=0,04$, DPSD $R=0,66$, $p=0,04$, NSP $R=0,703$, $p=0,016$, NSLD $R=0,709$, $p=0,015$. В том числе увеличение ИУ ПА имело прямую взаимосвязь с возрастом и гемодинамическими факторами, в частности с резистивным индексом ствола ПА и со скоростью кровотока в сегментарных отделах ПА. Кроме того, была выявлена средней силы корреляция между ИУ в проксимальном, среднем и дистальном сегменте ствола ПА с С-реактивным белком (СРБ), а также с уровнем базальной гликемии и НОМА-индексом инсу-

Таблица 2. Клиническая характеристика больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и без сахарного диабета (данные представлены в виде среднего $\pm$ стандартного отклонения)

Показатели	РАГ+СД2 (n=28)	РАГ (n=17)
Возраст, годы	60,7 $\pm$ 6,5	57,7 $\pm$ 5,0
Мужской пол, n (%)	10 (37%)	6 (35%)
ИБС, n (%)	18 (64%)	9 (53%)
ИМТ, кг/м ²	35,8 $\pm$ 5,3	32,2 $\pm$ 4,9
Абдоминальное ожирение, n (%)	24(85%)	13 (76%)
Офисное САД/ ДАД, мм рт.ст.	170,2 $\pm$ 17,9/90,5 $\pm$ 15,1	165,8 $\pm$ 18,6/96,7 $\pm$ 10,9
24 ч-САД/ДАД, мм рт.ст.	156,8 $\pm$ 16,9/81,9,0 $\pm$ 13,5	154,8 $\pm$ 11,9/88,5 $\pm$ 10,4
Офисная ЧСС, уд/мин	69,4 $\pm$ 12,1	71,8 $\pm$ 10,3
Креатинин крови, мкмоль/л	89,6 $\pm$ 31,8	79,2 $\pm$ 17,3
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	72,3 $\pm$ 17,3	80,9 $\pm$ 16,4
Продолжительность АГ, годы	22,8 $\pm$ 11,4	25,4 $\pm$ 11,5
Продолжительность СД, годы	6,5 $\pm$ 4,2	-
Базальная гликемия, ммоль/л	8,1 $\pm$ 2,3	6,3 $\pm$ 0,5
HbA _{1c} , %	6,9 $\pm$ 1,3%	-
ОХС, ммоль/л	45 $\pm$ 1,3	-
вЧСРБ, мг/л	3,5 $\pm$ 3,1	4,2 $\pm$ 3,1
Адипонектин, мг/мл	6,9 $\pm$ 4,6	7,5 $\pm$ 3,6

Примечание: n – число больных; РАГ – резистентная артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; ЧСС – частота сердечных сокращений; рСКФ – скорость клубочковой фильтрации; HbA_{1c} – гликированный гемоглобин; ОХС – общий холестерин; вЧСРБ – С-реактивный белок

Таблица 3. Показатели индексов усиления в стенках почечных артерий (данные представлены в виде среднего $\pm$ стандартного отклонения)

	Правая		Левая	
	РАГ+СД	РАГ	РАГ+СД2	РАГ
Проксимальная часть	1,56 $\pm$ 0,42	1,58 $\pm$ 0,52	1,64 $\pm$ 0,42	1,54 $\pm$ 0,37
Средняя часть	1,66 $\pm$ 0,46	1,72 $\pm$ 0,51	1,63 $\pm$ 0,46	1,67 $\pm$ 0,49
Дистальная часть	1,76 $\pm$ 0,54	1,8 $\pm$ 0,66	1,62 $\pm$ 0,41	1,78 $\pm$ 0,60

Примечание: РАГ – резистентная АГ; СД – сахарный диабет

Таблица 4. Взаимосвязи индексов усиления в почечных артериях с клиническими и лабораторно-инструментальными данными

	ИУ устья ПА	ИУ средней части ствола ПА	ИУ дистальной части ствола ПА
Офисное ПАД	R=0,51, p=0,006	R=0,45, p=0,03	R=0,48, p=0,01
24 ч-ПАД			R=0,47, p=0,03
Вариабельность ПАД			R=0,51, p=0,01
СИ ДАД	R=-0,40, p=0,04	R=-0,44, p=0,02	R=-0,44, p=0,03
РИ ствола ПА			R=0,49, p=0,02
СРБ	R=0,58, p=0,02	R=0,51, p=0,04	R=0,51, p=0,03
Базальная гликемия			R=0,43, p=0,003
НОМА-индекс ИР		R=0,56, p=0,04	
Возраст			R=0,44, p=0,02

Примечание: ИУ – индекс усиления; ПА – почечная артерия; ПАД – пульсовое АД; СИ ДАД – суточный индекс диастолического АД; РИ – резистивный индекс; СРБ – С-реактивный белок; ИР – инсулинорезистентность; R – коэффициент корреляции Спирмена.

линорезистентности. Ожидаемо, группа с СД2 и без такового имели достоверные отличия по данному признаку. Была получена отрицательная корреляция ИУ ПА с уровнем адипонектина в группе СД2, а вот достоверных различий с группой без СД получено не было. Важно, что в группе РАГ даже без СД ИУ также, тем не менее, имели связь с показателями активности воспалительного процесса, оцененного по уровню СРБ.

ОБСУЖДЕНИЕ

В последнее время частота применения контрастированной МРТ сосудов растет, поскольку это неинвазивный метод без лучевой нагрузки, обладающий высокой чувствительностью в отношении изменения сосудов на ранних стадиях различных патологий, в частности при РАГ и СД. Патологические изменения сосудистого русла закономерны как для АГ, так и для СД, а их сочетание характеризуется ускоренным и более выраженным сосудистым повреждением [9]. Известно, что патологическое накопление контраста-парамагнетика является высокочувствительной, но неспецифической характеристикой МРТ-исследования, которая встречается при новообразованиях, при ишемических и воспалительных поражениях органов и тканей. В наших ранее опубликованных исследованиях мы представили визуальные и количественные данные по накоплению контраста-па-

рамагнетика при МРТ сердца и корня аорты, где показывали, что одновременное накопление контраста в миокарде левого желудочка и стенке восходящей аорты обусловливается хроническим повреждением с развитием асептической воспалительной реакции и гиперангиогенезом [10, 11, 12]. Широко описаны особенности накопления контрастных препаратов при атеросклерозе в сонных артериях и аорте [13, 14]. В основе позднего накопления контраста в сосудистой стенке лежит активация неоангиогенеза и повышение количества *vasa vasorum* [15]. При этом контраст наиболее активно накапливается в атеросклеротических бляшках, а степень этого накопления зависит от васкуляризации самой бляшки. Так, сопоставление МР-картины феномена контрастного усиления сосудов с результатами гистопатологии показало, что атеросклеротические бляшки с большим липидным ядром и интенсивным неоангиогенезом накапливают контраст более выражено, чем фиброзные атеромы [16]. Таким образом, фактически любое асептическое повреждение сосудистой стенки будет характеризоваться гиперфиксацией контраста, если оно сопровождается патологическим неоангиогенезом стенки. Будут ли это фиброзные изменения или атеросклеротическая бляшка, МРТ-картина будет достаточно определенной – повышение интенсивности сигнала при контрастном усилении. Однако количественные данные в сопоставлении с лабораторными показателями сосу-

дистого фиброза, системного воспаления и метаболических нарушений могли бы разграничить эти процессы при МРТ-визуализации.

Согласно нашим данным, усиленное накопление контраста в стенке сосудов было связано с возрастом, гемодинамическими и лабораторными данными. Анализ изменений структуры сосудистой стенки, происходящих в течение жизни, показал, что старение тесно связано с развитием воспалительных процессов в стенке сосуда, которое у больных СД начинается в более молодом возрасте, в связи с чем СД рассматривают как модель «ускоренного старения» [7]. Это подтверждает и обнаруженная нами связь степени накопления контраста в сосудистой стенке с повышенной активностью системного субклинического воспаления. Корреляционная связь контрастного усиления стенки сосудов с уровнем СРБ была продемонстрирована ранее у больных с острой фазой ишемического инсульта [17].

Как известно, нарушение углеводного обмена сопровождается отложением конечных продуктов гликирования в сосудистой стенке, окислительным стрессом и прогрессирующей эндотелиальной дисфункцией [18], поэтому документированная нами прямая зависимость степени контрастного усиления сосудистой стенки от уровня базальной гликемии и индекса инсулинорезистентности также представляется весьма закономерной. Дополнительными факторами, связанными с накоплением контраста в сосудистой стенке, по результатам нашего исследования, было увеличение пульсового давления и рост сопротивления почечного кровотока. Полученные взаимосвязи могут быть обусловлены баротравмой сосудистой стенки, приводящей к нарушению целостности эндотелиального барьера и к повышению проницаемости сосудистой стенки для контрастного вещества [19]. Интересным представляется выявленный нами факт отсутствия значимых отличий по ИУ почечных артерий у больных РАГ с наличием СД и без такового. Учитывая роль метаболических нарушений в сосудистом повреждении, было ожидаемым, что такие различия должны иметь место. Возможным объяснением сопоставимого состояния сосудистой стенки по данным МРТ у больных СД и без него могла быть одинаковая степень хронического субклинического воспаления, оцененная по уровню СРБ, который является высокочувствительным, но неспецифическим маркером воспалительных процессов, в том числе и воспаления в атеросклеротических бляшках [20]. Нивелирование возможных различий уровня СРБ могло быть связано с реализацией противовоспалительных эффектов сопутствующей терапии. Так, все больные СД получали метформин, противовоспалительное действие которого уже достаточно хорошо изучено [21, 22, 23]. Более того, в последнее время появилось много данных о том, что метформин можно рассматривать как антивозрастную молекулу, способную замедлить процессы старения [24, 25]. Следует учитывать также и противовоспалительные эффекты статинов [26], которые принимали все больные СД и 53% пациентов РАГ без СД. Однако для того, чтобы проверить гипотезу о влиянии приема статинов на ИУ сосудистой стенки у больных РАГ без СД, необходимы дальнейшие исследования с большей

статистической мощностью выборки для корректности выводов.

Таким образом, несмотря на большой интерес и достаточно длительную историю изучения феномена контрастного усиления сосудистой стенки [27], наше исследование впервые продемонстрировало его связь с выраженностью гемодинамических и метаболических нарушений, а также степенью системного субклинического воспаления у больных РАГ, ассоциированной с СД2.

Вероятно, наличие метаболических расстройств у больных АГ определяет более сложные механизмы повреждения структуры стенок сосудов, для которых существенное значение имеет взаимодействие гемодинамических и метаболических факторов, и необходимо дальнейшее изучение МРТ-характеристик поражения сосудов и других органов-мишеней при АГ в сочетании с СД2.

Кроме того, данное исследование открывает перспективы изучения обратимости ранних МРТ-признаков повреждения сосудистой стенки после симпатической ренальной денервации, которая является новым методом лечения РАГ и обладает комплексом антигипертензивных и плейотропных эффектов [28, 29, 30].

Ограничения исследования

Определение наличия антигипертензивных препаратов в моче не проводилось. Оценка приверженности пациентов к терапии проводилась по данным опроса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведение МРТ с контрастным усилением позволяет изучить не только особенности анатомии сосудистого дерева почек, но и получить количественные данные о состоянии стенок почечных артерий у больных РАГ, ассоциированной с СД2. Степень МРТ-признаков повреждения стенок почечных артерий зависит не только от гемодинамических и метаболических показателей, но и от выраженности биохимических маркеров субклинического воспаления. Состояние артериальной стенки по данным МРТ у больных РАГ, ассоциированной с СД2, не имеет существенных отличий от таковой у больных РАГ без СД, что может быть частично обусловлено сопоставимой активностью субклинического воспаления, оцененного по уровню СРБ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Участие авторов. Рюмина Н.И. – проведение МРТ-исследования, постпроцессинговая обработка, написание текста статьи, аналитический обзор литературы; Фальковская А.Ю. – набор материала исследования, статистическая обработка, написание текста статьи, аналитический обзор литературы; Гусакова А.М. – выполнение лабораторных тестов на поиск маркеров воспаления, метаболических факторов; Мордовин В.Ф. – концепция и дизайн исследования; Усов В.Ю. – концепция и дизайн исследования. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Irigoyen MC, De Angelis K, Dos Santos F, et al. Hypertension, blood pressure variability, and target organ lesion. *Curr Hypertens Rep.* 2016;18(4):31. doi: <https://doi.org/10.1007/s11906-016-0642-9>
2. McMaster WG, Kirabo A, Madhur MS, Harrison DG. Inflammation, immunity and hypertensive end-organ damage. *Circ Res.* 2015;116(6):1022–1033. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.303697>
3. Norlander AE, Madhur MS. Inflammatory cytokines regulate renal sodium transporters: how, where, and why? *Am J Physiol Renal Physiol.* 2017;313(2):F141–F144. doi: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00465.2016>
4. Kenney MJ, Ganta CK. Autonomic nervous system and immune system interactions. *Compr Physiol.* 2014;4(3):1177–1200. doi: <https://doi.org/10.1002/cphy.c130051>
5. Херинг Д., Наркевич К. Симпатическая нервная система и артериальная гипертензия: новые данные, дальнейшие перспективы // *Артериальная гипертензия.* — 2014. — Т. 20. — №2. — С. 66–74. [Hering D, Narkiewicz K. Sympathetic nervous system and arterial hypertension: new perspectives, new data. *Arterial'naia gipertenziia.* 2014;20(2):66–74. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.5603/RH.2013.0089>
6. Tomiyama H, Shiina K, Matsumoto-Nakano C, et al. The contribution of inflammation to the development of hypertension mediated by increased arterial stiffness. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(7). pii: e005729. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.005729>
7. Prattichizzo F, De Nigris V, La Sala L, et al. «Inflammaging» as a druggable target: a senescence-associated secretory phenotype — centered view of type 2 diabetes. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:1810327. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/1810327>
8. Кологривова И.В., Суслова Т.Е., Кошельская О.А., и др. Система матричных металлопротеиназ и секреция цитокинов при сахарном диабете 2-го типа и нарушении толерантности к углеводам, ассоциированных с артериальной гипертензией // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* — 2013. — Т. 156. — №11. — С. 578–581. [Kologrivova IV, Suslova TE, Koshel'skaja OA, et al. Sistema matriksnykh metalloproteinaz i sekretiya tsitokinov pri sakharom diabete 2-go tipa i narushenii tolerantnosti k uglevodam, assotsirovannykh s arteriальной гипертензией // *Biull Eksp Biol Med.* 2013;156(11):578–581. (In Russ.)]
9. Sønder TK, Møller JE, Løgstrup BB, et al. Vascular characteristics in patients with resistant hypertension and type-II-diabetes Mellitus. *Artery Research.* 2012;6(2):71–77. doi: <https://doi.org/10.1016/j.artres.2012.02.002>
10. Рюмшина Н.И., Мочула О.В., Усов В.Ю. Магнитно-резонансная томография с парамагнитным контрастированием в визуализации патологического неоваскулогенеза стенки аорты как предиктора повреждения миокарда у пациентов с резистентной артериальной гипертензией / XIV Всероссийский конгресс «Артериальная гипертония-2018 на перекрестке мнений»; Москва, 14–15 марта 2018 г. — М.: ИнтерМедсервис, 2018. — С. 44. [Ryumshina NI, Mochula OV, Usov VYu. Magnitno-rezonansnaya tomografiya s paramagnitnym kontrastirovaniem v vizualizatsii patologicheskogo neovaskulogeneza stenki aorty kak prediktora povrezhdeniya miokarda u patsientov s rezistentnoy arterial'noy gipertoniei. (Conference proceedigs) XIV Vserossiyskiy kongress «Arterial'naya gipertoniya 2018 na perekrestke mneniy»; Moscow, 2018 March 14–15. Moscow: InterMedserve; 2018. P. 44. (In Russ.)]
11. Рюмшина Н.И., Мочула О.В., Усов В.Ю. Патологический неоваскулогенез стенки аорты как предиктор повреждения миокарда у пациентов с артериальной гипертензией, по данным магнитно-резонансного томографического исследования с контрастным усилением / V Юбилейный международный конгресс и школа для врачей «Кардиоторакальная радиология». Москва, 23–24 марта 2018 г. — СПб.: Человек и его здоровье, 2018. — С. 85–87. [Ryumshina NI, Mochula OV, Usov VYu. Pathologic aortal wall neovangiogenesis as predictive factor for myocardial damage in patients with arterial hypertension, as from contrast-enhanced MRI data. (Conference proceedigs) V Yubileynyy mezhdunarodnyy kongress i shkola dlya vrachey «Kardiotorakal'naya radiologiya»; Moscow, 2018 March 23–24. Saint Petersburg: Chelovek i ego zdorov'e; 2018. P. 85–87. (In Russ.)]
12. Усов В.Ю., Мочула О.В., Рюмшина Н.И., и др. Патологический неоваскулогенез стенки аорты как предиктор повреждения миокарда у пациентов с артериальной гипертензией, по данным МР-томографического исследования с контрастным усилением // *Терапевт.* — 2018. — №1-2. — С. 17–27. [Usov VYu, Mochula OV, Ryumshina NI, et al. Abnormal neovasclogenesis of aortic wall as predictor of myocardial injury in patients with arterial hypertension, according to the contrast-enhanced MRI data. *Terapevt.* 2018;(1-2):17–27. (In Russ.)]
13. Maximova AS, Babokin VE, Bukhovets IL, et al. Contrast-enhanced mri of aortal atherosclerosis: syndrome types and prediction of dissection. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2015;17(S1):256. doi: <https://doi.org/10.1186/1532-429x-17-s1-p256>
14. Максимова А.С., Бобрикова Е.Э., Плотников М.П., и др. Соотношения картины магнитно-резонансной томографии каротидной атеросклеротической бляшки и цереброваскулярной реактивности при стенозирующем атеросклерозе сонных артерий // *Атеросклероз.* — 2015. — Т. 11. — №3. — С. 35–41. [Maksimova AS, Bobrikova EE, Plotnikov MP, et al. Relationship of MRI pattern of carotid atherosclerotic plaque to cerebrovascular reactivity in carotid stenosis. *Atherosclerosis.* 2015;11(3):35–41. (In Russ.)]
15. Pedersen SF, Thrys SA, Paaske WP, et al. CMR assessment of endothelial damage and angiogenesis in porcine coronary arteries using gadofosveset. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2011;13(1):10. doi: <https://doi.org/10.1186/1532-429x-13-10>
16. Weiss CR, Arai AE, Bui MN, et al. Arterial wall MRI characteristics are associated with elevated serum markers of inflammation in humans. *J Magn Reson Imaging.* 2001;14(6):698–704. doi: <https://doi.org/10.1002/jmri.10023>
17. Xu R, Yin X, Xu W, et al. Assessment of carotid plaque neovascularization by contrast-enhanced ultrasound and high sensitivity C-reactive protein test in patients with acute cerebral infarction: a comparative study. *Neuro Sci.* 2016;37(7):1107–1112. doi: <https://doi.org/10.1007/s10072-016-2557-2>
18. Tabit CE, Chung WB, Hamburg NM, Vita JA. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: Molecular mechanisms and clinical implications. *Rev Endocr Metab Disord.* 2010;11(1):61–64. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-010-9134-4>
19. Knudsen ST, Jeppesen P, Frederiksen CA, et al. Endothelial dysfunction, ambulatory pulse pressure and albuminuria are associated in Type 2 diabetic subjects. *Diabet Med.* 2007;24(8):911–915. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2007.02197.x>
20. Kerwin WS, O'Brien KD, Ferguson MS, et al. Inflammation in carotid atherosclerotic plaque: a dynamic contrast-enhanced MR-imaging study. *Radiology.* 2006;241(2):459–468. doi: <https://doi.org/10.1148/radiol.2412051336>
21. Зак К.П., Фурманова О.В. Иммунные и противовоспалительные факторы в механизме лечебного действия метформина при сахарном диабете 2-го типа (аналитический обзор с включением собственных данных) // *Международный эндокринологический журнал.* — 2018. — Т. 14. — №2. — С. 173–181. [Zak KP, Furmanova OV. Immune and anti-inflammatory factors in the mechanism of therapeutic effect of metformin in type 2 diabetes mellitus (analytical review including the results of own researchers). *Mezhdunarodnyi endokrinologicheskii zhurnal.* 2018;14(2):173–181. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.14.2.2018.130564>
22. Бирюкова Е.В., Соловьева И.В., Платонова Н.М. Возможности метформина в лечении сахарного диабета 2 типа: испытание временем // *Фарматека.* — 2018. — №4. — С. 59–65. [Biryukova EV, Solov'eva IV, Platonova NM. Possibilities of methormine in the treatment of type 2 diabetes mellitus: test of time. *Farmateka.* 2018;(4):59–65. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18565/pharmateka.2018.4.59-65>
23. Дегтярь Н.И., Герасименко Н.Д., Расин М.С. Эндотелий и системное воспаление: роль ядерных транскрипционных факторов и терапевтические возможности (обзор литературы) // *Артериальная гипертензия.* — 2016. — №4. — С. 21–25. [Degtjar NI, Gerasimenko ND, Rasin MS. Endothelium and systemic inflammation: role of nuclear transcription factors and therapeutic possibilities (literature review). *Arterial'naia gipertenziia.* 2016;(4):21–25. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.22141/2224-1485.4.48.2016.76991>

24. Valencia WM, Palacio A, Tamariz L, Florez H. Metformin and ageing: improving ageing outcomes beyond glycaemic control. *Diabetologia*. 2017;60(9):1630–1638. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4349-5>
25. Wang YW, He SJ, Feng X, et al. Metformin: a review of its potential indications. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:2421–2429. doi: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S141675>
26. Li X, Xiao H, Lin C, et al. Synergistic effects of liposomes encapsulating atorvastatin calcium and curcumin and targeting dysfunctional endothelial cells in reducing atherosclerosis. *Int J Nanomedicine*. 2019;14:649–665. doi: <https://doi.org/10.2147/IJN.S189819>
27. Lohrke J, Frenzel T, Endrikat J, et al. 25 Years of contrast-enhanced mri: developments, current challenges and future perspectives. *Adv Ther*. 2016;33(1):1–28. doi: <https://doi.org/10.1007/s12325-015-0275-4>
28. Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., и др. Дополнительные благоприятные эффекты симпатической денервации почек при лечении резистентной артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2-го типа // *Артериальная гипертензия*. — 2014. — Т. 20. — №2. — С. 107–112. [Fal'kovskaya AY, Mordovin VF, Pekarskiy SE, et al. Transcatheter renal denervation in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus has beneficial effects beyond blood pressure reduction. *Arterial'naia gipertenziia*. 2014;20(2):107–112. (In Russ.)]
29. Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Семке Г.В., и др. Использование современных медицинских технологий для диагностики и лечения больных артериальной гипертензией // *Сибирский медицинский журнал (г. Томск)*. — 2015. — Т. 30. — №2. — С. 29–35. [Mordovin VF, Pekarskiy SE, Semke GV, et al. The use of modern medical technology to diagnose and treat patients with hypertension. *Siberian Medical Journal*. 2015;30(2):29–35. (In Russ.)]
30. Рюмшина Н.И., Зюбанова И.В., Баев А.Е., и др. Магнитно-резонансная томография с парамагнитным контрастированием в оценке местного воздействия ренальной денервации на стенку почечных артерий // *Лучевая диагностика и терапия*. — 2015. — №3. — С. 83–89. [Ryumshina NI, Zyubanova IV, Baev AE, et al. Use of magnetic resonance imaging with paramagnetic contrast in evaluation of local renal denervation impact on the renal arteries walls. *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2015;(3):83–89. (In Russ.)]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Рюмшина Надежда Игоревна**, к.м.н. [Nadezhda I. Ryumshina, MD, PhD]; адрес: 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111а [111a, Kievskaya st., 634012 Tomsk, Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6158-026X>; eLibrary SPIN: 6555-8937; e-mail: n.rumshina@list.ru

Фальковская Алла Юрьевна, к.м.н. [Alla Y. Falkovskaya, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5638-3034>; eLibrary SPIN: 1418-2726; e-mail: alla@cardio-tomsk.ru

Гусакова Анна Михайловна, к.ф.н. [Anna M. Gusakova, MD, PhD in Pharmaceutical Sciences];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3147-3025>; eLibrary SPIN: 6513-2800; e-mail: anna@cardio-tomsk.ru

Мордовин Виктор Федорович, д.м.н., профессор [Victor F. Mordovin, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2238-4573>; eLibrary SPIN: 4948-0425; e-mail: mordovin@cardio-tomsk.ru

Усов Владимир Юрьевич, д.м.н., профессор [Vladimir Y. Usov, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7978-5514>; eLibrary SPIN: 1299-2074; e-mail: ussov1962@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Рюмшина Н.И., Фальковская А.Ю., Гусакова А.М., Мордовин В.Ф., Усов В.Ю. Особенности МРТ визуализации изменений сосудистой стенки при резистентной артериальной гипертензии в сочетании с сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №1. — С. 29-36. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10169>

TO CITE THIS ARTICLE:

Ryumshina NI, Falkovskaya AY, Gusakova AM, Mordovin VF, Usov VY. MRI of the arterial wall in resistant hypertension associated with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(1):29-36. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10169>

ПЕРИОПЕРАЦИОННЫЙ КОНТРОЛЬ ГЛИКЕМИИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ОПЕРАЦИИ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПИЛОТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

© Е.З. Голухова, Н.И. Булаева, Л.С. Лифанова*, Я.В. Пуговкина

Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Согласно данным многочисленных исследований, периоперационная гипергликемия служит фактором риска развития различных осложнений, включая летальный исход, как у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2), так и у пациентов без диабета. В настоящее время весьма актуальным представляется поиск наиболее эффективного и безопасного метода контроля и коррекции периоперационной гипергликемии.

ЦЕЛЬ. Повышение эффективности периоперационного контроля гликемии у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и СД2 при использовании системы непрерывного мониторингирования глюкозы (НМГ) и инфузии инсулина для снижения риска послеоперационных осложнений.

МЕТОДЫ. В проспективное исследование включены 97 больных стабильной ИБС и многососудистым поражением коронарного русла, которым была выполнена операция коронарного шунтирования (КШ). Всем больным проводился контроль гликемии в периоперационном периоде (72 ч) с помощью системы НМГ. Основная группа из 48 больных ИБС и СД2 была разделена на две подгруппы: в первой инфузия инсулина осуществлялась через систему помпы MiniMed Paradigm Veo 554/754 с учетом данных НМГ; во второй проводилось болюсное внутривенное введение инсулина по стандартному внутрибольничному протоколу в раннем послеоперационном периоде без учета данных НМГ. У всех больных проанализирован уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) перед операцией, через 1 ч, 12 ч и на 7-е сутки после операции. Конечными точками выбраны летальные исходы и осложнения в раннем послеоперационном периоде (до 7 сут): посткардиотомный синдром (ПКС), пневмония, медиастинит, сепсис, острая почечная недостаточность, острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), нарушение ритма сердца, а также длительность пребывания в отделении реанимации и общая продолжительность госпитализации.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Выявлена стойкая гипергликемия (выше 10 ммоль/л) согласно данным НМГ в обеих группах пациентов (с СД2 и без диабета), которая сохранялась в течение 48 ч после операции, причем у больных СД2 уровень глюкозы был достоверно выше ($p < 0,05$). В подгруппе больных СД2 с помповой подачей инсулина с учетом данных НМГ в большинстве случаев (67%) отмечалось достижение целевого значения глюкозы (8,3 до 10,0 ммоль/л) в раннем послеоперационном периоде в течение 72 ч. У пациентов, которым осуществлялись внутривенные инъекции инсулина без учета данных НМГ, целевые значения были достигнуты лишь в 37% случаев. Не зарегистрировано ни одного эпизода гипогликемии в обеих подгруппах. При помповой подаче инсулина отмечалось снижение уровня вч-СРБ ($p < 0,05$) и частоты возникновения ПКС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Мы показали эффективность и безопасность использования системы НМГ и инфузии инсулина у больных ИБС и СД2 при КШ в отношении контроля гипергликемии и снижения частоты развития ПКС.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ишемическая болезнь сердца; сахарный диабет 2 типа; помповая инсулинотерапия; посткардиотомный синдром; коронарное шунтирование

PERIOPERATIVE GLYCEMIC CONTROL IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE AND DIABETES MELLITUS TYPE 2 UNDERGOING CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING: RESULTS OF PILOT STUDY

© Elena Z. Golukhova, Naida I. Bulaeva, Liubov S. Lifanova*, Yaroslava V. Pugovkina

A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia

BACKGROUND: According to different studies, diabetes mellitus type 2 (DM2) is associated with higher mortality after undergoing coronary artery bypass grafting (CABG). Perioperative hyperglycaemia, even in non-DM2 patients, is associated with adverse outcomes after CABG. Thus, successful perioperative blood glucose control (BGC) is mandatory to reduce the risk of death and postoperative complications. Nowadays, the most effective method for BGC in the operating room is still unknown.

AIMS: To assess the continuous glucose monitoring (CGM) efficacy in association with insulin pump therapy in patients with coronary artery disease (CAD) and DM2 undergoing CABG in intra- and early postoperative periods.



METHODS: The study involved 97 patients undergoing isolated CABG. Patients were divided into two groups: 48 patients with DM2 and 49 patients without DM2. In both groups of patients, we used CGM in intra- and early postoperative periods (72 hours). In some patients with DM2, CGM was associated with insulin pump therapy (MiniMed Paradigm Veo 554/754) to successfully control postoperative glucose level. Besides commonly used tests (such as HbA_{1c} and lipid profile), we analysed high sensitive C-reactive protein (hs-CRP) levels before surgery, and then at 1 hour, 12 hours and 7 days after CABG in order to estimate their prognostic value.

RESULTS: During the 48 hours after CABG, there was a trend towards having higher glucose levels in both groups of patients with and without DM2 according to CGM. In patients with DM2, the glucose level was significantly increased ($p < 0,05$). Insulin pump therapy resulted in glycemic control improvement in early follow-up (72 hours). Moreover, there were no hypoglycaemic episodes in patients on insulin pump therapy and also in patients prescribed bolus insulin therapy. We revealed the trend towards lower rate of postpericardiotomy syndrome (PCTS) in patients on insulin pump therapy compared to patients prescribed bolus insulin therapy in the early postoperative period ($p = 0,1$). Hs-CRP level was lower in patients with DM2 who were on insulin pump therapy compared to patients prescribed bolus insulin therapy in the early postoperative period ($p < 0,05$). This most likely confirms that insulin pump therapy decreases systemic inflammatory response.

CONCLUSIONS: Thus, we demonstrated the CGM feasibility, safety and efficacy in association with insulin pump therapy in patients with DM2 undergoing CABG.

KEYWORDS: coronary artery disease; diabetes mellitus type 2; insulin infusion system; postpericardiotomy syndrome; coronary bypass

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) по-прежнему занимает лидирующую позицию в структуре причин смертности трудоспособного населения во всем мире. Однако, по данным Федеральной службы государственной статистики Российской Федерации, показатель смертности от сердечно-сосудистых заболеваний снизился с 2003 г. и за период январь-сентябрь 2018 г. составил 585 случаев на 100 тысяч населения, что на 30% ниже, чем за тот же период наблюдения в 2008 г. По мнению экспертов, подобная позитивная тенденция главным образом связана с увеличением охвата граждан диспансеризацией, повышением эффективности мер по ограничению потребления алкоголя и табака, а также доступностью медицинской помощи, в том числе высокотехнологичной. Как известно, сахарный диабет 2 типа (СД2) способствует прогрессированию коронарного атеросклероза и считается одним из основных сердечно-сосудистых факторов риска. В Российской Федерации общая численность пациентов с СД2 на начало 2018 г. составила 4,15 млн (3% населения РФ), что практически в два раза превосходит показатель 2007 г. [1]. Увеличение продолжительности жизни, урбанизация, малоподвижный образ жизни и изменение пищевого поведения играют определяющую роль в формировании подобного эпидемиологического тренда. У 70% пациентов с СД2 в течение первых 5 лет заболевания (в зависимости от качества компенсации) выявляют многососудистое поражение коронарного русла [2]. В основе патогенеза развития СД2 лежат многочисленные сложные нарушения углеводного и липидного обменов, которые способствуют возникновению хронической гипергликемии и реализации механизмов глюкозо- и липотоксичности, запуская целый каскад неблагоприятных реакций, приводящих к прогрессированию эндотелиальной дисфункции [3–5].

Стоит отметить, что сегодня около 50% пациентов, которым была проведена операция коронарного шунтирования (КШ), страдают СД2 [6]. Однако гипергликемия в послеоперационном периоде развивается и у больных без СД2 как стрессовая реакция организма на оперативное вмешательство. Безусловно, интенсивная инсулинотерапия у пациентов, подвергающихся оперативным

вмешательствам, в том числе кардиохирургическим, служит наиболее эффективной стратегией достижения и поддержания нормогликемии. При этом строгий гликемический контроль с узким целевым диапазоном повышает риск развития гипогликемических состояний и увеличивает смертность в этой группе больных. Необходимо отметить, что на фоне соблюдения привычных алгоритмов контроля гликемии один раз в 1–3 ч в периоперационном периоде гипогликемии могут оставаться нераспознанными и приводить к неадекватным действиям по коррекции терапии. Ввиду пристального внимания к аспектам безопасности стратегий гликемического контроля использование систем непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ) становится все более распространенным методом и важной составляющей интра- и послеоперационного ведения пациентов как с СД2, так и без данного заболевания [7]. Также благодаря многообразию современных технологий можно не только регистрировать уровень глюкозы, но и с помощью специальных систем подачи инсулина поддерживать ее уровень в диапазоне допустимых значений без риска развития гипогликемии.

ЦЕЛЬ

Оценка эффективности периоперационного контроля гликемии у больных ИБС и СД2 при использовании системы НМГ и инфузии инсулина для снижения риска послеоперационных осложнений.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

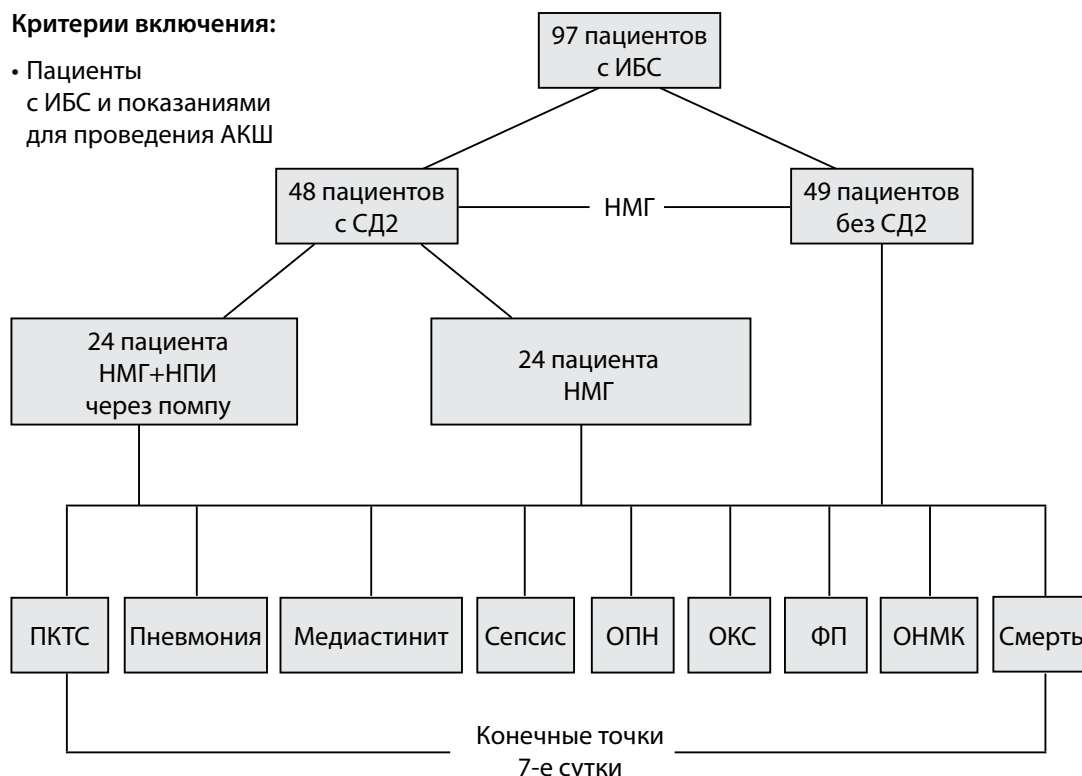
Проведено интервенционное неослепленное одноцентровое проспективное контролируемое нерандомизированное исследование с участием больных ИБС (рис. 1).

Критерии соответствия

В исследование включены больные стабильной ИБС с многососудистым поражением коронарного русла

Критерии включения:

- Пациенты с ИБС и показаниями для проведения АКШ

**Критерии исключения:**

- СД 1 типа (СД1)
- Активный гепатит любой этиологии
- ОНМК в течение последнего месяца
- Психические расстройства
- Тяжелые инфекционные заболевания
- Злокачественные новообразования, лейкоз
- Аллергические реакции на йодсодержащие контрастные препараты
- Кровотечения из ЖКТ в течение последнего месяца

Рис. 1. Дизайн исследования.

Примечания*: СД2 – сахарный диабет 2 типа; ИБС – ишемическая болезнь сердца; АКШ – аортокоронарное шунтирование; НМГ – непрерывный мониторинг глюкозы; НПИ – непрерывная подача инсулина; ПКТС – посткардиотомный синдром; ОПН – острая почечная недостаточность; ОКС – острый коронарный синдром; ФП – фибрилляция предсердий; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

в возрасте от 41 до 77 лет, которым показано выполнение операции КШ согласно национальным и международным рекомендациям.

Критерии исключения: СД 1 типа, активный гепатит любой этиологии, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в течение месяца до момента включения, психические расстройства, тяжелые инфекционные заболевания, злокачественные новообразования, лейкоз, аллергические реакции на йодсодержащие контрастные препараты, кровотечения из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в течение последнего месяца.

Условия проведения

Исследование проводилось на базе одного центра – ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России Москва

Продолжительность исследования

Исследование проводилось в период с 2016 по 2018 гг. Анализ данных проведен в 2019 г.

Описание медицинского вмешательства

Всем больным до и после операции проводился комплекс неинвазивных исследований, включающий стандартную электрокардиографию (ЭКГ), холтеровское ЭКГ-мониторирование, трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ), а также лабораторные методы обследования: общий и биохимический анализы крови, основные показатели свертывающей системы крови. До операции всем пациентам выполнялось ультразвуковое дуплексное сканирование экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей,

а также селективная коронарография. В рамках предоперационной подготовки у пациентов с СД2 проводился контроль гликемического профиля и уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). Достижение целевых значений HbA_{1c} было необходимым условием для выполнения КШ. Также в случае приема больным пероральных антигипергликемических препаратов (АГП) за 48 ч до оперативного вмешательства производилась отмена бигуанидов, а за 24 ч – препаратов сульфонилмочевины, после чего осуществлялся переход на инсулинотерапию в базисно-болюсном режиме под контролем эндокринолога. Операции КШ были выполнены на работающем сердце при подключении параллельного искусственного кровообращения (ИК) в условиях нормотермии и по методике OPCAB (off-pump coronary artery bypass) без использования ИК. У всех пациентов осуществлялся забор венозной крови до операции, через 1 ч, 12 ч и на 7-е сутки после операции для оценки уровня высокочувствительного С-реактивного белка (вЧ-СРБ).

Всем больным проводился контроль гликемии в интра- и раннем послеоперационном периодах (в течение 72 ч) с помощью системы НМГ, интегрированной в инсулиновую помпу MiniMed Paradigm Veo 554/754. Сенсор (Medtronic Enlite), введенный подкожно за несколько часов до оперативного вмешательства в область трапециевидной мышцы спины слева от VII шейного позвонка, регистрировал значения гликемии в интерстициальной жидкости каждые 5 минут с последующей передачей данных через трансмиттер непосредственно на помпу. Основная группа пациентов была разделена на две подгруппы: в первой коррекция гликемии осуществлялась в непрерывном режиме с использованием короткого

инсулина через систему подачи инсулиновой помпы с учетом данных НМГ, получаемых в режиме реального времени (инфузия инсулина осуществлялась с момента поступления больного в отделение реанимации); во второй применялось внутривенное болюсное введение короткого инсулина с учетом уровней глюкозы в образцах венозной крови, получаемой по традиционному внутрибольничному протоколу 1 раз в 3 ч. Во второй подгруппе данные НМГ при введении инсулина во внимание не принимались; использовались для изучения особенностей дисгликемии. В группе контроля тактика ведения была аналогична второй подгруппе

Основной исход исследования

Конечными точками исследования выбраны летальные исходы и осложнения, развивающиеся в раннем послеоперационном периоде (до 7 сут): посткардиотомный синдром (ПКТС), пневмония, медиастинит, сепсис, острая почечная недостаточность (ОПН), острый коронарный синдром (ОКС), ОНМК, фибрилляция предсердий; а также длительность пребывания в отделении реанимации и общая продолжительность госпитализации.

Анализ в подгруппах

Исследуемые больные стабильной ИБС были разделены на две группы: группа пациентов с СД2 и группа контроля.

- В основную группу включены больные с верифицированным диагнозом СД2 согласно диагностическим критериям СД и других нарушений гликемии (ВОЗ, 1999–2013), которым была выполнена операция КШ.
- В контрольную группу включены пациенты без СД2, которым также была проведена операция КШ.

Дополнительно группу больных СД2 разделили на две подгруппы независимо от каких-либо факторов.

- В первой подгруппе коррекция гликемии осуществлялась с использованием системы подачи инсулина с помощью помпы с учетом данных НМГ.
- Во второй подгруппе применялось внутривенное болюсное введение инсулина короткого действия с учетом уровней глюкозы в образцах венозной крови, получаемой по традиционному внутрибольничному протоколу 1 раз в 3 ч; данные НМГ во внимание не принимались.

Методы регистрации исходов

В интра- и раннем послеоперационном периодах уровень глюкозы определялся двумя способами согласно дизайну исследования.

1. Глюкозооксидантный электрохимический метод на биохимическом анализаторе Synchron – CX7, исследовалась сыворотка венозной крови каждые 3 ч.
2. НМГ с помощью системы, интегрированной в инсулиновую помпу MiniMed Paradigm Veo 554/754, в течение 72 ч в режиме реального времени.

Калибровка системы НМГ осуществлялась при регулярном (каждые 8 ч) использовании портативного прибора OneTouchUltra.

Лабораторное исследование маркера системного воспаления – вЧ-СРБ производилось при взятии образцов периферической венозной крови. Пробы центри-

фугировались при комнатной температуре на скорости 3000 оборотов в течение 10 минут. В дальнейшем полученная сыворотка или плазма отделялась и замораживалась при температуре -40°C . Образцы размораживались непосредственно перед проведением анализа. Анализ вЧ-СРБ проводился высокочувствительным методом кинетической турбидиметрии – набор Beckmann culture.

Запись ЭКГ покоя проводилась по стандартной методике на 12-канальном электрокардиографе MWZ BIOSSET 8000 (Германия) со скоростью лентопротяжного механизма 25 мм/с. При регистрации ЭКГ использовались 12 стандартных отведений.

Ультразвуковое исследование проводилось на аппарате PhilipsiE-33 (Philips Medical Systems, Bothell, WA) трансторакальным датчиком S5-1 (2-4MHz).

Этическая экспертиза

Согласно протоколу №2 заседания локального этического комитета ФГБУ «НЦССХ им. А.Н. Бакулева» от 21 марта 2016 г., исследование не нуждалось в проведении этической экспертизы. При поступлении в НЦССХ им. А.Н. Бакулева все пациенты в обязательном порядке подписывают документы правового характера – согласие на госпитализацию, инвазивную диагностическую процедуру, хирургическое вмешательство (все документы хранятся в архиве Центра).

Статистический анализ

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы SPSS Statistics 21. Для количественных параметров были вычислены медианы, первый (Q1) и третий (Q3) квартили, для качественных данных рассчитаны частоты. Для анализа статистической значимости параметров использовался точный критерий Фишера и U-критерий Манна–Уитни. Обнаруженные отличия групп считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование включены 97 пациентов со стабильной ИБС и многососудистым поражением коронарного русла (73 мужчины и 24 женщины) в возрасте от 41 до 77 лет ($62,3 \pm 6$), которым было показано выполнение операции КШ. В основную группу входили 48 больных ИБС и СД2, которым была выполнена операция КШ. Контрольную группу составили 49 пациентов с ИБС без СД2, которым также была проведена операция КШ. Обе группы были сопоставимы по основным демографическим и антропометрическим параметрам, характеру сопутствующей патологии, условиям выполнения операции КШ (табл. 1).

Основные результаты исследования

По предварительным результатам исследования мы выявили стойкую гипергликемию (выше 10 ммоль/л) согласно данным НМГ в обеих группах пациентов (с СД2 и без СД2), которая сохранялась в течение 48 ч после операции, причем у больных СД2 уровень глюкозы был значимо выше ($p < 0,05$) (рис. 2).

Таблица 1. Базовые клинко-инструментальные характеристики пациентов с ишемической болезнью сердца

Параметр	Основная группа (ИБС и СД2+) n=48	Контрольная группа (ИБС и СД2-) n=49	p
Возраст, лет	63,5 [60; 68]	62 [58,5; 64,5]	ns
Пациенты мужского пола, n	32	41	ns
ИМТ, кг/м ²	30,45 [28,4; 32,9]	28,7 [26,8; 31,7]	ns
Длительность ИБС, лет	4 [2; 11]	3,0 [1,0; 7,5]	ns
Постинфарктный кардиосклероз, %	64,6	53,1	ns
Артериальная гипертензия, %	93,8	81,6	ns
Острое нарушение мозгового кровообращения, %	10,4	2	ns
Хроническая ишемия нижних конечностей, %	6,3	6,1	ns
Фибрилляция предсердий, %	8,3	6,1	ns
Креатинин, мкмоль/л	81,9 [74,8; 101,1]	84,2 [77,0; 103,0]	ns
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	75,0 [62,8; 89,5]	87,0 [73,5; 93,5]	0,036
вч-СРБ, мг/л * >3 мг/л – высокий риск ССЗ	4,4 [0,08; 9,2]	4,2 [0,375; 6]	ns
Общий холестерин, ммоль/л	4,33 [3,69; 4,98]	4,5 [3,84; 5,27]	ns
Триглицериды, ммоль/л	1,79 [1,08; 2,31]	1,29 [0,91; 1,98]	ns
ЛПНП, ммоль/л	2,36 [1,79; 2,88]	2,7 [1,96; 3,21]	ns
ЛПВП, ммоль/л	1,06 [0,96; 1,12]	1,21 [1,0; 1,5]	ns
Глюкоза в плазме венозной крови, ммоль/л	7,09 [5,5; 8,7]	5,3 [4,8; 6,2]	0,002
Гликированный гемоглобин, %	6,7 [6,1; 7,65]	5,4 [5,15; 5,8]	0,0001
ФВ ЛЖ, %	60 [53,5; 64,0]	61 [56,85; 64,5]	ns
КДО, мл	129 [108; 160]	130 [116; 150,5]	ns
МЖП, мм	13 [12; 14]	13 [12; 14]	ns
ИК (%)	38,5	43,4	ns

Примечания*: СД2 – сахарный диабет 2 типа; ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; КДО – конечный диастолический объем; МЖП – межжелудочковая перегородка; ИК – искусственное кровообращение.

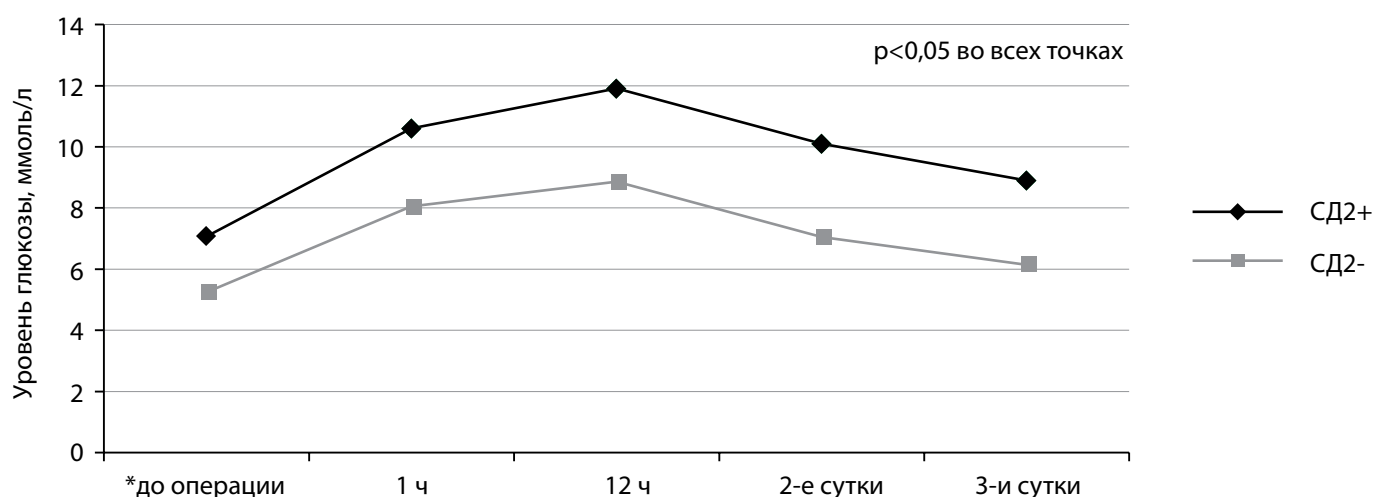


Рис. 2. Динамика уровня гликемии у больных сахарным диабетом 2 типа и без него в периоперационном периоде согласно данным непрерывного мониторингирования глюкозы.

Примечания*: уровень глюкозы (Ме [Q25; Q75]) в группе больных сахарным диабетом 2 типа (СД2+) до операции – 7,08 [5,5; 8,6]; через 1 ч после операции – 10,6 [7,93; 13,2]; через 12 ч после операции – 11,9 [9,2; 14,55]; на 2-е сутки – 10,1 [7,93; 13,85]; на 3-и сутки – 8,9 [6,65; 10,15] ммоль/л. Уровень глюкозы составил в группе пациентов без диабета (СД2-) до операции – 5,25 [4,9; 6,4]; через 1 ч после операции – 8,05 [7,2; 9,35]; через 12 ч после операции – 8,85 [7,0; 11,05]; на 2-е сутки – 7,05 [6,03; 8,25]; на 3-и сутки – 6,15 [5,43; 7,48] ммоль/л. Статистически значимое различие между группами ($p < 0,05$) при расчете U-критерия Манна–Уитни достигнуто во всех точках.

В подгруппе больных СД2 при инфузии инсулина через систему помпы MiniMed Paradigm Veo 554/754 с учетом данных НМГ в большинстве случаев (67%) отмечалось достижение целевого значения глюкозы (от 8,3 до 10,0 ммоль/л) в раннем послеоперационном периоде (в течение 72 ч). Напротив, у пациентов, которым осуществлялись внутривенные инъекции инсулина по стандартному внутрибольничному протоколу без учета данных НМГ, целевые значения глюкозы были достигнуты лишь в 37% случаев. Стоит отметить, что нами не было зарегистрировано ни одного эпизода гипогликемии (уровень глюкозы менее 3,9 ммоль/л) у больных СД2 в обеих подгруппах (рис. 3).

В подгруппе больных, которым проводилось непрерывное введение инсулина через систему помпы MiniMed Paradigm Veo 554/754, отмечалось снижение уровня вч-СРБ ($p < 0,05$) по сравнению с пациентами, которым осуществлялись внутривенные инъекции инсулина в раннем послеоперационном периоде, причем на 7-е сутки после операции концентрации вч-СРБ были сопоставимы в обеих подгруппах пациентов с СД2 (рис. 4).

Мы не выявили значимых отличий в отношении частоты развития таких осложнений, как ОКС, ОНМК, инфекционно-воспалительные заболевания (пневмония, медиастинит, сепсис), ОПН в обеих подгруппах боль-

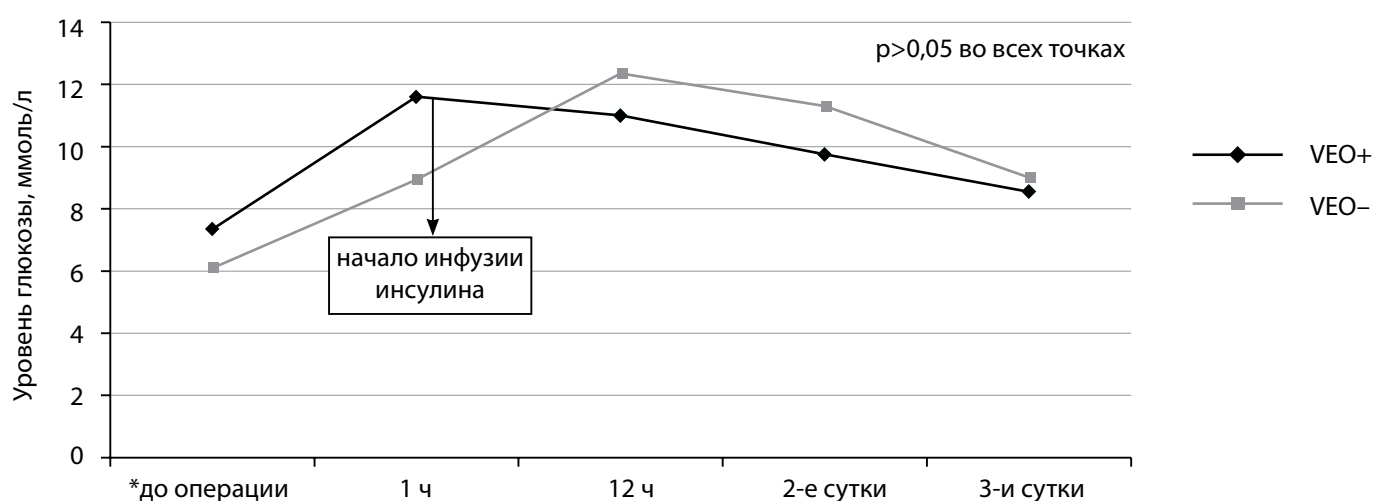


Рис. 3. Динамика уровня гликемии у больных сахарным диабетом 2 типа при непрерывном введении инсулина через систему подачи помпы MiniMed Paradigm Veo 554/754 и при его внутривенном болюсном введении в периоперационном периоде согласно данным непрерывного мониторингирования глюкозы.

Примечания*: уровень глюкозы (Me [Q25; Q75]) в подгруппе больных, которым осуществлялась непрерывная инфузия инсулина с помощью помпы (VEO+), до операции – 7,35 [5,63; 9,15]; через 1 ч после операции – 11,6 [9,78; 15,1]; через 12 ч после операции – 11,0 [9,2; 14,2]; на 2-е сутки – 9,75 [7,73; 11,4]; на 3-и сутки – 8,55 [6,28; 9,89] ммоль/л. Уровень глюкозы в подгруппе больных, которым осуществлялись внутривенные болюсные инъекции инсулина (VEO–), до операции – 6,25 [4,9; 6,4]; через 1 ч после операции – 8,94 [7,34; 11,1]; через 12 ч после операции – 12,35 [8,73; 15,85]; на 2-е сутки – 11,3 [8,24; 14,15]; на 3-и сутки – 9,0 [7,45; 10,85] ммоль/л. Статистически значимое различие между группами при расчете U-критерия Манна–Уитни не достигнуто во всех точках.

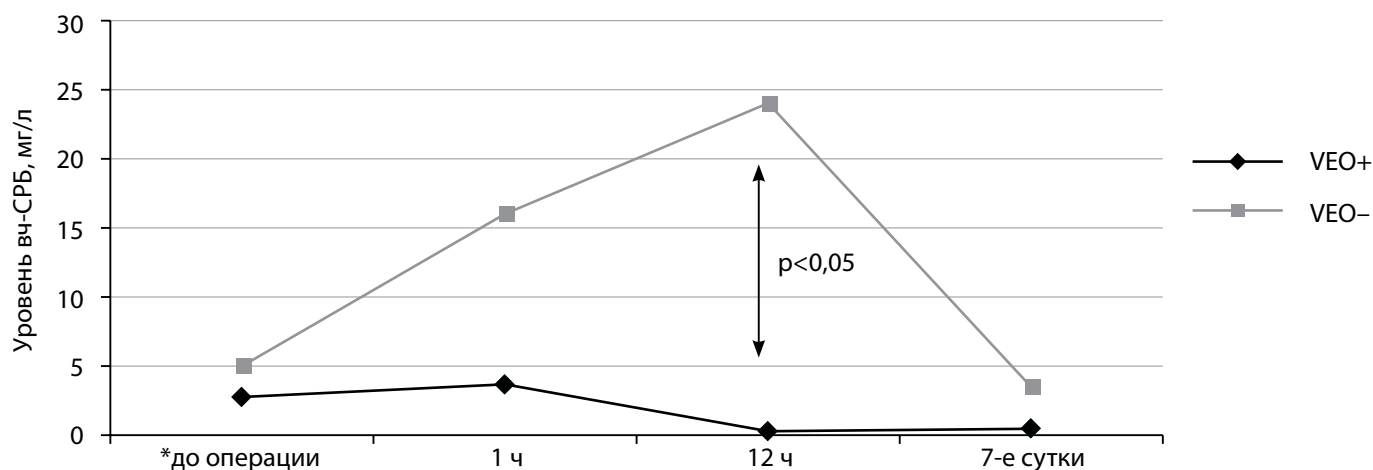


Рис. 4. Динамика уровня высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) у больных сахарным диабетом 2 типа при непрерывном введении инсулина через систему подачи помпы MiniMed Paradigm Veo 554/754 и при его внутривенном болюсном введении в периоперационном периоде.

Примечания*: уровень вч-СРБ (Me [Q25; Q75]) в подгруппе больных, которым осуществлялась непрерывная инфузия инсулина с помощью помпы (VEO+), до операции – 2,77 [0,19; 4,4]; через 1 ч после операции – 3,67 [1,2; 5,1]; через 12 ч после операции – 0,3 [0,1; 0,7]; на 7-е сутки – 0,5 [0,3; 1,4] мг/л. Уровень вч-СРБ в подгруппе больных, которым осуществлялись внутривенные болюсные инъекции инсулина (VEO–), до операции – 5 [0,9; 6,1]; через 1 ч после операции – 16,0 [5,7; 19,1]; через 12 ч после операции – 24,0 [7,2; 28]; на 7-е сутки – 3,5 [0,4; 3,9] мг/л. Стрелкой указана точка, в которой достигнуто статистически значимое различие между группами ($p < 0,05$) при расчете U-критерия Манна–Уитни.

ных СД2 в раннем послеоперационном периоде. Нами не было зарегистрировано ни одного летального случая среди пациентов с СД2, а также достоверной разницы в длительности пребывания в отделении реанимации и общей продолжительности госпитализации среди больных СД2 обеих подгрупп (1 – пациенты, которым осуществлялась подача инсулина в помповом режиме с учетом данных НМГ; 2 – болюсное введение инсулина согласно внутрибольничному протоколу). Однако наблюдалось снижение частоты возникновения ПКТС в раннем послеоперационном периоде у больных с непрерывным введением инсулина через систему помпы MiniMedParadigmVeo 554/754 по сравнению с пациентами, которым проводились внутривенные инъекции инсулина. В отношении же частоты развития фибрилляции предсердий (ФП) зафиксирован противоположный тренд: увеличение случаев возникновения ФП в раннем послеоперационном периоде у больных с непрерывным введением инсулина через систему подачи помпы MiniMedParadigmVeo 554/754 по сравнению с пациентами, которым проводились внутривенные инъекции инсулина (рис. 5).

Нежелательные явления

Нежелательных явлений в ходе проведения исследования не возникло.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Согласно данным представленного пилотного исследования, использование системы НМГ в сочетании с подачей инсулина через помпу повышает эффективность контроля гликемии в периоперационном периоде и способствует снижению частоты развития ПКТС. Однако нам не удалось продемонстрировать преимущество применения данного подхода в уменьшении риска возникновения других, наиболее грозных, послеоперационных осложнений, прежде всего, инфекционно-воспалительных заболеваний.

Обсуждение основного результата исследования

Гликемия в интра- и раннем послеоперационном периодах: основные тенденции

Согласно данным нашего исследования, у всех больных независимо от наличия СД2 отмечалась стойкая гипергликемия (выше 10 ммоль/л) в течение 48 ч после операции согласно данным НМГ. Стоит отметить, что максимальное значение уровня глюкозы было зарегистрировано в первые 12 ч после операции, что, вероятнее всего, свидетельствует о развитии стрессовой гипергликемии как защитной реакции организма на оперативное вмешательство. Известно, что уровень гликемии коррелирует со степенью выраженности стрессовой реакции организма, и при высокой концентрации глюкозы в крови больного в периоперационном периоде чаще наблюдаются неблагоприятные исходы. В настоящее время поиск оптимального допустимого значения гипергликемии и метода ее эффективной коррекции в периоперационном периоде служит предметом многочисленных исследований во всем мире [8, 9].

Контроль гликемии: какой из подходов наиболее эффективен?

Как описано выше, в качестве альтернативного подхода к контролю гликемии в раннем послеоперационном периоде мы использовали систему помпы MiniMed Paradigm Veo 554/754 и сравнивали полученные данные с результатами применения стандартного внутрибольничного протокола. Прежде всего, на основании анализа ряда исследований мы выбрали целевое значение уровня глюкозы в диапазоне от 8,3 до 10,0 ммоль/л в раннем послеоперационном периоде (согласно рекомендациям Европейской ассоциации торакальных хирургов по периоперационному ведению больных при кардиохирургических вмешательствах). Согласно полученным данным, достижение вышеуказанного целевого значения глюкозы в раннем послеоперационном периоде (в течение 72 ч) при инфузии инсулина через систему помпы MiniMed Paradigm Veo 554/754 с учетом данных НМГ отмечалось в большем числе случаев, чем при использовании стандартного внутрибольничного протокола. На наш взгляд,

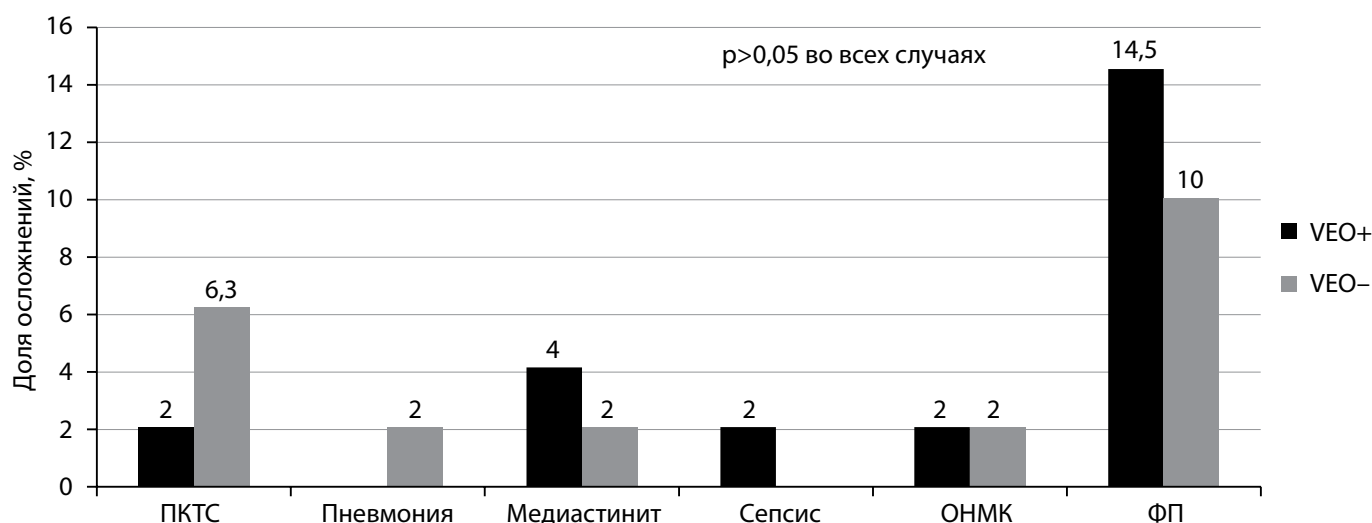


Рис. 5. Доля осложнений в раннем послеоперационном периоде среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа в зависимости от использования помпового контроля гликемии.

Примечания*: ПКТС – посткардиотомный синдром; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ФП – фибрилляция предсердий; VEO+ – использование инсулиновой помпы. Статистически значимое различие между группами при расчете точного критерия Фишера не достигнуто во всех случаях.

благоприятное прогностическое значение имеет тот факт, что при инфузии инсулина через систему помпы MiniMed Paradigm Veo 554/754 с учетом данных НМГ наблюдалось постепенное, без резких колебаний, снижение уровня глюкозы по сравнению с болюсным введением инсулина. Особенно важно подчеркнуть, что нами не было зафиксировано ни одного эпизода гипогликемии (уровень глюкозы менее 3,9 ммоль/л) в обеих подгруппах больных СД2, что доказывает безопасность инфузии инсулина как в помповом режиме с учетом данных НМГ, так и болюсного введения инсулина согласно внутрибольничному протоколу контроля гликемии.

Ранние послеоперационные осложнения: есть ли преимущества у одного из методов коррекции гипергликемии?

Как известно, один из механизмов действия инсулина в предотвращении неблагоприятных эффектов гипергликемии заключается в уменьшении провоспалительного ответа путем ингибирования ряда провоспалительных факторов. Таким образом, весьма интересным представляется анализ концентрации вЧ-СРБ как отражение системной воспалительной реакции при использовании одного из вышеописанных методов коррекции гипергликемии. Так, согласно полученным нами данным, у больных СД2 при непрерывном введении инсулина через систему подачи помпы MiniMed Paradigm Veo 554/754 в раннем послеоперационном периоде отмечалось значимое снижение уровня вЧ-СРБ по сравнению с пациентами, которым проводились внутривенные инъекции инсулина. Учитывая данные результаты, можно сделать предположение о вероятном преимуществе непрерывной подачи инсулина в уменьшении реакции системного воспаления, что, на наш взгляд, косвенно обосновывает снижение частоты развития ПКТС в раннем послеоперационном периоде в подгруппе больных СД2 с подачей инсулина в помповом режиме. Что же касается «больших» послеоперационных осложнений, таких как летальный исход, ОКС, ОНМК, инфекционно-воспалительные заболевания (пневмония, медиастинит, сепсис), ОПН, значимой разницы по частоте встречаемости в обеих подгруппах больных СД2 не выявлено. Безусловно, развитие тех или иных осложнений в послеоперационном периоде у больных СД2 обусловлено многочисленными факторами, но одним из определяющих служит качество контроля гликемии. Так, по данным Lorusso R. и соавт., при СД2 в более ранние сроки наблюдается ухудшение проходимости шунтов и более быстрое прогрессирование атеросклероза в нативных коронарных артериях, что во многом связано с плохим контролем гликемии [10]. Согласно последним рекомендациям Европейской ассоциации торакальных хирургов по периоперационному ведению больных при кардиохирургических вмешательствах, в том числе при выполнении КШ, не существует единого общепризнанного подхода в периоперационном контроле гликемии, а данные крупных рандомизированных исследований весьма противоречивы. Таким образом, перед нами стояла первостепенная задача выбора целевых значений уровня глюкозы, при достижении которых, с одной стороны, наблюдалась бы низкая частота развития послеоперационных осложнений, а с другой, безопасность в отношении гипогликемических состояний. Так, по результатам исследования GLUCO-CABG не было

выявлено значимого снижения частоты развития осложнений после проведения операции КШ при достижении целевого значения уровня глюкозы в диапазоне от 5,5 до 7,8 ммоль/л по сравнению с более мягким контролем гликемии (7,8–10,0 ммоль/л) в периоперационном периоде. В исследовании NICE-SUGAR продемонстрировано значительное увеличение смертности от всех причин в раннем послеоперационном периоде при жестком периоперационном контроле гликемии (уровень глюкозы 4,5–6,0 ммоль/л) по сравнению с более мягким подходом (уровень глюкозы 10,0 ммоль/л и менее) [11]. Несмотря на то что сопоставление мягкого и жесткого контроля гликемии не было целью нашего исследования, проанализировав предварительные результаты, мы пришли к выводу, что при более мягком контроле гликемии (8,3–10,0 ммоль/л) не отмечалось высокой частоты развития таких послеоперационных осложнений, как острый инфаркт миокарда, ОНМК, ОПН, инфекционно-воспалительные заболевания, и не было ни одного летального случая. Причем, как упоминалось выше, при использовании системы непрерывной инфузии инсулина целевые значения глюкозы были достигнуты в большинстве случаев.

Ограничения исследования

Вероятно, ввиду небольшого количества анализируемых послеоперационных осложнений различия между группами по госпитальным исходам не достигли статистической значимости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предварительные результаты нашего исследования свидетельствуют о важности контроля гликемии в периоперационном периоде у всех больных вне зависимости от наличия СД2. Использование современных технологий позволяет повысить эффективность контроля и коррекции гипергликемии с достижением целевых значений уровня глюкозы в раннем послеоперационном периоде, а также снизить риск развития послеоперационных осложнений, в частности, ПКТС – наиболее часто встречающегося осложнения после проведения операции КШ. Для более ясного понимания механизмов метаболических нарушений в периоперационном периоде у больных ИБС и СД2, способов их коррекции, а также анализа отдаленных результатов планируется продолжить настоящее исследование.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование проводится при финансовом обеспечении ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева».

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

Участие авторов. Е.З. Голухова – концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, написание текста; Н.И. Булаева – концепция и дизайн исследования; Л.С. Лифанова – сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста; Я.В. Пуговкина – анализ полученных данных, написание текста. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета // *Сахарный диабет*. – 2018. – Т. 21. – №3. – С. 144–159. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of glucose lowering therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(3):144–159. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.14341/DM9686>
2. Голухова Е.З., Чеботарева Г.Е., Завалихина Т.В., Магомедова Н.М. Коронарные интервенции у больных с сахарным диабетом II типа: эффективность и безопасность (обзор литературы) // *Креативная кардиология*. – 2008. – №1. – С. 55–66. [Golukhova EZ, Chebotareva GE, Zavaliikhina TV, Magomedova NM. Koronarnyye interventsiy u bol'nykh s sakharnym diabetom II tipa: effektivnost' i bezopasnost' (obzor literatury). *Creative cardiology*. 2008;(1):55–66. (In Russ.))]
3. Wang CC, Hess CN. Clinical update: cardiovascular disease in diabetes mellitus: atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure in type 2 diabetes mellitus – mechanisms, management, and clinical considerations. *Circulation*. 2016;133(24):2459–2502. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022194>
4. Rodriguez-Araujo G, Nakagami H. Pathophysiology of cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Cardiovasc Endocrinol Metab*. 2018;7(1):4–9. doi: <https://doi.org/10.1097/XCE.0000000000000141>
5. Lazar HL. Glycemic control during coronary artery bypass graft surgery. *ISRN Cardiology*. 2012;2012:292490. doi: <http://dx.doi.org/10.5402/2012/292490>
6. Raza S, Blackstone EH, Houghtaling PL, et al. Influence of diabetes on long-term coronary artery bypass graft patency. *JACC*. 2017;70(5):515–524. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.05.061>
7. Umpierrez GE, Klonoff DC. Diabetes technology update: use of insulin pumps and continuous glucose monitoring in the hospital. *Diabetes Care*. 2018;41(8):1579–1589. doi: <https://doi.org/10.2337/dci18-0002>
8. Голухова Е.З., Чеботарева Г.Е., Магомедова Н.М., и др. Гипергликемия как независимый фактор риска осложнений и смерти у пациентов, подвергающихся сердечной хирургии. Современные методы диагностики и коррекции // *Креативная кардиология*. – 2008. – №2. – С. 34–46. [Golukhova EZ, Chebotareva GE, Magomedova NM, et al. Giperglikemiya kak nezavisimyy faktor riska oslozheniy i smerti u patsiyentov, podvergayushchikhsya serdechnoy khirurgii. Sovremennyye metody diagnostiki i korrektsii. *Creative cardiology*. 2008;(2):34–46. (In Russ.))]
9. Breithaupt T. Postoperative glycemic control in cardiac surgery patients. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2010;23(1):79–82. doi: <https://doi.org/10.1080/08998280.2010.11928586>
10. Бокерия Л.А., Аронов Д.М. Коронарное шунтирование больных ИБС: реабилитация и вторичная профилактика. Российские клинические рекомендации. – М., 2016. – 187 с. [Bokeriia LA, Aronov DM. Koronarnoye shchntirovaniye bol'nykh IBS: reabilitatsiya i vtorichnaya profilaktika. Rossiyskiye klinicheskiye rekomendatsii. Moscow; 2016. 187 p. (In Russ.)) Доступно по: https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Project_Koronarnoe_shuntirovanie_pacientov_IBS_19.07.2016.pdf. Ссылка активна на 15.11.2019.
11. Sousa-Uva M, Head SJ, Milojevic M, et al. 2017 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017;53(1):5–33. doi: <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx314>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Лифанова Любовь Сергеевна**, врач-кардиолог, м.н.с. [Liubov S. Lifanova, MD, junior research associate]; адрес: Россия, 121552, Москва, Рублевское шоссе, д. 135 [address: 135 Roublyevskoe Shosse, 121552 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5934-5244>; eLibrary SPIN: 3792-2664; e-mail: ljubovlifanova93@mail.ru

Голухова Елена Зеликовна, д.м.н., профессор, академик РАН [Elena Z. Golukhova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6252-0322>; eLibrary SPIN: 9334-5672; e-mail: egolukhova@yahoo.com

Булаева Наида Ибадулаевна, к.б.н., врач-кардиолог, старший научный сотрудник [Naida I. Bulaeva MD, PhD in Biology, senior research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5091-0518>; eLibrary SPIN: 8979-7098; e-mail: naida_bulaeva@yahoo.com

Пуговкина Ярослава Викторовна, врач-эндокринолог [Yaroslava V. Pugovkina, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9359-2188>; eLibrary SPIN: 2966-8607; e-mail: viktorovna_y87@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Голухова Е.З., Булаева Н.И., Лифанова Л.С., Пуговкина Я.В. Периоперационный контроль гликемии у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа при выполнении операции коронарного шунтирования: результаты пилотного исследования // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №1. — С. 37-45. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10268>

TO CITE THIS ARTICLE:

Golukhova EZ, Bulaeva NI, Lifanova LS, Pugovkina YV. Perioperative glycemic control in patients with coronary artery disease and diabetes mellitus type 2 undergoing coronary artery bypass grafting: results of pilot study. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(1):37-45. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10268>

LIFE SATISFACTION, DISEASE MANAGEMENT ATTITUDES AND NUTRITIONAL STATUS OF DIABETES MELLITUS PATIENTS IN AZAD KASHMIR, PAKISTAN: A HOSPITAL BASED CROSS-SECTIONAL STUDY

© Aisha Jalil^{1*}, Ahmed Usman², Sobia Akram³, Nazish Zulfikar³, Wajeeha Arshad³

¹School of Integrated Social Sciences, University of Lahore, Lahore, Pakistan

²Institute of Social and Cultural Studies, University of the Punjab, Lahore, Pakistan

³Department of Home Economics, Mirpur University of Science and Technology, Azad Kashmir, Pakistan

BACKGROUND: The life satisfaction of diabetes mellitus patients in association with the disease management attitudes and nutritional status have never been investigated yet in Pakistani administered Azad Jammu & Kashmir.

AIM: The purpose of this study is to analyze the patient satisfaction about life with diabetes mellitus in association with disease management and nutritional status.

METHODS: A cross sectional survey was conducted among 496 patients in DHQ hospital, Mirpur Azad Jammu & Kashmir. The questionnaire comprised of two sections: 1) Diabetes Attitude Scale (DAS-3); 2) Patient profile, DM history, nutritional status and dietary habits. The findings are generated by binary logistic regression and multivariate regression analyses.

RESULTS: Overall, 64% of the patients interviewed reported dissatisfaction with their life with DM. Majority of the patients were females (66%), BMI value above 25.0 (56%). Gender male (AOR=1.82; 95%CI=1.15-2.88) and low income (AOR=3.16; 95%CI= 1.13-8.80) and middle income (AOR=4.70; 95%CI=1.52-15.5) were significantly associated with life dissatisfaction. There was higher likelihood of life dissatisfaction among patients with low food intake (AOR=1.82; 95%CI= 1.20-2.76); patients' belief on: no need of taking insulin to treat their diabetes have a mild disease (AOR=1.56; 95%CI= 1.01-2.41); not much use in trying to have good blood sugar control because complications of diabetes happen anyway (AOR= 1.63; 95%CI= 1.18-2.23); emotional effects of diabetes are small (AOR=1.47; 95%CI= 1.02-2.14); decisions regarding daily diabetes care should be made by the patient (AOR= 2.15; 95%CI= 1.19-3.88).

CONCLUSION: Findings implied the need of organizing counselling sessions for DM patients that promote regular physical activity to improve health and disease management. The consultation and regular visits of a nutritionist may help the patients in achieving better health outcomes.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Life satisfaction; diabetes mellitus; disease management; nutritional status; dietary habits; Azad Kashmir

УДОВЛЕТВОРЕННОСТЬ ЖИЗНЬЮ, ОТНОШЕНИЕ К ЛЕЧЕНИЮ ЗАБОЛЕВАНИЯ И АЛИМЕНТАРНЫЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В АЗАД-КАШМИРЕ, ПАКИСТАН: ОДНОМОМЕНТНОЕ ПОПЕРЕЧНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НА БАЗЕ БОЛЬНИЦЫ

© Aisha Jalil^{1*}, Ahmed Usman², Sobia Akram³, Nazish Zulfikar³, Wajeeha Arshad³

¹School of Integrated Social Sciences, University of Lahore, Лахор, Пакистан

²Institute of Social and Cultural Studies, University of the Punjab, Лахор, Пакистан

³Department of Home Economics, Mirpur University of Science and Technology, Азад-Кашмир, Пакистан

АКТУАЛЬНОСТЬ. Удовлетворенность жизнью больных сахарным диабетом (СД) в связи с отношением к лечению болезни и алиментарным статусом никогда еще не исследовалась в Азад-Джамму и Азад-Кашмире, Пакистан.

ЦЕЛЬ. Целью данного исследования является анализ удовлетворенности жизнью, а также лечения заболевания и алиментарного статуса, у пациентов с СД.

МЕТОДЫ. Было проведено одномоментное поперечное исследование среди 496 пациентов в госпитале DHQ, в Мирпуре, в Азад-Джамму и Азад-Кашмире. Анкета состояла из двух разделов: I) Шкала отношения к диабету (DAS-3); II) Профиль пациента, СД в анамнезе, алиментарный статус и пищевые привычки. Результаты были получены посредством бинарной логистической регрессии и анализа методом множественной регрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В целом 64% опрошенных пациентов отмечали неудовлетворенность своей жизнью при СД. Большинство пациентов были женщины (66%), значение ИМТ было выше 25,0 (56%). Мужской пол (скорректированное отношение шансов (СОШ)=1,82; 95% ДИ=1,15–2,88), а также низкий доход (СОШ=3,16; 95% ДИ=1,13–8,80) и средний доход (СОШ=4,70; 95% ДИ=1,52–15,5) были значительно связаны с неудовлетворенностью жизнью. Вероят-



ность неудовлетворенности жизнью была выше у пациентов с низким уровнем потребления пищи (СОШ=1,82; 95% ДИ=1,20–2,76); уверенность пациентов в том, что нет необходимости принимать инсулин для лечения диабета при легкой форме заболевания (СОШ=1,56; 95% ДИ=1,01–2,41); незначительная польза попыток достижения надлежащего контроля сахара в крови, поскольку осложнения диабета неизбежны (СОШ=1,63; 95% ДИ=1,18–2,23); эмоциональные факторы диабета незначительны (СОШ=1,47; 95% ДИ=1,02–2,14); пациент должен принимать решения касательно ежедневного лечения диабета (СОШ=2,15; 95% ДИ=1,19–3,88).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Полученные данные свидетельствуют о необходимости организации консультативных сессий для пациентов с СД, которые будут способствовать регулярной физической активности для улучшения состояния здоровья и лечения заболевания. Предположительно, в достижении лучших результатов в состоянии здоровья пациентам помогут консультации и регулярные обращения к диетологу.

KEYWORDS: *удовлетворенность жизнью; сахарный диабет; лечение заболевания, алиментарный статус; пищевые привычки; Азад-Кашмир*

Life satisfaction of diabetes mellitus patients depends on their expectations and evaluations of the quality of healthcare services, accomplishment of disease management goals, and nutritional wellbeing [1]. It is a complex phenomenon that can be understood and explained by an interdisciplinary approach including medicine, psychology, sociology, physiology and dietetics. Resilience studies demonstrate that the early adults with diabetes mellitus (DM) might face interrupted medical care due to the social factors. The interrupted care of DM results in the increased risk for suboptimal glycemic control, early onset of diabetes-related chronic complications, and preventable mortality [2]. In this study, we used Corathers and colleagues' (2017) Health Resilience Model (HRM) that distinguished between modifiable (family support, disease management attitude and wellbeing) and non-modifiable (age, gender and type of diabetes) patient characteristics.

Patient's perspective on disease management, dietary behaviors and nutritional status is considered as an authentic indicator of the healthcare quality. In developing countries, the situation of knowledge, attitude, and practice of diabetes mellitus patients is much worse than those in developed countries, perhaps because of the non-realization of the importance of nutritional status, unavailability of nutritionists in public hospitals and the lack of training programs for care providers and counseling programs for patients [3].

Physical activity is also another important factor of controlling blood sugar levels [4]. The patients with poorly controlled diabetes have increased risk of long-term complications and high risk of developing other medical issues [5, 6]. In Pakistan, the diagnosis of diabetes is also delayed. The lack of facilities for diabetes screening at public healthcare services is the major factor hindering the early diagnosis of diabetes [7]. The common eating habits, leisure activities and absence of physical activity are other significant factors. Unfortunately, the nutrition and dietitian professions are largely ignored in Pakistan and Azad Kashmir. People are generally unaware of the importance of diet and nutrition in disease management perhaps because of strong belief system rooted in the cultural anatomy that contrasts the rules of gross Human Anatomy in medicine. Azad Jammu & Kashmir is a Pakistan administered territory that is rarely studied with reference to public health. To our knowledge, no research has been done on the life satisfaction, disease management, nutrition status of DM patients in Azad Kashmir.

AIM

The purpose of this study was to assess: (i) the life satisfaction of diabetes mellitus patients in association with the disease management attitudes, disease history, physical activity and nutritional status; (ii) the association among the profile characteristics of patients and life satisfaction.

METHODS

Research design

We conducted a cross-sectional survey among diabetes mellitus patients through face-to-face interviews. The total number of 496 patients were approached for participation in this survey. Out of which 450 respondents completed the interview. However, 46 (9.5%) patients left their interview incomplete. The self-administered questionnaire method could not be adopted for data collection because most patients in public hospitals were illiterate.

Conformity criteria

The in-admission, adult patients (18 years of age and above) with diabetes mellitus were approached because the questionnaire was comprehensive. The patients in critical condition and those who refused to participate were excluded from this study.

Research facilities

The hospital provided the researchers with the weighing machines and scales to take the anthropometric measurements needed to calculate the BMI of the patients. The hospital facilitated the interviewers in using the admission registers to identify the patients. The principal investigator supervised and visited the data enumerators on regular basis in the hospital throughout the data collection phase.

Research duration

The data was collected from 3rd August 2018 to 26th December 2018 from District Headquarter hospital, Mirpur, Azad Jammu & Kashmir, Pakistan; which is the largest public hospital in the region. Data was collected on weekdays. Patients were admitted in dialysis centre and medicine wards.

Study tool

Since, a comprehensive questionnaire with 75 items was used. The DAS was originally developed and revised by Anderson and colleagues [8, 9] among patients associated with

University of Michigan Diabetes Research and Training Center. Lou and colleagues (2014) checked validity and internal consistency for Chinese version of DAS-3 [10]. The questionnaire comprised on three sections: social demographics, Diabetes Attitude Scale (DAS 3) and KAP about dietary habits, disease management and nutritional status. The measurement of height and weight of patients were also taken to calculate the BMI. The diagnosis and level of anaemia was taken from the recent test reports provided by the patients. The tool items for life satisfaction, dietary habits, disease management and nutritional status were developed after extensive literature review of relevant studies [11, 12].

Tool translation

The questionnaire was first translated individually by all researchers. The translation was done with careful consideration of the actual intent of DAS 3 statements meanwhile making it suitable for the context of Azad Kashmir. The researchers arrived at a final Urdu version after discussion on multiple sittings. The translation was then sent to an Urdu language expert for copy editing. The approved version was pre-tested with 25 patients seeking medical care in outdoor medicine department.

Training of data enumerators

Two graduate students of food and nutrition were hired and trained by the researchers for two weeks prior to the data collection. The training sessions of data enumerators were completed prior to the initiation of data collection phase. The interviewers had previous experience of data collection for health surveys and possessed graduation degree in Human Nutrition. The training sessions were based on the research ethics, survey method, translated instrument, and revision of basics in DM and nutrition.

Pilot study

Urdu translation was pilot tested with 25 patients prior to data collection. The tool was improved to address the minor issues raised by the respondents and observations of interviewers.

Patient characteristics

Besides DAS 3, physical activity and nutritional status, we collected data from respondents on the baseline characteristics: gender, age, occupation, education, and family income. DM history was indicated by mode of treatment, duration/type of diabetes, comorbidities, present condition and consultation frequency with diabetologist and nutritionist. Additionally, respondents were asked about their level of understanding about the food quantity and sugar component of food items in diet chart. The patients were deficient of the knowledge about the quality of their glycemic control.

The main research outcome

The outcome variable was 'satisfaction about life with diabetes, which was assessed by a statement: "overall, I am satisfied with my life with diabetes" as an additional question to the part 1 of questionnaire. The responses were initially obtained on five-point Likert scale as: strongly agree to strongly disagree. However, the two categories: satisfied and dissatisfied were created based on frequency distributions extracted in the first phase of data analysis.

Ethical Clearance and permissions

The permission was obtained from the DHQ hospital before conducting the research study on 24th July 2018. The informed consent was obtained from the patients. The permissions were obtained from Mapi Trust Org, University of Michigan, Diabetes Research and Training Centre on 8th August 2018; before translating DAS 3 into Urdu language. The research methodology of this study was approved by the Office of Research, Innovation and Commercialization, Mirpur University of Science and Technology. The hired interviewers and the patients were explained about the objectives of this research. We did not receive any funding to conduct this study. The patients were not provided any monetary benefit for their responses.

Statistical analysis

The principles of samples size calculating: The representative sample was calculated using prevalence formula of Fox and colleagues (2007) with: ± 4.5 Margin of Random Error, 95% confidence interval, 1.96 margin of random error and an estimated 50% prevalence of patient satisfaction in the absence of previous studies in the selected research setting. The sample size of 472 diabetes patients was further adjusted for a 5% non-response rate. Thus, the total sample size for this study was 496.

Statistical data analysis methods: Data storage and analysis were carried out using SPSS (version 22.0). Bivariate analyses and multinomial logistic regression model were used to generate the quantitative findings. The results are indicated by Adjusted Odds Ratio, 95% Confidence Interval and p value <0.05.

RESULTS

Research respondents' social demographic characteristics

The average age of respondents was 51.5 ± 14.8 . Most of the respondents, 232 among 450 patients, were illiterate. And the literate patients reported to have attained initial level of schooling or the ability to read and write in national language (Urdu). Majority of the diabetes patients encountered during data collection were females (65.8%). The patients who were unemployed or dependent on family members for financial support comprised of (65.6%). Overall, more than 83% of patients had monthly family income less than 20,000 PRs. (Approximately 142 US\$). Around 88% of the patients came from Mirpur and locations in the surroundings in Azad Kashmir (Table 1).

Disease related facts

The patients were asked about the history of diabetes mellitus. Out of 450 patients, 61% reported to have been suffering from Type 1 DM. Around 89% of patients were interviewed in stable condition whereas 11% were in critical condition. 26% of the patients reported to have several visits of diabetologist in one month. Around 41% patients reported to have visited their diabetes specialist at least once in a month. Regarding life satisfaction with DM, 64% patients reported dissatisfaction with their live (See Table 2).

Nutritional Status of patients

Most of the patients were obese (56%). Overall, 91% patients reported to have never consulted a nutritionist.

Table 1. Life Satisfaction with diabetes mellitus in association with patient's profile & disease history (n=450)

Variable	F (%)	Exp (B) (95% CI)	Exp (B) (95% CI)
Gender			
Male	153 (34.2)	2.04 (1.32–3.14) **	1.82 (1.15–2.88) *
Female ¹	297 (65.8)		
Age			
18–35	77 (17)	1.52 (0.85–2.75)	
36–55	207 (46)	1.05 (0.69–1.61)	
56 and above ¹	166 (37)		
Occupational status			
Working	155 (34.4)	1.58 (1.04–2.41) ***	
Unemployed ¹	295 (65.6)		
Educational Status			
Literate	232 (51.6)	1.00 (0.68–1.47)	
Illiterate ¹	218 (48.4)		
Family income (monthly) [^]			
Lowest to 20,000	374 (83.1)	3.21 (0.92–11.25)	3.16 (1.13–8.80) **
20,001–50,000	65 (14.4)	5.45 (1.40–21.17) **	4.70 (1.52–15.5) ***
50,001 and above ¹	11 (2.4)		
Mode of treatment			
Medicine ¹	176 (39)		
Insulin	274 (61)	1.60 (1.26–2.04) ***	
How long you have been living with diabetes?			
Less than and one year	28 (6)	2.50 (1.10–5.68) **	
Between 1–5 years	138 (31)	1.60 (1.14–2.26) **	
6–10	143 (32)	1.86 (1.32–2.62) ***	
11–20	129 (29)	1.80 (1.26–2.59) ***	
More than 20 years ¹	12 (2.4)		
Present Condition			
Normal / Stable ¹	402 (89)		
Critical	48 (11)	1.89 (1.54–2.32) ***	
Ever consulted nutritionist			
Yes ¹	40 (9)		
No	410 (91)	1.83 (1.49–2.24) ***	

Notes: 1 Reference category; [^] in Pakistani Rupee. The table indicates the variables found significant in binary logistic regression and multivariate logistic analysis. P value < 0.05; (*<0.05, **<0.01, ***<0.001)

Table 2. Satisfaction about life, patient's disease and nutritional profile pertaining to diabetes mellitus (n=450)

Variable	F (%)	Variable	F (%)
Type of DM		Number of meals per day	
Type 1	276 (61)	1 or 2 times	39 (8.7)
Type 2	174 (39)	3 times a day	360 (80)
Visit to diabetologist		4 times a day	35 (8)
Several times in a month	118 (26)	5 or more times	16 (4)
Once in a month	183 (41)	Diagnosis of anemia	
Once in six months	77 (17)	Yes	121 (27)
Once in year/ After year/ irregular	72 (17)	No	329 (73)
Satisfaction about life with diabetes		Doctor told about importance of taking balanced diet	
Yes satisfied	161 (36)	Yes	266 (59)
Not satisfied	289 (64)	No	184 (41)
BMI		Ease of following diet charts	
Underweight (less than 18.5)	14 (3)	Yes	181 (40)
Healthy (18.5–24.9)	185 (41)	No	269 (60)
Overweight (over 25)	251 (56)	Understand of quantity and sugar component of food items in diet chart	
Ever consulted a nutritionist		Yes	181 (40)
Yes	40 (9)	No	269 (60)
No	410 (91)		

The female patients (27%) were diagnosed to have anemia by their doctors. In addition to this, majority of the patients believed that their doctors told them about the importance of taking balanced diet. Due to lack of education, patients were unable to understand the importance and utilization of diet chart.

Primary findings

The binary logistic regression analysis revealed significant association of life satisfaction with gender female, unemploy-

ment and low family income. The age and educational attainment remained insignificantly associated with the outcome variable. We observed significantly higher likelihood of being dissatisfied about life with DM among patients who were: male (unadjusted OR= 2.04; 95%CI= 1.32-3.14); employed/ working (unadjusted OR= 1.58; 95%CI= 1.04-2.41) (See Table 3). In multivariate analysis, gender (AOR=1.82; 95%CI=1.15-2.88) and family income less than 20,000 (AOR=3.16; 95%CI= 1.13-8.80) and middle income (AOR=4.70; 95%CI=1.52-15.5) were significantly associated with life satisfaction.

Table 3. Dimensions and indicators of diabetes attitudes in association with Patient satisfaction about life with diabetes mellitus

Life Satisfaction				Bivariate analysis	Multivariate Logit Model
Scale Item	Variable	Response	F (%)	Exp (b) 95%CI ^{Sig}	Exp (b) 95%CI ^{Sig}
Need for Special Training					
DM01	health care professionals should be taught how daily diabetes care affects patients' lives.	Agree ¹ Don't know Disagree	444 (98) 5 (1) 1 (0.2)	.83 (.06–2.21) .00 (.00)	
DM06	health care professionals should be taught how daily diabetes care affects patients' lives.	Agree ¹ Don't know Disagree	408 (91) 25 (5.6) 17 (3.8)	.28 (.12–.66) ** .57 (.22–1.51)	
DM10	it is important for the nurses and dietitians who teach people with diabetes to learn counseling skills.	Agree ¹ Don't know Disagree	403 (90) 34 (7.6) 12 (2.7)	2.78 (1.30–5.95) ** 1.15 (.34–3.38)	3.36(1.40–8.01) **
DM17	health care professionals should learn how to set goals with patients, not just tell them what to do.	Agree ¹ Don't know Disagree	399 (89) 22 (5) 29 (6.4)	1.87 (1.52–2.99) *** 1.00 (.43–2.31)	
DM20	to do a good job, diabetes educators should learn a lot about being teachers.	Agree ¹ Don't know Disagree	410 (91) 31 (7) 6 (1.3)	1.39 (.56–1.57) 2.00 (.19–5.98)	
Seriousness of Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus					
DM02	people who do not need to take insulin to treat their diabetes have a mild disease.	Agree Don't know Disagree ¹	139 (31) 202 (45) 109 (24)	1.25 (1.11–2.21) ** 1.14 (.68–1.92)	1.56 (1.01–2.41) *
DM07	older people with Type 2 diabetes does not usually get complications.	Agree Don't know Disagree ¹	215 (48) 112 (25) 123 (27)	1.76 (.58–1.47) *** 1.73 (.53–1.55) **	
DM11	people whose diabetes is treated by just a diet do not have to worry about getting many long-term complications.	Agree Don't know Disagree ¹	225 (50) 135 (30) 90 (20)	1.89 (1.43–2.48) *** .61 (.35–1.08)	
DM15	blood sugar testing is not needed for people with Type 2 diabetes.	Agree Don't know Disagree ¹	160 (36) 136 (30) 154 (34)	1.71 (1.24–2.36) *** 1.65 (1.16–2.33) ***	
DM21	Type 2 diabetes is a very serious disease.	Agree ¹ Don't know Disagree	263 (58) 162 (36) 25 (5.6)	1.80 (1.40–2.31) *** 1.84 (1.33–2.55) ***	1.62 (1.09–2.04) *
DM25	Type 2 is as serious as Type 1 diabetes.	Agree ¹ Don't know Disagree	269 (60) 157 (35) 24 (5)	1.92 (1.50–2.76) *** 1.57 (1.14–2.17) ***	
DM31	Patients on pills should be as concerned about their blood sugar as patients on insulin.	Agree ¹ Don't know Disagree	417 (93) 21 (5) 11 (2.4)	2.00 (.81–4.96) 1.75 (.51–5.98)	

Продолжение табл. 3

Life Satisfaction				Bivariate analysis	Multivariate Logit Model
Scale Item	Variable	Response	F (%)	Exp (b) 95%CI ^{Sig}	Exp (b) 95%CI ^{Sig}
Value of Tight Control					
DM03	there is not much use in trying to have good blood sugar control because complications of diabetes happen anyway.	Agree Don't know Disagree ¹	212 (47) 130 (29) 108 (24)	.81 (.50–1.32) .85 (.49–1.45)	1.63 (1.18–2.23) *** 1.61 (1.09–2.41) ***
DM08	keeping the blood sugar close to normal can help to prevent the complications of diabetes.	Agree ¹ Don't know Disagree	346 (77) 89 (20) 15 (3.3)	1.18 (.41–3.39) 1.31 (.43–4.03)	
DM12	diabetes patient should do whatever it takes to keep their blood sugar close to normal.	Agree ¹ Don't know Disagree	390 (87) 45 (10) 15 (3)	1.80 (1.47–2.22) ** 2.75 (.88–8.64)	
DM16	low blood sugar reactions make tight control too risky for most people.	Agree ¹ Don't know Disagree	361 (80) 63 (14) 26 (6)	1.56 (.92–2.52) 2.25 (.98–5.18)	
DM23	Type 2 diabetes patients will probably not get much payoff from tight control of their blood sugars.	Agree Don't know Disagree ¹	223 (50) 144 (32) 83 (18)	1.93 (1.47–2.55) *** 1.67 (1.19–2.34) **	1.53 (1.04–2.26) *
DM26	tight control is too much work.	Agree ¹ Don't know Disagree	401 (89) 24 (5.3) 25 (5.6)	1.40 (.62–3.15) 2.12 (.92–4.92)	
DM28	tight control of blood sugar makes sense only for people with Type 1 diabetes.	Agree Don't know Disagree ¹	117 (26) 220 (49) 113 (25)	1.93 (1.31–2.82) *** 1.77 (1.35–2.34) ***	
Psychosocial Impact of DM					
DM04	diabetes affects every part of a diabetic person's life.	Agree ¹ Don't know Disagree	362 (80.4) 59 (13) 29 (6.4)	1.60 (.86–2.91) .96 (.44–2.10)	
DM13	the emotional effects of diabetes are small.	Agree Don't know Disagree ¹	243 (54) 101 (22) 106 (24)	2.06 (1.36–3.12) *** 1.72 (1.16–2.55) **	1.47 (1.02–2.14) *** 1.87 (1.11–3.14) ***
DM18	diabetes is hard because you never get a break from it.	Agree ¹ Don't know Disagree	328 (73) 44 (10) 78 (17)	1.00 (.55–1.81) 2.50 (1.53–4.10) *	
DM22	having diabetes changes a person's outlook on life.	Agree ¹ Don't know Disagree	334 (74) 75 (17) 41 (9)	2.57 (1.55–4.26) *** 1.56 (.83–2.92)	
DM29	it is frustrating for people with diabetes to take care of their disease.	Agree Don't know Disagree ¹	139 (31) 113 (25) 198 (44)	1.28 (.92–1.79) 2.32 (1.55–3.47) ***	
DM33	support from family and friends is important in dealing with diabetes.	Agree ¹ Don't know Disagree	290 (64) 71 (16) 89 (20)	1.63 (1.01–2.63) ** 1.97 (1.27–3.05) ***	

Окончание табл. 3

Life Satisfaction				Bivariate analysis	Multivariate Logit Model
Scale Item	Variable	Response	F (%)	Exp (b) 95%CI ^{Sig}	Exp (b) 95%CI ^{Sig}
Patient's autonomy					
DM05	decisions regarding daily diabetes care should be made by the patient	Agree Don't know Disagree ¹	400 (89) 19 (4) 31 (7)	1.49 (.71–3.13) 2.31 (.67–7.99)	2.15 (1.19-3.88) *** 3.43 (1.05-11.22) ***
DM09	health care professionals should help patients make informed choices about their care plans.	Agree ¹ Don't know Disagree	411 (91.3) 32 (7) 6 (1.3)	1.23 (.57–2.66) .56 (.11–2.79)	
DM14	people with diabetes should have the final say in setting their blood glucose goals	Agree Don't know Disagree ¹	373 (83) 48 (11) 29 (6.4)	1.89 (1.43–2.48) *** 1.41 (1.00–1.99) ***	
DM19	the patient is important member of diabetes care team.	Agree ¹ Don't know Disagree	417 (93) 25 (5.6) 8 (1.8)	1.84 (1.50–2.25) *** 1.50 (.67–3.34)	
DM24	people with diabetes should learn a lot about the disease so they can oversee their own diabetes care.	Agree ¹ Don't know Disagree	388 (86) 47 (10.4) 15 (3.3)	1.47 (.82–2.64) 2.00 (.68–5.85)	
DM27	what the patient does has more effect on the outcome of diabetes care than anything a health professional does.	Agree ¹ Don't know Disagree	382 (85) 48 (11) 20 (4.4)	1.09 (.62–1.92) .67 (.27–1.63)	
DM30	people with diabetes have a right to decide how hard they will work to control blood sugar.	Agree Don't know Disagree ¹	403 (90) 25 (5.6) 22 (4.9)	1.81 (1.48–2.33) *** 1.50 (.67–3.34)	1.89 (1.50–2.38) ***
DM32	people with diabetes have the right not to take good care of their diabetes.	Agree Don't know Disagree ¹	94 (21) 32 (7) 324 (72)	1.61 (1.06–2.44) * 1.29 (.64–2.59)	

Notes: 1 = reference category; Results are indicated by binary logistic regression analysis and multivariate logit analysis. * p-value is significant when less than 0.05; P value < 0.05; (*<0.05, **<0.01, ***<0.001)

The indicators of diabetes mellitus history, physical activity, dietary habits, and nutritional status of patients demonstrated significant association with satisfaction about life with DM on binary logistic regression analysis. See Table 4 below for OR and 95%CI. The blank boxes indicate insignificant result on multivariate logit analysis. The patients who eat meal portions less than desirable amount have higher likelihood of being dissatisfied with their life with DM where AOR=1.82; 95%CI= 1.20–2.76.

Diabetes attitudes in association with satisfaction about life with DM

The dimensions of diabetes related attitudes were: need for special training of healthcare professionals (should be taught how daily diabetes care affects patients' lives, should be taught how daily diabetes care affects patients' lives, it is important for the nurses and dietitians who teach people with diabetes to learn counseling skills, should learn how to set goals with patients, not just tell them what to do, to do a good job, diabetes educators should learn a lot about being teachers). The patients' response as doubt or don't know to the five indicators of need for special training of healthcare professionals was found to have significant association on binary logistic regression analysis with satisfaction about life with DM. Majority of the patients answered 'yes' in response to the items of sub-scale 1 and very few responded

as 'no' to the need for training of healthcare service providers. In multivariate analysis, "it is important for the nurses and dietitians who teach people with diabetes to learn counseling skills" not knowing/ doubt was significantly associated with higher likelihood of dissatisfaction about life with DM (AOR= 3.36; 95%CI= 1.40–8.01).

Seriousness of non-insulin dependent diabetes mellitus was depicted by scale items: people who do not need to take insulin to treat their diabetes have a mild disease, older people with Type 2 diabetes does not usually get complications, people whose diabetes is treated by just a diet do not have to worry about getting many long-term complications, blood sugar testing is not needed for people with Type 2 diabetes, Type 2 diabetes is a very serious disease, Type 2 is as serious as Type 1 diabetes and Patients on pills should be as concerned about their blood sugar as patients on insulin. On multivariate analysis, the patients who believed that the people who do not need to take insulin to treat their diabetes have a mild disease were more likely to have dissatisfaction about life with DM (AOR=1.56; 95%CI= 1.01–2.41). The patients who responded as don't know for Type 2 diabetes is a very serious disease were also more likely to be dissatisfied about life with DM (AOR=1.62; 95%CI= 1.09–2.04).

Value of tight control was assessed by response items: there is not much use in trying to have good blood sugar

Table 4. Life satisfaction in association with physical activity, dietary habits and attitudes

Variables	Satisfaction about life with DM	
	Positive/ Negative [^]	Positive/ Negative [#]
	Exp (b) 95%CI ^{Sig}	Exp (b) 95%CI ^{Sig}
Which of these is a healthy body type?		
Thin		
Fat	1.94 (1.30–2.91) ***	
Normal / medium ¹	2.33 (1.07–5.10) ***	
Does healthy eating affect health positively?		
Yes ¹		
No	1.18 (.52–2.64)	
Do you eat healthy food to stay healthy?		
Yes ¹	2.05 (1.41–2.98) ***	
No		
Doctor ever told about importance of taking healthy diet?		
Yes ¹		
No	1.83 (1.35–2.47) ***	
Is exercise or physical activity part of your daily routine?		
Yes ¹		
No	1.74 (1.39–2.17) ***	
Portion per meal		
Less than desirable	1.93 (1.54–2.44) ***	1.82(1.20–2.76) **
More than desirable	1.53 (.96–2.31)	
Normal ¹		
Diagnosis of anemia		
Yes	1.47 (1.02–2.11) *	
No ¹		

Notes: 1 Reference category; [^] Results of binary log analysis; [#] Results of multivariate analysis. The table indicates the variables found significant in binary logistic regression and multivariate logistic analysis. P value < 0.05; (*<0.05, **<0.01, ***<0.001)

control because complications of diabetes happen anyway, the blood sugar close to normal can help to prevent the complications of diabetes, diabetes patient should do whatever it takes to keep their blood sugar close to normal, low blood sugar reactions make tight control too risky for most people, Type 2 diabetes patients will probably not get much payoff from tight control of their blood sugars, tight control is too much work and tight control of blood sugar makes sense only for people with Type 1 diabetes.

Patients of the view that there is not much use in trying to have good blood sugar control because complications of diabetes happen anyway have higher likelihood of life dissatisfaction (AOR= 1.63; 95%CI= 1.18-2.23) and Type 2 diabetes patients will probably not get much payoff from tight control of their blood sugars have higher likelihood of life dissatisfaction (AOR=1.53; 95%CI= 1.04-2.26). Ignorance and undecided patients have overall significant high risk of having life dissatisfaction with DM.

Psycho-social impact of diabetes on patients is assessed by: diabetes affects every part of a diabetic person's life, the emotional effects of diabetes are small, diabetes is hard because you never get a break from it, having diabetes changes a person's outlook on life, frustrating for people with dia-

betes to take care of their disease and support from family and friends is important in dealing with diabetes. In multivariate analysis, the patients who think that the emotional effects of diabetes are small have higher likelihood of satisfaction about life with DM (AOR=1.47; 95%CI= 1.02-2.14). And ignorant patients in this regard have higher likelihood of outcome (AOR=1.87; 95%CI=1.11-3.14) (See Table 3).

Patient's autonomy was indicated with decisions regarding daily diabetes care should be made by the patient, professionals should help patients make informed choices about their care plans, people with diabetes should have the final say in setting their blood glucose goals, the patient is important member of diabetes care team. people with diabetes should learn a lot about the disease so they can oversee their own diabetes care, people with diabetes have a right to decide how hard they will work to control blood sugar, and people with diabetes have the right not to take good care of their diabetes. The patients who believe that the decisions regarding daily diabetes care should be made by the patient have higher odds of dissatisfaction with AOR= 2.15 and 95%CI= (1.19-3.88). The undecided patients in this regard have 3.43 times higher likelihood of life dissatisfaction (95%CI=1.05-11.22).

Undesirable phenomena

Since, present study was a cross-sectional survey assessing satisfaction, attitudes and practices; undesirable medical events did not emerge at any stage of data collection.

DISCUSSION

The purpose of this study is to analyze the patient satisfaction about life with diabetes mellitus in association with disease management and nutritional status. Overall, 64% of the patients interviewed reported dissatisfaction with their life with DM. Overall, 66 percent of the patients interviewed were females. Most of the patients were obese (56%) with BMI value above 25.0. The patients who eat meal portions less than desirable amount have higher likelihood of being dissatisfied with their life with DM. This is perhaps associated with the poverty and malnutrition of diabetic patients [3, 6]. Results indicated that the gender, and low and middle income of families were significantly associated with life satisfaction. Regarding the importance of learning patient counselling skills for the nurses and dietitians who teach people with diabetes, doubt was significantly associated with higher likelihood of dissatisfaction about life with DM. Previous studies have also demonstrated that patients think that the healthcare providers for DM patients should develop counselling and condoling skills.

The patients who believed that the people who do not need to take insulin to treat their diabetes have a mild disease were more likely to have dissatisfaction about life with DM. Patients of the view that there is not much use in trying to have good blood sugar control because complications of diabetes happen anyway have higher likelihood of life dissatisfaction. Likewise, studies have demonstrated that the diabetes related worries were common among patients worldwide [13].

Ignorant and undecided patients have overall significant high risk of having life dissatisfaction with DM. Cultural anatomy, poverty, education and language affects the patient's life perspective, health awareness and diabetes self-management [14]. Similar studies conducted on the diabetes management attitudes in India [5] and Bangladesh [12]; the countries which have similar health context, revealed similar findings as this study. Intervention researches have highlighted the importance of patient education in reducing the morbidity and mortality of diabetes [15].

Due to widespread poverty in the country, majority of public is unable to understand the disease implications and medical terminology [16]. Diet therapies are useful for the treatment of many medical problems including both types of diabetes and essential supplement to insulin therapy in young diabetics. The main purpose of diet therapy is to restore and maintain the blood sugar within the normal range. And secondly, to provide an adequate supply of essential nutrients to the body. Particularly the nutrients that are necessary for the normal growth and tissue development. Numerous researches have shown that the diabetes can be managed well by the management of diet and proper intake of diet [17].

There is consensus among doctors and dietitians that the dietary management is of great importance for control of blood sugar level. The motivation of patient is also required for the diet-based management of diabetes.

Counselling sessions led by nutritionist and dietitian are helpful in keeping the patients informed about their health status, lifestyle and any laboratory reports. To improve the psycho-social and health outcomes of diabetes mellitus patients, the doctors and nutritionists should be trained to provide anticipatory guidance to the patients. Subsidized training programs that target health professionals and DM patients would help improving health related outcomes [18].

Research limitations and strengths

The cross-sectional study design, small sample size, and length of questionnaire were the primary weaknesses. The lack of financial support and availability of time were also significant limitations. One strength of this study is the use of quality control approaches such as thorough training of investigators in data collection and data analysis. We used DAS-3 in the first part of this study as it covers maximum aspects of DM patient's life. It has been tested and proved useful instrument with broad range of dimensions to assess the attitudes of patient as well as healthcare providers. The use of internationally tested and validated tool helped in generating evidence-based findings covering almost all aspects of DM patient's life satisfaction [19, 20]. The life satisfaction of diabetes mellitus patients in association with the disease management attitudes and nutritional status was never investigated before in Pakistani administered Azad Jammu & Kashmir.

CONCLUSION

The results implied that the life satisfaction with diabetes mellitus was significantly associated with the disease management attitudes (Need of counselling skills for nurses and dietitians who teach diabetes patients, patients not taking insulin have slight disease, type II DM is serious disease, having good blood sugar control is useless because complications of diabetes happen anyway, Type 2 diabetes patients don't get much payoff from tight control, emotional effects of diabetes are small; and decisions of daily diabetes care should be made by the patient) and nutritional status (per meal portion size) of the patients. The likelihood of life satisfaction was low for male gender and lower family income. Interventions promoting health resilience and self-management among DM patients can act as a useful tool to equip the individuals with self-control as well as a positive attitude towards life with DM.

ADDITIONAL INFORMATION

Source of funding. No funding received.

Conflict of interests. Authors declare no explicit and potential conflicts of interests associated with the publication of this article.

Authors involvement. AJ conceived, designed, and executed this research study. AJ contributed to data collection, tool development and translation; performed the statistical analysis and wrote the paper. WA, SA and NZ contributed in tool development, translation and data collection. AJ and AU revised and improved the manuscript.

Acknowledgements. We are thankful the respondents of this study for their sharing their opinions and giving us their valuable time. We are indebted to the Medical Superintendent Divisional Headquarters Teaching Hospital Mirpur Azad Kashmir for facilitating the research team.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Hilliard ME, Harris MA, Weissberg-Benchell J. Diabetes resilience: a model of risk and protection in type 1 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2012;12(6):739–748. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-012-0314-3>
- Corathers SD, Kichler JC, Fino NF, et al. High health satisfaction among emerging adults with diabetes: factors predicting resilience. *Health Psychol*. 2017;36(3):206–214. doi: <https://doi.org/10.1037/hea0000419>
- Shah VN, Kamdar PK, Shah, N. Assessing the knowledge, attitudes and practice of type 2 diabetes among patients of Saurashtra region, Gujarat. *Int J Diabetes Dev Ctries*. 2009;29(3):118–122. doi: <https://doi.org/10.4103/0973-3930.54288>
- Baumann M, Tchicaya A, Lorentz N, Le Bihan E. Life satisfaction and longitudinal changes in physical activity, diabetes and obesity among patients with cardiovascular diseases. *BMC Public Health*. 2017;17(1):925. doi: <https://doi.org/10.1186/s12889-017-4925-0>
- Wangnoo SK, Maji D, Das AK, et al. Barriers and solutions to diabetes management: an Indian perspective. *Indian J Endocr Metab*. 2013;17(4):594–601. doi: <https://doi.org/10.4103/2230-8210.113749>
- Nix S. Williams' basic nutrition and diet therapy. 12th ed. Elsevier: Mosby, India; 2005.
- Mehmood K, Junaid N. Prevalence of undiagnosed type 2 diabetes mellitus in Pakistan: results of screen-diabetes disease registry. *J Pak Med Assoc*. 2018;68(8):1171–1178.
- Anderson RM, Donnelly MB, Gressard CP, Dedrick RF. Development of diabetes attitude scale for health-care professionals. *Diabetes Care*. 1989;12(2):120–127. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.12.2.120>
- Anderson RM, Fitzgerald JT, Funnell MM, Gruppen LD. The third version of the diabetes attitude scale. *Diabetes care*. 1998;21(9):1403–1407. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.21.9.1403>
- Lou Q, Chen Y, Guo X, et al. Diabetes attitude scale: validation in type-2 diabetes patients in multiple centers in China. *PLoS ONE*. 2014;9(5):e96473. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096473>
- Williams KE, Bond MJ. The roles of self-efficacy, outcome expectancies and social support in the self-care behaviours of diabetics. *Psychol Health Med*. 2002;7(2):127–141. doi: <https://doi.org/10.1080/13548500120116076>
- Shawon MS, Hossain FB, Adhikary G, et al. Attitude towards diabetes and social and family support among type 2 diabetes patients attending a tertiary-care hospital in Bangladesh: a cross-sectional study. *BMC Res Notes*. 2016;9:286. doi: <https://doi.org/10.1186/s13104-016-2081-8>
- Peyrot M, Rubin RR, Lauritzen T, et al. Psychosocial problems and barriers to improved diabetes management: results of the Cross National Diabetes Attitudes, Wishes and Needs (DAWN) Study. *Diabetic Med*. 2005;22(10):1379–1385. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2005.01644.x>
- Nam S, Chesla C, Stotts NA, et al. Barriers to diabetes management: patient and provider factors. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;93(1):1–9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2011.02.002>
- Coonrod BA, Betschart J, Harris MI. Frequency and determinants of diabetes patient education among adults in the US population. *Diabetes Care*. 1994;17(8):852–858. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.17.8.852>
- Cooke MW, Wilson S, Cox P, Roalfe A. Public understanding of medical terminology: non-English speakers may not receive optimal care. *Emerg Med J*. 2000;17(2):119–121. doi: <https://doi.org/10.1136/emj.17.2.119>
- Franz MJ, Powers MA, Leontos C, et al. The evidence for medical nutrition therapy for type 1 and type 2 diabetes in adults. *J Am Diet Assoc*. 2010;110(12):1852–1889. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jada.2010.09.014>
- Massey CN, Feig EH, Duque-Serrano L, et al. Well-being interventions for individuals with diabetes: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;147:118–133. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.11.014>
- Li R, Qu S, Zhang P, et al. Economic evaluation of combined diet and physical activity promotion programs to prevent type 2 diabetes among persons at increased risk: a systematic review for the community preventive services task force. *Ann Int Med*. 2015;163(6):452–560. doi: <https://doi.org/10.7326/M15-0469>
- Anderson RM, Donnelly MB, Gressard CP, Dedrick RF. Development of diabetes attitude scale for health-care professionals. *Diabetes Care*. 1989;12(2):120–127. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.12.2.120>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Aisha Jalil**, PhD, assistant professor; address: School of Integrated Social Sciences, University of Lahore, 54770, Pakistan; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2935-4756>; e-mail: aisha.jalil@siss.uol.edu.pk

Ahmed Usman; PhD, assistant professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2844-7456>; e-mail: ahmedusmaan@hotmail.com

Sobia Akram, MSc. Home Economics, lecturer; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6078-2564>; e-mail: sobia.akram@must.edu.pk

Nazish Zulfiqar, M Phil. Food and Nutrition, lecturer; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7533-5647>; e-mail: nazish.he@must.edu.pk

Wajeeha Arshad, MSc, assistant professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2239-1570>; e-mail: chairperson.he@must.edu.pk

TO CITE THIS ARTICLE:

Jalil A, Usman A, Akram S, Zulfiqar N, Arshad W. Life Satisfaction, Disease Management Attitudes and Nutritional Status of Diabetes Mellitus Patients in Azad Kashmir, Pakistan: A Hospital Based Cross-Sectional Study. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(1):46-55. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10154>

ЦИТИРОВАТЬ:

Jalil A., Usman A., Akram S., Zulfiqar N., Arshad W. Удовлетворенность жизнью, отношение к лечению заболевания и алиментарный статус больных сахарным диабетом в Азад-Кашмире, Пакистан: одномоментное поперечное исследование на базе больницы // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №1. — С. 46-55. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10154>

НЕФРОПРОТЕКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА 1

© М.Ш. Шамхалова, И.А. Скляник, М.В. Шестакова

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

Сахарный диабет (СД), как ведущая причина заболевания почек, все больше конкурирует за ограниченные ресурсы здравоохранения. Диабетическая болезнь почек (ДБП) остается значимой причиной терминальной почечной недостаточности во многих странах и ассоциирована с высоким риском сердечно-сосудистой патологии и смертности. Предметом особого обсуждения в последние годы стало разнообразие клинических фенотипов ДБП у пациентов с СД 2 типа, обусловленное разнообразием патогенетических факторов, особенностью эволюции осложнения под влиянием современных методов терапии. Оптимальное управление уровнями гликемии и гипертензии, своевременная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы не обеспечивают достаточную ренопротекцию. В последнее десятилетие активно обсуждается нефропротективный потенциал группы современных сахароснижающих препаратов – агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (АР-ГПП1), зарекомендовавших себя как достаточно эффективно контролирурующие гликемию, компоненты метаболического синдрома (вес, систолическое АД, липидный спектр), а также значительно снижающих риск первичной 3-компонентной конечной точки (МАСЕ) (кардиоваскулярная смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт) по данным крупных исследований сердечно-сосудистой безопасности. Ренальные эффекты АР-ГПП1 обусловлены широким спектром прямого и непрямого влияния ГПП1 на почечные структуры и функции благодаря их противовоспалительным, антиоксидантным, антиапоптотическим свойствам.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; диабетическая болезнь почек; агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1

NEPHROPROTECTIVE POTENTIAL OF GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 RECEPTOR AGONISTS

© Minara S. Shamhalova, Igor A. Sklyanik, Marina V. Shestakova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Patients with diabetes mellitus (DM), which is a key factor in the development of kidney diseases, are increasingly competing for limited healthcare resources. Diabetic kidney disease (DKD) remains a significant cause of end-stage renal failure in the patients of many countries and is also associated with a high risk of cardiovascular pathology and mortality. The variety of clinical phenotypes of DKD in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) occurring due to a variety of pathogenetic factors and the characteristics of the evolution of complications under the influence of contemporary therapeutic methods, has been a special subject of discussion in recent years. Optimal control of the level of glycaemia and hypertension and timely blockade of the renin–angiotensin–aldosterone system do not provide sufficient protection for the kidneys. Over the recent decade, the nephroprotective potential of a group of modern anti-hyperglycaemic agents, i.e., glucagon-like peptide 1 receptor agonists (GLP1 RA) has been actively discussed. GLP1 RA have proven to be quite effective in controlling glycaemia and metabolic syndrome components (weight, systolic blood pressure and lipid profile) and in significantly reducing the risk of the primary, three-component endpoint (major adverse cardiac events: cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction and nonfatal stroke) according to large studies on cardiovascular safety. The renal effects of GLP1 RA are attributed to a wide range of direct and indirect effects of glucagon-like peptide-1 on renal structures and functions owing to their anti-inflammatory, anti-oxidant and anti-apoptotic properties.

KEYWORDS: diabetes mellitus, diabetic kidney disease, glucagon-like peptide 1 receptor agonists

Сахарный диабет (СД), как ведущая причина заболевания почек, все больше конкурирует за ограниченные ресурсы здравоохранения. Диабетическая болезнь почек (ДБП) остается значимой причиной терминальной почечной недостаточности (ТПН) во многих странах [1]. Патогенез ДБП, особенно в случае сахарного диабета 2 типа (СД2), – сложный, включающий метаболические, гемодинамические, генетические факторы. Гипергликемия, являясь ведущим метаболическим фактором, индуцирует воспалительные процессы и формирование конечных продуктов гликирования. Артериальная

гипертензия, наряду с метаболическими факторами, ответственна за формирование внутриклубочковой гипертензии – важнейшего механизма развития и прогрессирования ДБП. Кроме того, ожирение, дислипидемия, гиперурикемия, ассоциированные с СД2, определяются как факторы, задействованные в механизмах повреждения почек [2, 3]. Предметом особого обсуждения в последние годы стало разнообразие клинических фенотипов ДБП у пациентов с СД2, обусловленное разнообразием патогенетических факторов, особенностью эволюции осложнения под влиянием современных методов

терапии [4]. ДБП ассоциирована с высоким риском кардиоваскулярной патологии и смертности [5]. Несмотря на большой объем исследований, направленных на поиск ранних диагностических средств и более эффективное лечение, осведомленность о ДБП за пределами научного сообщества остается очень низкой. Оптимальное управление уровнями гликемии и гипертензии, своевременная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) не обеспечивают достаточную ренопротекцию. Очевидна необходимость дополнительных методов лечения для снижения бремени осложнения.

В последнее десятилетие активно обсуждается нефропротективный потенциал группы современных сахароснижающих препаратов – агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (АР-ГПП1). Эти препараты зарекомендовали себя как достаточно эффективно контролирующие гликемию (снижение гликогемоглобина HbA_{1c} на 1–2%) [6], компоненты метаболического синдрома (вес, систолическое АД, липидный спектр) [7, 8]. В крупных исследованиях сердечно-сосудистой безопасности аналогов человеческого ГПП1 длительного действия показано значимое снижение риска первичной 3-компонентной конечной точки (MACE) (кардиоваскулярная смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт) [9] (рис. 1).

Это позволило в обновленном совместном консенсусе по управлению гликемией при СД2 Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD) и Американской диабетической ассоциации (ADA) им занять достойное место препаратов выбора после метформина для лиц с установленными атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ACC3), для лиц без ACC3, но при высоком риске их развития, особенно у пациентов в возрасте 55 лет и старше со стенозом более 50% коронарных, сонных артерий или артерий нижних конечностей, гипертрофией левого желудочка, расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) <60 мл/мин/1,73 м² или альбуминурией [10].

Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований по оценке влияния АР-ГПП1 на микро-

васкулярные исходы, включавший 60 исследований (60 077 пациентов), показал, что препараты не увеличивают риск развития диабетической ретинопатии, макулярного отека, отслойки и кровоизлияния сетчатки, умеренно снижают соотношение в моче альбумин/креатинин (А/Кр), не снижают рСКФ по сравнению с плацебо или другими сахароснижающими агентами [11]. Другой метаанализ по изучению влияния АР-ГПП1 на микрососудистые исходы, включавший 51 исследование, продемонстрировал снижение частоты развития нефропатии (0,74; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,60–0,92; $p=0,005$) в сравнении с плацебо, но не против активного препарата сравнения [12]. Результаты метаанализа 77 рандомизированных исследований с участием 60 434 пациентов с СД2 определили значимое снижение общей и кардиоваскулярной смертности, но без значимого снижения риска развития нефропатии на фоне лечения АР-ГПП1 по сравнению с плацебо [13].

Несмотря на такие скромные результаты метаанализов, данные свидетельствуют о потенциальном нефропротективном эффекте инкретиновых препаратов благодаря их противовоспалительным, антиоксидантным, антиапоптотическим свойствам.

Ренальные эффекты АР-ГПП1 обусловлены широким спектром прямого и непрямого влияния ГПП1 на почечные структуры и функции (табл. 1).

Прежде всего, определен прямой эффект ГПП1 на почечные каналцы, приводящий к натрийурезу и диурезу, подтвержденный в исследованиях среди здоровых волонтеров [15], лиц с ожирением и инсулинорезистентностью [16], лиц с СД2 [17]. АР-ГПП1, подобно нативному ГПП1, демонстрируют такой же канальцевый эффект при острой внутривенной инфузии у здоровых лиц и у пациентов с СД2 [18, 19]. Кроме того, однократная подкожная инъекция АР-ГПП1 (лираглутида) повышает экскрецию натрия [20]. Исследования также показали, что натрийуретические и гипотензивные эффекты ГПП1 могут быть опосредованы стимуляцией предсердного натрийуретического пептида (ANP) у мышей (ANP-нокаутированных) [21]. Ось ГПП1-ANP у человека пока не изучена в полной мере [22].

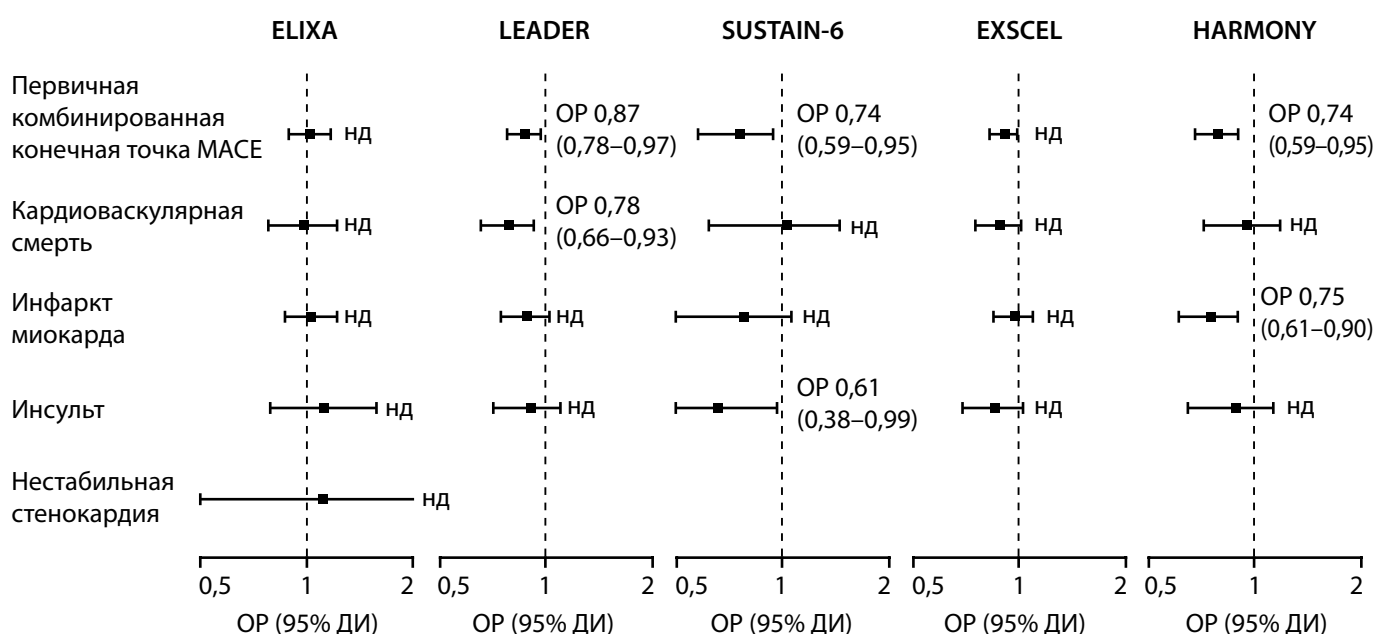


Рисунок 1. Результаты исследований по кардиоваскулярным исходам агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1.

Таблица 1. Возможные ренальные эффекты агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 [14]

Прямые	Непрямые
Стимуляция натрийуреза в проксимальных канальцах	Улучшение гликемического контроля
Модуляция цАМФ-ПКА сигнального пути	Улучшение контроля АД
Ингибция РААС	Снижение веса
↓ Гломерулярный атеросклероз?	↑ Чувствительность к инсулину
Ренальная эндотелийзависимая вазодилатация	↓ Постпрандиальный глюкагон
↑ Тубулогломерулярная обратная связь (посредством ↓ NHE3 активности)	↓ Интестинальное всасывание липидов
↓ Ренальная гипоксия	↑ Активность бурой жировой ткани
↑ ANP?	Влияние на микробиоту

Примечание. цАМФ/РКА – циклическая аденозинмонофосфат-зависимая протеинкиназа А; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; NHE3 – натрий-водородный антипортер 3; ANP – предсердный натрийуретический пептид.

Необходимо отметить короткий период исследований и снижение натрийуретического эффекта в последующем [23], вероятно, связанное с десенсибилизацией рецептора ГПП1, характерной для регулирующих систем. С другой стороны, не исключена реакция контррегуляции, предотвращающая потерю натрия почками, или прерывистая стимуляция рецептора ГПП1. Ситуация еще более осложняется противоречивыми данными о представителе рецепторов ГПП1 в почках. Данные исследований, свидетельствующих об их наличии в афферентной артериоле и в юктагломерулярном аппарате [24], оспариваются на основании отсутствия антител с высокой чувствительностью и специфичностью для картирования рецептора ГПП1 в почках [25].

Тем не менее механизм натрийуретического воздействия, как и в случае с ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ2), наиболее вероятно, определяется ингибированием натрий-водородного антипортера NHE3, локализованного в проксимальных канальцах [26]. Фармакологические дозы ГПП1 или АР-ГПП1 фосфорилируют NHE3, снижая его активность [27]. У лиц с диабетом и без диабета острая инфузия АР-ГПП1 изменяет почечный клиренс лития – маркера проксимальной тубулярной реабсорбции натрия и рН мочи, что подтверждает вовлеченность NHE3 [15, 16, 20]. Опосредованный АР-ГПП1 натрийурез в острой обстановке может быть вызван деактивацией NHE3 в ответ на повышение артериального давления [28]. Наконец, натрийурез может контролироваться опосредованно через факторы, влияющие на метаболизм глюкозы (инсулин, глюкагон, аденозинтрифосфат), поскольку глюкоза сама по себе участвует в регуляции NHE3, а также натрий-глюкозных транспортеров в почках, влияя на РААС (рис. 2).

Канальцевые эффекты АР-ГПП1 ведут к изменению клубочковой гемодинамики путем влияния на тубулогломерулярную обратную связь. Блокирование реабсорбции натрия в проксимальных канальцах увеличивает его доставку в Macula Densa, активирующую канальцево-клубочковую обратную связь, что ведет к вазоконстрикции афферентной артериолы и снижению внутриклубочкового давления. Однако данный классический путь в случае АР-ГПП1 не может реализоваться в полной мере ввиду прямого сосудорасширяющего действия ГПП1 на афферентную артериолу, компенсирующего ее вазоконстрикцию, что в целом

определяет нейтральный эффект на рСКФ [30]. В то же время физиологическое влияние ГПП-1 на почки может снижать прандиальное внутриклубочковое давление, уменьшая количество макронутриентов в гломерулярном фильтрате. Это позволяет уменьшить энергозатраты на транспортировку макронутриентов через проксимальные канальцы, контролируемую снижением симпатической активности в клубочках под воздействием ЦНС или прямыми эффектами на мезангиум и почечный интерстиций [31].

Исследования с использованием современных клиренсовых технологий для оценки рСКФ и эффективного почечного кровотока (ЭПК) выявили некоторые нюансы. У здоровых лиц острая инфузия ГПП1 не влияла на рСКФ и ЭПК [15, 17]. Однако инфузия эксенатида повышала эти показатели у здоровых лиц с ожирением [18]. Последнее представлялось объяснимым снижением резистентности афферентной артериолы, частично зависимым от уровня оксида азота. Ситуация может отличаться у пациентов с СД2. Первичные данные по лечению пациентов с СД2 лираглутидом в открытых исследованиях предполагали снижение рСКФ [32, 33], что, впрочем, не подтвердилось в рандомизированных клинических исследованиях лираглутида, эксенатида, дулаглутида у пациентов с наличием или отсутствием почечной патологии [34, 35, 36]. Кроме того, острое введение эксенатида [19] или лираглутида [20] не влияло на показатели почечной гемодинамики даже в случае очевидной гиперфильтрации отдельных нефронов. 12-недельное лечение лираглутидом в сравнении с плацебо у лиц с альбуминурией не продемонстрировало существенного влияния на рСКФ [37]. 8-недельное лечение ликсисенатидом в сравнении с инсулином глизинидом не изменило показатели почечной гемодинамики у лиц с СД2 [38].

Несмотря на нейтральный эффект на показатели почечной гемодинамики, АР-ГПП1 снижают альбуминурию у пациентов с СД2, вероятно, подавляя процессы воспаления, продукцию фиброгенных цитокинов, оксидативный стресс, инфильтрацию макрофагами, аккумуляцию коллагена IV типа в почке [39]. Активация ГПП1 ведет к стимуляции циклической аденозинмонофосфат-зависимой протеинкиназы А (цАМФ-ПКА), обладающей антиоксидантными эффектами, что способно предотвратить повреждения почечных структур [40]. В исследовании у мышей, нокаутированных по гену *Glp1r*, увеличива-

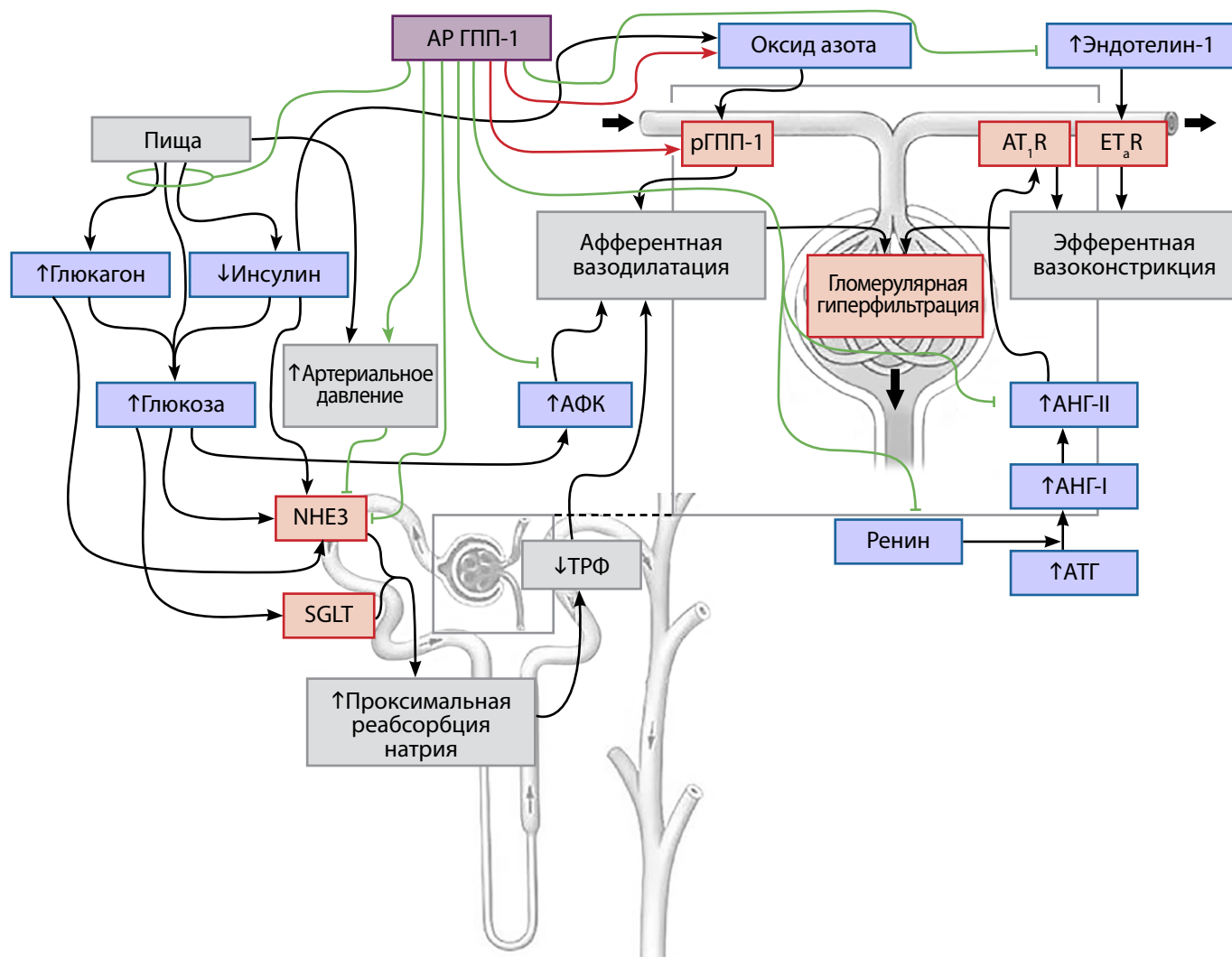


Рисунок 2. Предполагаемые ренальные эффекты агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 [29]: АФК – активные формы кислорода; ТРФ – трансформирующий ростовой фактор; NHE3 – натрий-водородный антипортёр 3; rGLP-1 – рецептор глюкагоноподобного пептида-1; AP ГПП-1 – агонист рецептора глюкагоноподобного пептида-1; РГПП-1 – рецептор глюкагоноподобного пептида-1; АР ГПП-1 – агонист рецептора глюкагоноподобного пептида-1; РГПП-1 – рецептор глюкагоноподобного пептида-1; АТГ – ангиотензиноген; АНГ-I – ангиотензин-I; АНГ-II – ангиотензин II; ETaR – рецептор эндотелина типа A; AT1R – рецептор ангиотензина II типа 1

ется продукция супероксида в клубочках. В этой ситуации АР-ГПП1 (лираглутид) подавлял окислительный стресс за счет увеличения уровня цАМФ и активности PKA, а также снижения активности мультикомпонентного ферментного комплекса НАДФН-оксидазы [24]. Примечательно, что передача сигналов ГПП-1 может непосредственно оказывать антиоксидантное и противовоспалительное действие на диабетическую почку без существенных изменений секреции и инсулина или толерантности к глюкозе. У крыс со стрептозотоцин-индуцированным диабетом (модель СД1) АР-ГПП1 снижал альбуминурию без снижения уровня гликемии [41, 42].

Индукцированная ГПП-1 активация цАМФ в животных моделях может приводить к снижению экспрессии рецептора конечных продуктов гликирования [43]. С последними связывают альбуминурический эффект гипергликемии наряду с активацией NF- κ B, повышением синтеза провоспалительных и фиброгенных факторов, подоцитопатией [44].

Животная модель также помогла оценить роль АР-ГПП1 в смягчении ишемических повреждений в почке, подавляя экспрессию апоптотического фактора (каспазы-3), предотвращая продукцию активных форм кислорода путем индукции гена окислительной защиты гемоксиназы-1/ферритин (НО-1/Ft) [45].

У крыс на диете, богатой жирами, АР-ГПП1 (лираглутид) восстанавливал функцию митохондрий в почках, противодействуя снижению биогенеза генов, кодирующих белки митохондриального дыхания, предотвращал депозицию липидов в почках, контролируя липогенные и липолитические факторы [46]. Последнее может служить заманчивой перспективой терапии почечной патологии, связанной с ожирением, в основе которой лежат гиперпродукция провоспалительных и фиброгенных цитокинов, дисбаланс адипокинов, окислительный стресс, нарушение регуляции экспрессии нефрина подоцитами, приводящее к развитию альбуминурии.

В экспериментальных исследованиях ГПП1 и АР-ГПП1 демонстрировали снижение уровня ангиотензина II – маркера активации РААС – в нефронах, что может представлять потенциальный механизм нефропротекции при ДБП [47]. Однако пока нет убедительных данных для подтверждения эффектов острого или длительного лечения АР-ГПП1 на циркулирующие компоненты РААС.

В некоторых исследованиях описано модулирование АР-ГПП1 микробиома у мышей, что может быть результатом изменения в приеме пищи после начала терапии [48]. Это немаловажный факт, поскольку есть некоторые данные, связывающие состав кишечного микробиома с заболеванием почек [49].

Обладая таким многогранным ренопротективным потенциалом, АР-ГПП1, несомненно, заслуживают особого внимания как препараты, способные изменить лечебную и профилактическую тактику ДБП. К этому подводят результаты исследований по оценке сердечно-сосудистой безопасности препаратов группы АР-ГПП1. Уже в первом исследовании ELIXA, экзаменовавшем АР-ГПП1 короткого действия ликсисенатид в сравнении с плацебо у 6026 пациентов с СД2 через более чем 180 дней после острого коронарного синдрома, было показано снижение риска развития макроальбуминурии после 108 нед, скорректированного по базовым характеристикам (возраст, АД, СКФ, динамика HbA_{1c} , веса), в группе лечения. рСКФ осталась стабильной как в общей группе, так и в группе с макроальбуминурией. Ввиду малочисленности группы пациентов с рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² твердые конечные почечные точки не исследовались [50]. В двух последующих исследованиях лираглутида (LEADER) и семаглутида (SUSTAIN-6) в сравнении с плацебо было продемонстрировано значимое снижение конечной комбинированной почечной точки (развитие макроальбуминурии, удвоение креатинина, инициация заместительной почечной терапии или почечная смерть) у пациентов с СД2 и, по преимуществу, с ACC3 [51, 52] (рис. 3).

Лираглутид снизил этот показатель на 22% через 3,8 года лечения [95% ДИ 8–33%; $p=0,003$], а семаглутид – на 36% через 2,1 года лечения [95% ДИ 12–54%; $p=0,005$]. В этих исследованиях достижение ренальных преимуществ было получено в основном за счет снижения риска развития макроальбуминурии (на 26% и 46% соответственно). В исследовании LEADER ренопротек-

тивный эффект не зависел от уровня глюкозы, поскольку результат оставался неизменным после корректировки по HbA_{1c} , АД и весу. Кроме того, было сообщено о более медленном снижении рСКФ (на 2%) в группе лечения в сравнении с группой плацебо с наибольшим преимуществом для пациентов с умеренным или значимым снижением почечной функции исходно (рСКФ 30–59 мл/мин/1,73 м² и рСКФ <30 мл/мин/1,73 м²). Важно отметить, что во всех трех исследованиях применение АР-ГПП1 (ликсисенатида, лираглутида, семаглутида) было безопасно для пациентов с почечной патологией.

Близкая к предыдущим исследованиям популяция пациентов была включена в исследование EXSCEL (73% из 14 752 имели ACC3) для изучения эффектов эксенатида. Твердая конечная комбинированная ренальная точка (без альбуминурии), как и рСКФ, не различалась в группах лечения и плацебо [53]. Исследование HARMONY (альбиглутид у пациентов с СД2 и ACC3) не определило значимой динамики рСКФ через 16 мес лечения [54].

Последнее в этой серии крупное (9901 участник) и наиболее продолжительное (медиана наблюдения 5,4 лет) мультицентровое (371 центров 24 стран) рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование REWIND оценивало эффекты АР-ГПП1 дулаглутида (1,5 мг подкожно 1 раз в неделю) в развитии МАСЕ при подключении к терапии пациентов с СД2 (средний возраст 66,2 года) с установленными ACC3 (31,5%) или кардиоваскулярными факторами риска (68,5%). Первичная конечная точка (кардиоваскулярная смерть, включая неустановленные причины, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт) была зафиксирована

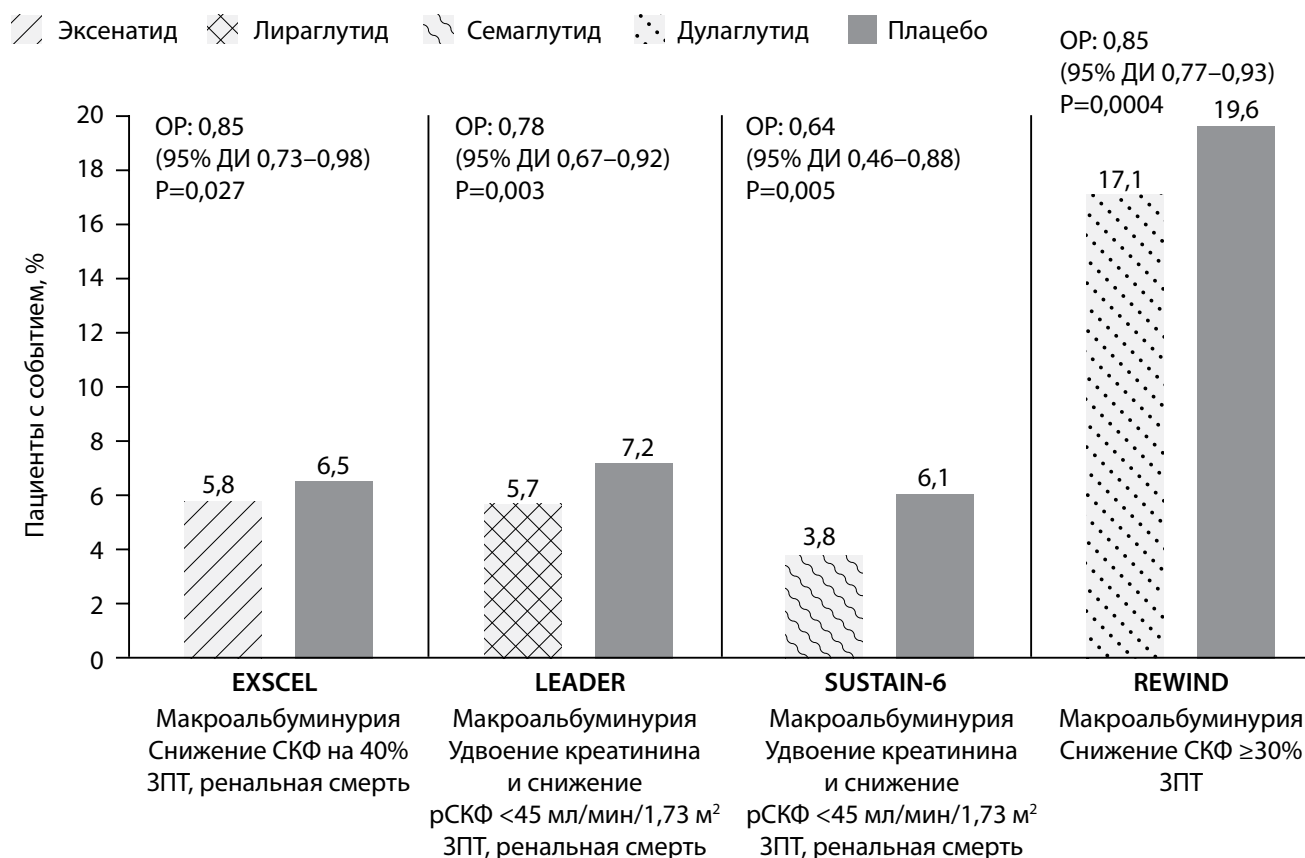


Рисунок 3. Почечные исходы в исследованиях кардиоваскулярной безопасности препаратов группы агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1.

ЗПТ – заместительная почечная терапия, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

у 12,0% участников в группе лечения и у 13,4% участников группы плацебо (относительный риск (ОР) 0,88; 95% ДИ 0,79–0,99; $p=0,026$), что позволяет рассматривать дулаглутид в качестве препарата для успешного лечения пациентов средней и старшей возрастной группы с СД2 и АССЗ или кардиоваскулярными факторами риска [55].

Среди 7 вторичных конечных точек почечные исходы как часть микроваскулярных исходов (развитие макроальбуминурии – соотношение А/Кр мочи $>33,9$ мг/ммоль, снижение рСКФ более чем на 30% на основании двух измерений, инициация заместительной почечной терапии) оценивались как исследовательские [56]. При включении в исследование средний уровень HbA_{1c} пациентов был 9,5% и менее, рСКФ – 76, 9 мл/мин/1,73 м² (рассчитанной по формуле MDRD). 3467 (35%) пациентов имели патологический уровень альбуминурии (соотношение А/Кр мочи $\geq 3,39$ мг/ммоль), 791 (7,9%) – макроальбуминурию (соотношение А/Кр мочи $>33,9$ мг/ммоль), 2199 (22,2%) –

рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м². Уровень креатинина и соотношение А/Кр мочи определялись каждые 12 мес в локальных лабораториях центров. Последнее необходимо рассматривать как ограничение исследования. Применение препаратов ренопротективной направленности, а также для контроля АД и сердечно-сосудистого риска оставалось в компетенции исследователей согласно действующим рекомендациям. К последнему визиту пациенты группы плацебо чаще, чем группы дулаглутид, получали препараты, влияющие на почечные исходы, включая ингибиторы НГЛТ2 (7,3% vs 5,3%), блокаторы РААС (77,6% vs 75,8%).

Конечная комбинированная почечная точка как часть микроваскулярного исхода значимо реже фиксировалась в группе пациентов, получавших дулаглутид (848 (17,1%)), чем в группе пациентов, получавших плацебо (970 (19,6%)) (ОР 0,86; 95% ДИ 0,77–0,93; $p=0,0004$) (рис. 4).

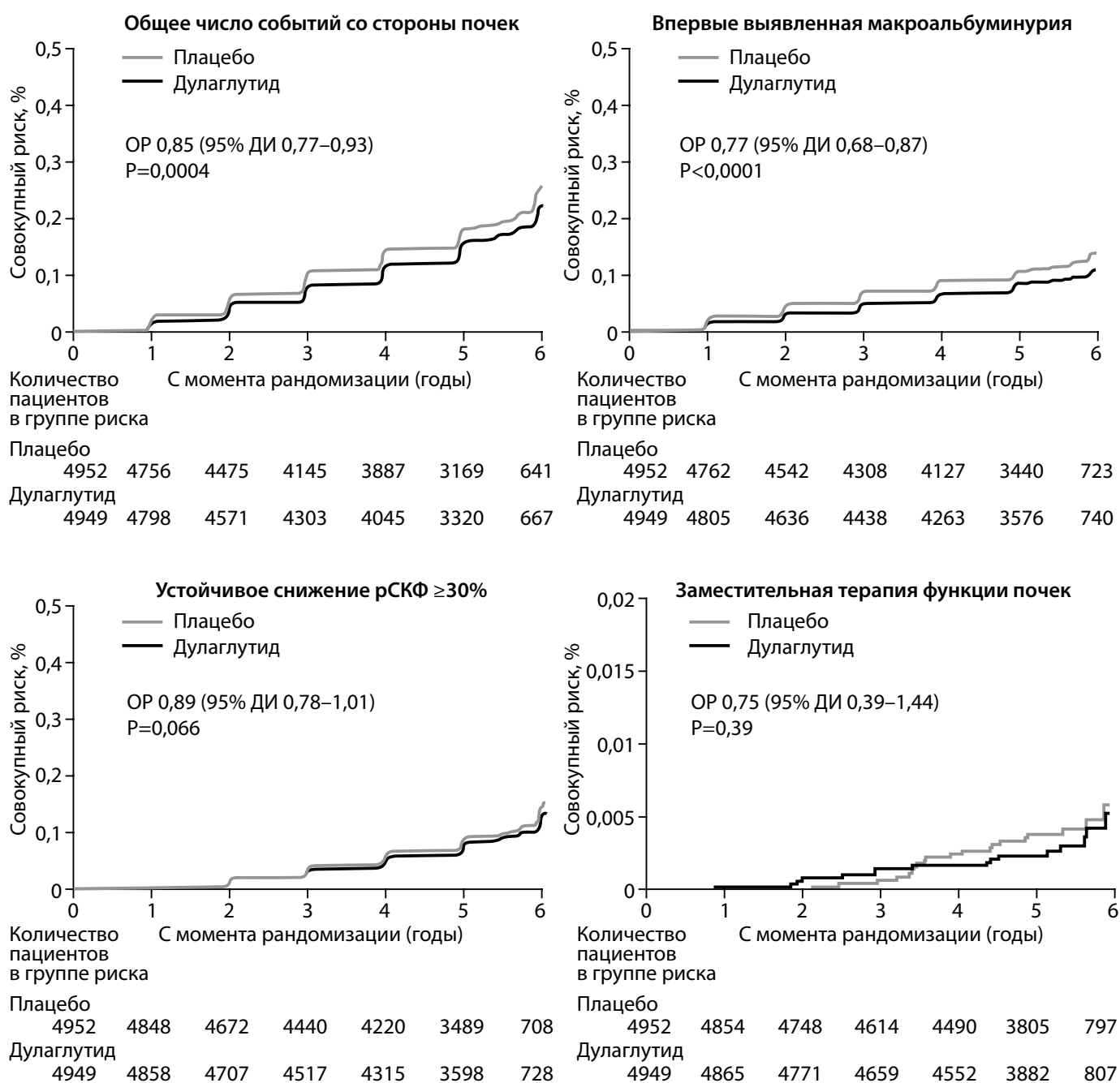


Рисунок 4. Конечная комбинированная почечная точка и составляющие ее компоненты (исследование REWIND).

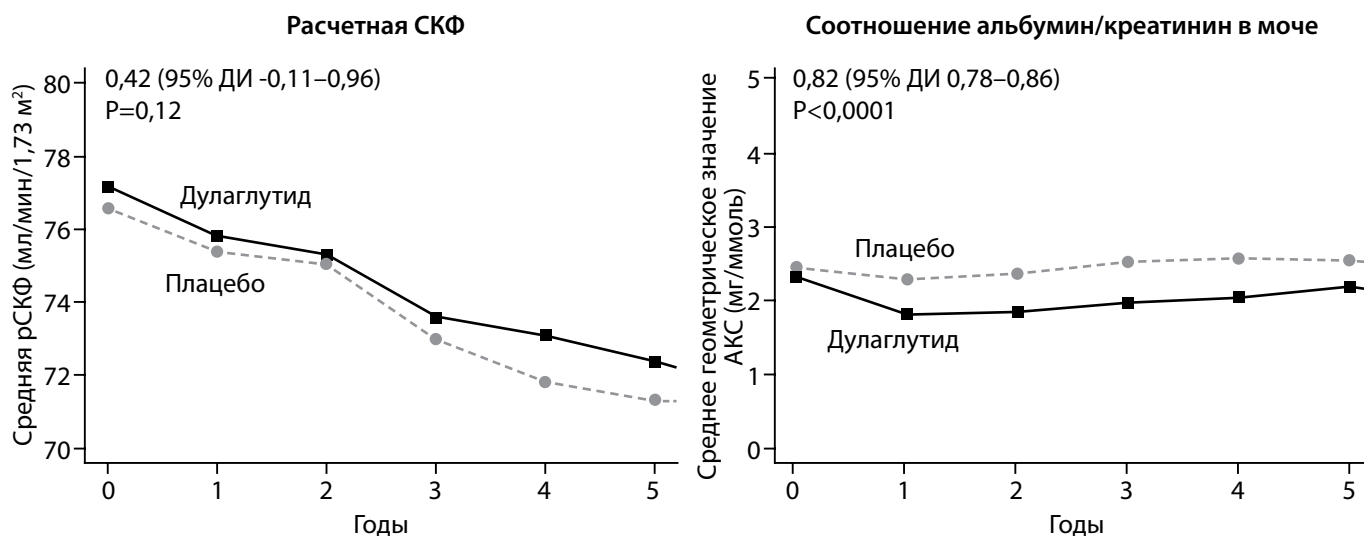


Рисунок 5. Динамика показателей функции почек в исследовании REWIND.

Полученное преимущество сохранялось после учета конкурирующего риска смерти (ОР 0,86; 95% ДИ 0,78–0,94; $p=0,001$). Был определен риск развития каждого компонента комбинированной конечной почечной точки: развития макроальбуминурии (ОР 0,77; 95% ДИ 0,68–0,87; $p<0,0001$), снижения рСКФ на 30% и более (ОР 0,89; 95% ДИ 0,78–1,01; $p=0,066$), инициации заместительной почечной терапии (ОР 0,75; 95% ДИ 0,39–1,44; $p=0,39$). Основную роль в полученном преимуществе для группы дулаглутид, как и в предыдущих исследованиях АР-ГПП1, сыграло снижение риска развития макроальбуминурии. Эффект дулаглутид на ренальный исход отмечен в подгруппах, различающихся по исходной рСКФ, альбуминурии и использованию препаратов для блокады РААС, а также по возрасту, полу, длительности диабета, HbA_{1c} . Следует отметить отсутствие различий в частоте серьезных почечных нежелательных явлений в группах дулаглутид и плацебо.

Надежность этих оценок эффектов дулаглутид на почечные исходы была дополнительно изучена методом чувствительного анализа, показавшего ассоциацию дулаглутид со снижением риска падения рСКФ на 40% и более (ОР 0,70; 95% ДИ 0,57–0,85; $p=0,0004$) и на 50% и более (ОР 0,56; 95% ДИ 0,41–0,76; $p<0,0001$) с соответствующими результатами для комбинированной почечной точки.

К концу исследования соотношение А/Кр мочи в группе дулаглутид оставалось ниже, чем в группе плацебо ($p<0,0001$), а рСКФ не различалась ($p=0,12$) (рис. 5).

Снижение HbA_{1c} и систолического АД было более выраженным в группе дулаглутид, что, возможно, частично могло повлиять на ренальные исходы, особенно на альбуминурический компонент, согласно имеющимся литературным данным [57, 58].

Таким образом, исследовательский анализ вторичных ренальных исходов у пациентов среднего и пожилого возраста со средней рСКФ 76,9 мл/мин/1,73 м² и наличием патологической альбуминурии в 35% случаев, получавших еженедельно 1,5 мг дулаглутид п/к (медиана наблюдения 5,4 лет), показал значимое снижение риска развития комбинированной конечной почечной точки в сравнении с плацебо. Полученные данные подтверждают возможность предотвратить развитие ренального события у каждого 31 пациента с СД2 при лечении дула-

глутидом в эти сроки. Хотя дулаглутид численно снизил риск развития всех трех компонентов комбинированной конечной почечной точки, наибольший эффект отмечен для развития макроальбуминурии. Эти данные согласуются с результатами исследований других АР-ГПП1 по сердечно-сосудистым исходам, в которых ренальный исход оказался под сильным воздействием снижения риска развития макроальбуминурии.

Не удалось подтвердить полученный ранее преимущественный эффект дулаглутид на замедление снижения рСКФ у лиц с почечной недостаточностью (средняя рСКФ 38 мл/мин/1,73 м²) в исследовании AWARD-7 [59]. Впрочем, при оценке чувствительности в исследовании REWIND было показано влияние дулаглутид на снижение рСКФ на 40% и 50% и более, подтверждающее возможную ренопротекцию, которая заслуживает дальнейшего изучения.

Что же добавили полученные результаты к нашим знаниям о ренальных эффектах АР-ГПП1? Прежде всего, подтверждение возможности терапии дулаглутидом снижения риска прогрессирования почечной патологии и персистенции (сохранения) этого эффекта в течение 5 лет у пациентов с СД2 с широким диапазоном базовой почечной функции, контроля гликемии и выраженности сердечно-сосудистой патологии, включая факторы риска ее развития. Многоцентровой дизайн, большая популяция пациентов, длительность наблюдения, несомненно, усиливают значимость полученных данных. Важно отметить, что результаты ренальных исходов выходят за рамки влияния дулаглутид на контроль гликемии, веса, АД и независимы от блокады РААС.

Несмотря на убедительные результаты исследований АР-ГПП1, преждевременно делать однозначные выводы о ренальных преимуществах этой группы препаратов, поскольку они получены в рамках оценки их сердечно-сосудистой безопасности. Иницированное исследование FLOW, испытывающее эффекты семаглутид у пациентов с ДБП, призвано ответить на вопрос – могут ли быть АР-ГПП1 полезным инструментом для лечения почечной патологии? Первичная конечная точка в 5-летнем исследовании имеет определенный ренальный статус – снижение рСКФ на 50% и более, достижение ТПН, ренальная смерть или смерть от сердечно-сосудистых заболеваний.

Наступает эра новых препаратов (по сути, сахароснижающих) для профилактики и лечения ДБП, нацеленных на долгосрочную перспективу клинических преимуществ с учетом высокого кардиоваскулярного риска. Более того, вероятно, различающиеся пути ренопротекции могут дать комPLEMENTАРНЫЙ результат при их комбинации (прежде всего, АР-ГПП1 с ингибиторами НГЛТ2). Исследование механизмов кардиоренальных влияний этих групп препаратов в будущем может помочь и популяции пациентов без СД.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Участие авторов. Шамхалова М.Ш. – написание, редактирование текста; Скляник И.А. – редактирование текста; Шестакова М.В. – редактирование и финальное утверждение рукописи. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Koye DN, Magliano DJ, Nelson RG, Pavkov ME. The global epidemiology of diabetes and kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018;25(2):121–132. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2017.10.011>
- Tonneijck L, Muskiet MH, Smits MM, et al. Glomerular hyperfiltration in diabetes: mechanisms, clinical significance, and treatment. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(4):1023–1039. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2016060666>
- Осложнения сахарного диабета. Лечение и профилактика / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. — М.: МИА, 2017. — 744 с. [Oslozhneniya sakharnogo diabeta. Lecheniye i profilaktika. Ed. by I.I. Dedov, M.V. Shestakova. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2017. 744 p. (In Russ.)]
- Afrarian M, Zelnick LR, Hall YN, et al. Clinical manifestations of kidney disease among US adults with diabetes, 1988–2014. *JAMA*. 2016;316(6):602–610. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.10924>
- Fox CS, Matsushita K, Woodward M, et al. Associations of kidney diseases measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet*. 2012;380(98540):1662–1673. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61350-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61350-6)
- Shyangdan DS, Royle P, Clar C, et al. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database System Rev*. 2011;2011:CD006423. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006423.pub2>
- Nauck M. Incretin therapies: highlighting common features and differences in the modes of action of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(3):203–216. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12591>
- Smits MM, van Raalte DH, Tonneijck L, et al. GLP-1 based therapies: clinical implications for gastroenterologists. *Gut*. 2016;65(4):702–711. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310572>
- Bethel MA, Patel RA, Merrill P, et al. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: meta-analysis. *Lancet Diab Endocr*. 2018;6(2):105–113. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30412-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30412-6)
- Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 Update to: management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2020;43(2):487–493. doi: <https://doi.org/10.2337/dci19-0066>
- Avgerinos I, Karaqiannis T, Malandris K, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and microvascular outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(1):188–193. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13484>
- Dicembrini I, Nreu B, Scatena A, et al. Microvascular effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol*. 2017;54(10): 933–941. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-017-1031-9>
- Gargiulo P, Savarese G, D'Amore C, et al. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 agonists on macrovascular and microvascular events in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017;27(12):1081–1088. doi: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2017.09.006>
- Greco EV, Russo G, Giandalia A, et al. GLP-1 receptor agonist and kidney protection. *Medicina*. 2019;55:233. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina55060233>
- Skov J, Dejgaard A, Frokiaer J, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1): effect on kidney hemodynamics and renin-angiotensin-aldosterone system in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(4):E664–E671. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3855>
- Gutzwiller JP, Tschopp S, Bock A, et al. Glucagon-like peptide 1 induces natriuresis in healthy subjects and in insulin-resistant obese men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):3055–3061. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031403>
- Asmar A, Simonsen L, Asmar M, et al. Renal extraction and acute effects of glucagon-like peptide-1 on central and renal hemodynamics in healthy men. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2015;308(8):E641–E649. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00429.2014>
- Muskiet MH, Tonneijck L, Smits MM, et al. Acute renal haemodynamic effects of glucagonlike peptide-1 receptor agonist exenatide in healthy overweight men. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(2):178–185. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12601>
- Tonneijck L, Smits MM, Muskiet MH, et al. Acute renal effects of the GLP-1 receptor agonist exenatide in overweight type 2 diabetes patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetologia*. 2016;59(7):1412–1421. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-016-3938-z>
- Skov J, Pedersen M, Holst JJ, et al. Short-term effects of liraglutide on kidney function and vasoactive hormones in type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(1):581–589. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12651>
- Kim M, Platt MJ, Shibasaki T, et al. GLP-1 receptor activation and Epac2 link atrial natriuretic peptide secretion to control of blood pressure. *Nat Med*. 2013;19(5):567–575. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.3128>
- Lovshin JA, Barnie A, de Almeida A, et al. Liraglutide promotes natriuresis but does not increase circulating levels of atrial natriuretic peptide in hypertensive subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(1):132–139. doi: <https://doi.org/10.2337/dc14-1958>
- Tonneijck L, Smits MM, Muskiet MH, et al. Renal effects of DPP-4 inhibitor sitagliptin or GLP-1 receptor agonist liraglutide in overweight patients with type 2 diabetes: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care*. 2016;39(11):2042–2050. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-1371>
- Fujita H, Morii T, Fujishima H, et al. The protective roles of GLP-1R signaling in diabetic nephropathy: possible mechanism and therapeutic potential. *Kidney Int*. 2014;85(3):579–589. doi: <https://doi.org/10.1038/ki.2013.427>
- Tanaka T, Higashijima Y, Wada T, Nangaku M. The potential for renoprotection with incretin-based drugs. *Kidney Int*. 2014;86(4):701–711. doi: <https://doi.org/10.1038/ki.2014.236>
- Thomas MC. The potential and pitfalls of GLP-1 receptor agonists for renal protection in type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2017;43 Suppl 1:2S20–2S27. doi: [https://doi.org/10.1016/S1262-3636\(17\)30069-1](https://doi.org/10.1016/S1262-3636(17)30069-1)
- Farah LX, Valentini V, Pessoa TD, et al. The physiological role of glucagon-like peptide-1 in the regulation of renal function. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016;310(2):F123–F127. doi: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00394.2015>
- McDonough AA, Leong PK, Yang LE. Mechanisms of pressure natriuresis: how blood pressure regulates renal sodium transport. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;986:669–677. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2003.tb07281.x>
- Van Baar MJ, van der Art AB, Hoogenberg K, et al. The incretin pathway as a therapeutic target in diabetic kidney disease: a clinical focus on GLP-1 receptor agonists. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2019;10:2042018819865398. doi: <https://doi.org/10.1177/2042018819865398>
- Pyke C, Heller RS, Kirk RK, et al. GLP-1 receptor localization in monkey and human tissue: Novel distribution revealed with extensively validated monoclonal antibody. *Endocrinology*. 2014;155(4):1280–1290. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2013-1934>
- Muskiet MH, Smits MM, Morsink LM, Diamant M. The gut-renal axis: do incretin-based agents confer renoprotection in diabetes? The gut-renal axis: do incretin-based agents confer renoprotection in diabetes? *Nat Rev Nephrol*. 2014;10(2):88–103. doi: <https://doi.org/10.1038/nrneph.2013.272>
- Von Scholten BJ, Hansen TW, Goetze JP, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist (GLP-1 RA): long-term effect on kidney function in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2015;29(5):670–674. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.04.004>

33. Von Scholten BJ, Lajer M, Goetzel JP, et al. Time course and mechanisms of the anti-hypertensive and renal effects of liraglutide treatment. *Diabet Med*. 2015;32(3):343–352. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.12594>
34. Davies MJ, Bain SC, Atkin SL, et al. Efficacy and safety of liraglutide versus placebo as add-on to glucose-lowering therapy in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (LIRARENAL): a randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2016;39(2):222–230. doi: <https://doi.org/10.2337/dc14-2883>
35. Tuttle KR, Heilmann C, Hoogwerf BJ, et al. Effects of exenatide on kidney function, adverse events, and clinical end points of kidney disease in type 2 diabetes. *Am J Kidney Dis*. 2013;62(2):396–398. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.03.026>
36. Tuttle KR, McKinney TD, Davidson JA, et al. Effects of once-weekly dulaglutide on kidney function in patients with type 2 diabetes in phase II and III clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(3):436–441. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12816>
37. Von Scholten BJ, Persson F, Rosenlund S, et al. The effect of liraglutide on renal function: a randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(2):239–247. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12808>
38. Tonneijck L, Muskiet MH, Smits MM, et al. Postprandial renal haemodynamic effect of lixisenatide versus once-daily insulin glulisine in type 2 diabetes patients on insulin-glargine: an 8-week, randomised, open-label trial. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(12):1669–1680. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12985>
39. Lee YS, Jun HS. Anti-inflammatory effects of GLP-1-based therapies beyond glucose control. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:3094642. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/3094642>
40. Deb DK, Bao R, Li YC. Critical role of the cAMP-PKA pathway in hyperglycemia-induced epigenetic activation of fibrogenic program in the kidney. *FASEB J*. 2017;31(5):2065–2075. doi: <https://doi.org/10.1096/fj.201601116R>
41. Kadera R, Shikata K, Kataoka HU, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist ameliorates renal injury through its anti-inflammatory action without lowering blood glucose level in a rat model of type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2011;54(4):965–978. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-010-2028-x>
42. Hendarto H, Inoguchi T, Maeda Y, et al. GLP-1 analog liraglutide protects against oxidative stress and albuminuria in streptozotocin-induced diabetic rats via protein kinase A-mediated inhibition of renal NAD(P)H oxidases. *Metabolism*. 2012;61(10):1422–1434. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2012.03.002>
43. Sourris KC, Yao H, Jerums G, et al. Can targeting the incretin pathway dampen RAGE-mediated events in diabetic nephropathy? *Curr Drug Targets*. 2016;17(11):1252–1264. doi: <https://doi.org/10.2174/1389450116666150722141418>
44. Xin W, Li Z, Xu Y, et al. Autophagy protects human podocytes from high glucose-induced injury by preventing insulin resistance. *Metabolism*. 2016;65(9):1307–1315. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.05.015>
45. Yang H, Li H, Wang Z, et al. Exendin-4 ameliorates renal ischemia-reperfusion injury in the rat. *J Surg Res*. 2013;185(2):825–832. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2013.06.042>
46. Wang C, Li L, Liu S, et al. GLP-1 receptor agonist ameliorates obesity-induced chronic kidney injury via restoring renal metabolism homeostasis. *PLoS ONE*. 2018;13(3):e0193473.
47. Roscioni SS, Heerspink HJ, de Zeeuw D. The effect of RAAS blockade on the progression of diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10(2):77–87. doi: <https://doi.org/10.1038/nrneph.2013.251>
48. Wang L, Li P, Tang Z, et al. Structural modulation of the gut microbiota and the relationship with body weight: compared evaluation of liraglutide and saxagliptin treatment. *Sci Rep*. 2016;6:33251. doi: <https://doi.org/10.1038/srep33251>
49. Sircana A, de Michieli F, Parente R, et al. Gut microbiota, hypertension and chronic kidney disease: recent advances. *Pharmacological Research*. 2019;144:390–408. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.01.013>
50. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2247–2257. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1509225>
51. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311–322. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>
52. Marso SP, Bain SC, Conso A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834–1844. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>
53. Bethel MA, Mentz RJ, Merrill P, et al. Renal outcomes in the EXenatide study of cardiovascular event lowering (EXSCEL). *Diabetes*. 2018;67(Suppl. 1):A522. doi: <https://doi.org/10.2337/db18-522-p>
54. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392(10157):1519–1529. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32261-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32261-X)
55. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10193):121–130. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31149-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3)
56. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomized, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10193):131–138. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31150-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31150-X)
57. Zoungas S, Arima H, Gerstein HC, et al. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomized controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(6):431–437. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30104-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30104-3)
58. Xie X, Atkins E, Lv J, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10017):435–443. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00805-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00805-3)
59. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, et al. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomized trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(8):605–617. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30104-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30104-9)

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Шамхалова Минара Шамхаловна**, д.м.н. [Minara S. Shamhalova, MD, PhD]; адрес: 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova str., Moscow, 117036 Russian Federation];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3433-0142>; eLibrary SPIN: 4942-5481; e-mail: shamkhalova@mail.ru

Скляник Игорь Александрович, н.с. [Igor A. Sklyanik, MD, research associate];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7768-4717>; eLibrary SPIN: 7081-8077; e-mail: sklyanik.igor@gmail.com
Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., проф., академик РАН [Marina V. Shestakova MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: nephro@endocrincentr.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Шамхалова М.Ш., Скляник И.А., Шестакова М.В. Нефропротективный потенциал агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 // Сахарный диабет. — 2020. — Т. 23. — №1. — С. 56-64. doi: 10.14341/DM12379

TO CITE THIS ARTICLE:

Shamkhalova MS, Sklyanik IA, Shestakova MV. Nephroprotective potential of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(1):56-64. doi: 10.14341/DM12379

ХОЛЕСТЕРИН, НЕ СВЯЗАННЫЙ С ЛИПОПРОТЕИНАМИ ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ, И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И ДИСЛИПИДЕМИЕЙ

© Alberto Zambon

Медицинский факультет – DIMED, университет Падуя, Италия

Повышенный уровень липидов в крови является одним из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2). Дислипидемия на фоне СД характеризуется наличием потенциально атерогенных липидов, включая высокие уровни триглицеридов (ТГ) в плазме, умеренно повышенным уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и низким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП). Терапия статинами, направленная на снижение уровня ХС ЛПНП, является основным методом лечения с целью снижения риска развития ССЗ, обусловленных атеросклерозом. Однако, несмотря на достижение целевых уровней ХС ЛПНП, у пациентов с дислипидемией на фоне СД сохраняется высокий риск развития остаточных нежелательных явлений, связанных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Следовательно, существует необходимость обращать внимание на другие компоненты (например, повышенные уровни ТГ) атерогенной дислипидемии, на которые не влияет терапия статинами. В этом обзоре подчеркнуты клинические преимущества использования уровня ХС не-ЛПВП как единственного маркера, который включает все атерогенные липопротеины, в качестве основной цели терапии, направленной на снижение риска развития остаточных явлений, связанных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: риск развития сердечно-сосудистых заболеваний; дислипидемия на фоне сахарного диабета; фенофибрат; липопротеины низкой плотности; липопротеины, отличные от липопротеинов высокой плотности; статины; триглицериды; омега-3 жирные кислоты

NON- HIGH-DENSITY LIPOPROTEIN CHOLESTEROL AND CARDIOVASCULAR DISEASE IN PATIENTS WITH DIABETIC DYSLIPIDAEMIA

© Alberto Zambon

Department of Medicine - DIMED, University of Padova, Italy

Elevated levels of blood lipids are one of the major risk factors for cardiovascular (CV) disease in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetic dyslipidaemia is characterised by the presence of potentially atherogenic lipids, including high levels of plasma triglycerides (TGs), mild-to-moderately elevated levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and low levels of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C). Statin therapy to reduce LDL-C levels is the mainstay of treatment practice to reduce CV risk. However, despite achieving targets for LDL-C, patients with diabetic dyslipidaemia remain at a high risk of residual CV events. Hence there is a need to target other components (i.e. elevated TGs) of the atherogenic dyslipidaemia that are not affected by treatment with statins. This review highlights the clinical benefits of using non-HDL-C, a single marker that includes all atherogenic lipoproteins, as a leading treatment target to reduce the residual CV risk.

KEYWORDS: cardiovascular risk; diabetic dyslipidaemia; fenofibrate; low-density lipoprotein cholesterol; non-high-density lipoprotein cholesterol; statins; triglycerides; omega-3 fatty acids

ДИСЛИПИДЕМИЯ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Основным фактором, способствующим повышению риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности от ССЗ у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2), является дислипидемия [1]. Дислипидемия на фоне СД характеризуется наличием качественных и количественных атерогенных липидных нарушений, включая повышение уровня триглицеридов (ТГ) в плазме, низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и несколько повы-

шенный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) с преобладанием мелких плотных частиц ЛПНП [2, 3].

СТАТИНЫ И РИСК РАЗВИТИЯ ССЗ

Выбор терапии для лечения дислипидемии на фоне СД в первую очередь направлен на снижение риска развития ССЗ [4]. Данные рандомизированных клинических исследований (РКИ) [5–8], а также метаанализов [9] показали, что снижение уровней ХС ЛПНП при

терапии статинами связано с заметным снижением осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД2 с предшествующим ССЗ или без него. Поэтому, согласно клиническим рекомендациям, пациентам с СД, наряду с изменением образа жизни, в качестве препаратов первой линии гиплипидемической терапии следует назначать статины [10, 11]. Согласно клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза (ESC/EAS), целевой уровень ХС ЛПНП должен составлять <1,4 ммоль/л у пациентов с очень высоким риском развития осложнений ССЗ (подавляющее большинство пациентов с СД) и <1,8 ммоль/л у пациентов с высоким риском развития осложнений ССЗ [10]. У пациентов, которые не могут достичь целевого уровня ХС ЛПНП на фоне приема максимально переносимой дозы статинов, рекомендуется добавление эзетимиба или, в некоторых случаях, ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK-9) [12].

Однако в настоящее время известно, что даже при достижении рекомендуемых целевых уровней ХС ЛПНП остается значительный риск развития осложнений ССЗ [13]. Метаанализ, включающий исследование более 18 000 пациентов с СД из 14 РКИ, показал, что на фоне терапии статинами, несмотря на эффективное снижение количества случаев осложнений сердечно-сосудистых заболеваний на 1 ммоль/л снижения уровня ХС ЛПНП, у 15,6% пациентов с СД были зарегистрированы осложнения ССЗ по сравнению с 13,7% пациентов без СД [9]. Аналогично в исследовании TNT (Treating to New Targets), при котором применение аторвастатина в дозе 80 мг/сут продемонстрировало снижение относительного риска развития осложнений ССЗ на 22% по сравнению с дозой 10 мг/сут,кумулятивная заболеваемость за 5 лет показала, что у 1 из 11 пациентов наблюдались осложнения ССЗ [6]. Кроме того, результаты знаковых исследований показали, что частота развития осложнений ССЗ у пациентов с СД на фоне приема статинов была намного выше, чем у пациентов без СД, получавших плацебо (табл. 1) [5, 7, 14–16].

Таблица 1. Остаточный риск развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом и без него, получавших липидоснижающие лекарственные препараты

Название исследования, ссылка	Терапия	Нежелательные явления	Частота осложнений у пациентов, не страдающих сахарным диабетом (%)		Частота осложнений у пациентов с сахарным диабетом (%)	
			Статин	Плацебо	Статин	Плацебо
HPS [5]	Симвастатин	Смерть от ИБС, нелетальный ИМ, инсульт, реваскуляризация	19,8	25,7	33,4	37,8
CARE [7]	Правастатин	Смерть от ИБС, нелетальный ИМ, АКШ, ЧТКА	19,0	25,0	29,0	37,0
LIPID [14]	Правастатин	Смерть от ИБС, нелетальный ИМ	12,0	15,0	19,0	23,0
PROSPER [15]	Правастатин	Смерть от ИБС, нелетальный ИМ, инсульт	13,1	16,0	23,1	18,4
ASCOT-LLA [16]	Аторвастатин	Смерть от ИБС, нелетальный ИМ	4,9	8,7	9,6	11,4
IMPROVE-IT [17]	Статин + эзетимиб	Смерть от осложнений ССЗ, нефатальный ИМ, нестабильная стенокардия, требующая повторной госпитализации, реваскуляризация, инсульт	30,2	30,8	40,0	45,5
FOURIER [18]	Статин + эволокумаб		11,4	13,0	14,4	17,1

Примечания: ASCOT-LLA – англоскандинавское исследование кардиальных исходов – группа снижения уровня липидов; АКШ – аортокоронарное шунтирование; CARE – холестерин и повторяющиеся события; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СС – сердечно-сосудистые; FOURIER – исследование последних сердечно-сосудистых исходов на фоне приема ингибиторов PCSK9 у пациентов с повышенным риском; HPS – исследование по защите сердца; IMPROVE-IT – прогресс в сокращении исходов: международное исследование эффективности препарата Виторин; LIPID – длительное лечение правастатином ишемической болезни сердца; ИМ – инфаркт миокарда; PROSPER – проспективное исследование применения правастатина у пожилых пациентов, находящихся в группе риска; ЧТКА – чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика.

Исследование IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) показало, что добавление к симвастатину эзетимиба приводило к постепенному снижению уровней ХС ЛПНП и улучшению исходов ССЗ у пациентов с СД по сравнению пациентами, принимавшими только симвастатин. Однако, несмотря на то, что уровни ХС ЛПНП составляли около 1,4 ммоль/л, терапия симвастатином в комбинации с эзетимибом выявила частоту развития осложнений ССЗ, составившую 30% в течение 5 лет [17]. Исследование FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk) также показало, что у пациентов с СД добавление ингибитора PCSK-9, эволокумаба к терапии статинами приводило к снижению уровня ХС ЛПНП до 0,78 ммоль/л; однако у этих пациентов был зарегистрирован более высокий риск развития осложнений ССЗ по сравнению с пациентами без СД при более высоких уровнях ХС ЛПНП (2,3 ммоль/л) [18]. В целом эти результаты позволяют предположить, что у пациентов с СД остаточный риск развития осложнений ССЗ выше, что указывает на необходимость фокусироваться на других компонентах атерогенной дислипидемии, на которые терапия статинами не оказывает влияния.

НОВЫЕ ЦЕЛИ ТЕРАПИИ, НАПРАВЛЕННОЙ НА СНИЖЕНИЕ ОСТАТОЧНОГО РИСКА РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Результаты исследования ACCORD-Lipid (The ACCORD Study Group. Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus) подтвердили влияние атерогенной дислипидемии на остаточный риск развития осложнений ССЗ, в котором у пациентов, получавших симвастатин с контролируемыми уровнями ХС ЛПНП, наблюдался более высокий риск развития осложнений ССЗ, более 70%, в то время когда уровни ТГ и ХС ЛПВП не достигали целевых значений [19, 20]. Генетические исследования также показали, что повышенные уровни липопротеинов, богатых ТГ, и остаточного холестерина (рассчитанного как отличный от ХС ЛПНП плюс ХС ЛПВП относительно общего холестерина [ОХ]) приводили к повышенному риску развития осложнений ССЗ и смертности от любой причины [21, 22]. Следовательно, оптимизация дополнительных целей терапии у пациентов с высоким риском развития осложнений ССЗ должна считаться главным приоритетом, несмотря на достижение целевых уровней ХС ЛПНП [23]. Результаты популяционных исследований привлекли внимание к показателю ХС не-ЛПВП как к лучшему предиктору риска развития осложнений ССЗ по сравнению с использованием только показателя ХС ЛПНП у пациентов, получавших статины [24, 25]. ХС не-ЛПВП, по существу, представляет собой совокупность всех липопротеинов, обладающих атерогенным потенциалом, а именно ХС ЛПНП, ХС липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), ХС липопротеинов средней плотности, липопротеина (а), хиломикронов и их остатков, богатых ТГ [24, 26]. Метаанализ, включающий исследование более 60 000 пациентов, получавших статины, в 8 исследова-

ниях, показал, что у пациентов, которые достигли целевых уровней ХС ЛПНП, но не достигли таковых в отношении ХС не-ЛПВП, риск развития сердечно-сосудистых осложнений был на 32% выше, чем у пациентов, достигших целевых уровней ХС не-ЛПВП [25]. Таким образом, вновь был сделан акцент на использование уровня ХС не-ЛПВП в качестве потенциальной мишени для лечения остаточного риска развития осложнений ССЗ у пациентов с дислипидемией и особенно с инсулинорезистентностью [27].

Помимо простоты включения всех атерогенных липопротеинов в один маркер, использование показателя ХС не-ЛПВП также более практично, поскольку его значение можно легко рассчитать (как разницу между ОХ и ХС ЛПВП) без необходимости проведения анализа натошак и без дополнительных затрат [26]. Согласно клиническим рекомендациям Международного общества атеросклероза (IAS) и Национального института здравоохранения и качества медицинской помощи (NICE), показатель ХС не-ЛПВП следует использовать в качестве основной терапевтической цели у пациентов с риском развития осложнений ССЗ [28, 29]. И наоборот, согласно клиническим рекомендациям ESC/EAS, Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американского колледжа эндокринологии (AAACE/AACE), показатель ХС не-ЛПВП следует использовать в качестве дополнительной цели терапии у лиц с высоким риском развития осложнений ССЗ после достижения целевого уровня ХС ЛПНП. Рекомендуемый целевой уровень ХС не-ЛПВП – это концентрация ХС ЛПНП плюс 0,8 ммоль/л [10, 11].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ДОСТИЖЕНИЮ ЦЕЛЕВОГО УРОВНЯ ХС НЕ-ЛПВП

Как упоминалось выше, на компонент ХС ЛПНП показателя ХС не-ЛПВП у пациентов с высоким риском развития осложнений ССЗ можно влиять с помощью применения максимально переносимой дозы статина или комбинации статина и эзетимиба (или ингибитора PCSK-9) [5, 17, 18]. Самыми частыми методами лечения, направленными на оставшиеся липидные компоненты ХС не-ЛПВП, являются средства, действующие в основном на уровень ТГ и включающие омега-3 жирные кислоты и фибраты [10].

Омега-3 жирные кислоты

Омега-3 жирные кислоты, такие как эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК), применяли для снижения уровня ТГ у пациентов с гипертриглицеридемией. Механизм их действия заключается в снижении синтеза ЛПОНП в печени и повышении уровня липопротеинлипазы после приема пищи [30]. Результаты нескольких РКИ показали, что добавление омега-3 жирных кислот (в дозах 4 мг/сут) к терапии статинами эффективно для снижения уровня ТГ в сыворотке у пациентов с СД и другими факторами риска развития осложнений ССЗ [31–33].

В недавнем исследовании REDUCE-IT (Reduction of cardiovascular Events with Icosapent Ethyl Intervention Trial) провели оценку, насколько ЭПК высокой степени очистки уменьшает риск развития нежелательных явлений, связанных с ишемической болезнью сердца

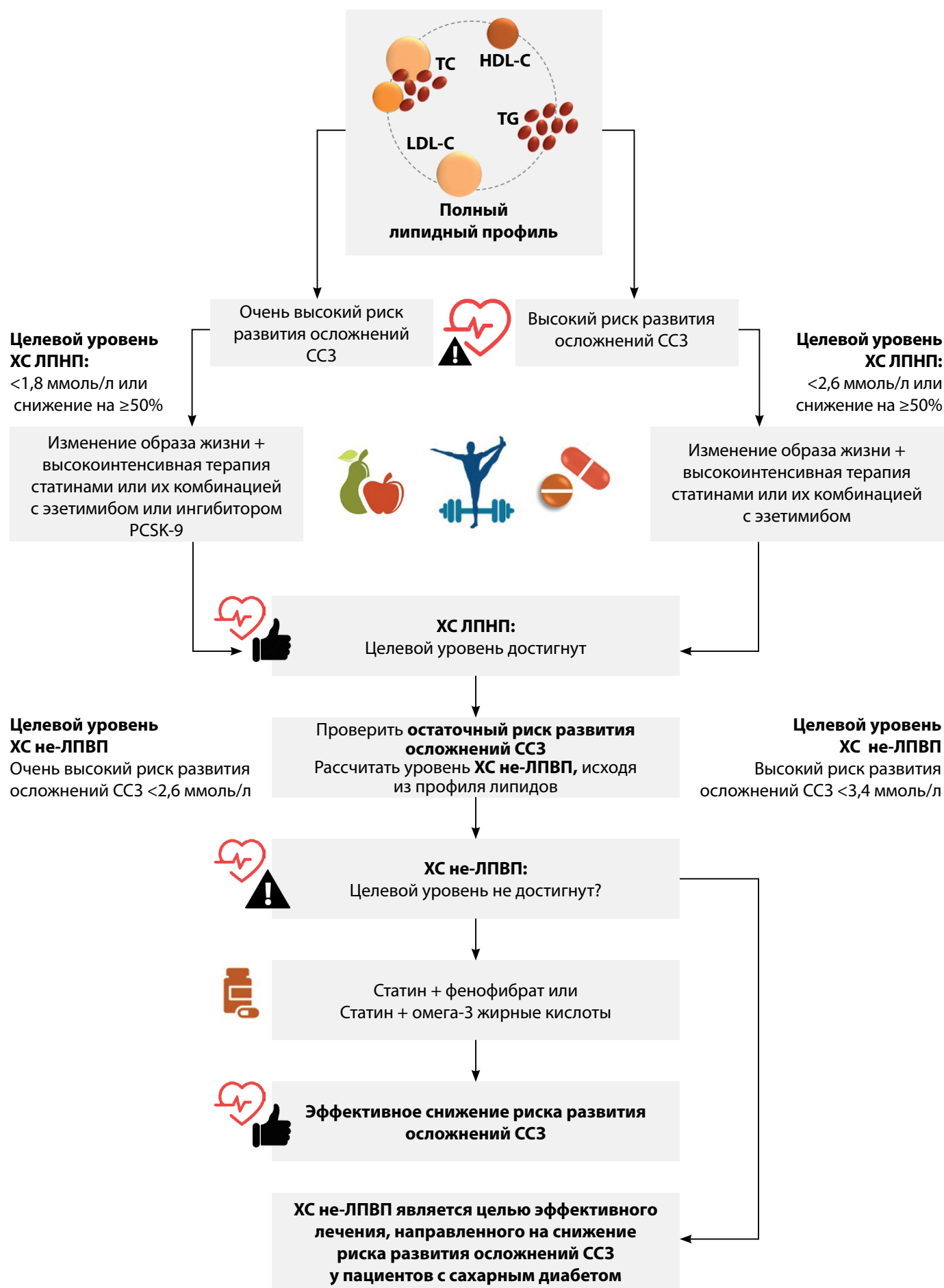


Рис. 1. Особенности лечения для снижения риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом: СС – сердечно-сосудистый; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; PCSK-9 – пропротеиновая конвертаза субтилизин/кексин типа 9; ТГ – триглицериды; ОХ – общий холестерин

(ИБС), у пациентов, получавших статины, с гипертриглицеридемией (от 1,52 до 5,63 ммоль/л) и высоким риском развития осложнений ССЗ. Это двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование охватило более 8000 пациентов, которые находились под наблюдением в среднем в течение 4,9 года. Снижение на 25% уровня смертности от осложнений ССЗ, несмертельного инфаркта миокарда (ИМ), инсульта, реваскуляризации или нестабильной стенокардии наблюдали у пациентов, получавших терапию ЭПК (в дозе 2 мг 2 раза в сутки) по сравнению с пациентами, принимавшими комбинацию плацебо и статина ($p < 0,001$). Аналогичное преимущество наблюдали у пациентов с СД и без него, число которых составило приблизительно 58% относительно числа зарегистрированных пациентов в каждой группе лечения. Среднее снижение уровня ТГ на 19,7% по сравнению с исходным было отмечено в группе ЭПК по сравнению с группой плацебо ($p < 0,001$) [34].

Фибраты

Фибраты являются агонистами α -рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом, которые действуют через факторы транскрипции, чтобы контролировать метаболизм липидов и функцию артерий. Фибраты высокоэффективны в снижении плазменных ТГ и умеренно повышают уровень ХС ЛПВП [35].

В ходе двух проспективных РКИ, ACCORD и FIELD, изучали клиническое действие фенофибрат у пациентов с СД. В исследовании ACCORD подгруппа пациентов ($n=5518$), получавших терапию статинами, была рандомизирована для получения либо фенофибрат, либо плацебо. Хотя основная конечная точка (совокупность несмертельного ИМ, несмертельного инсульта или смерти по причине осложнений ССЗ) не была достигнута, клиническая польза от добавления фенофибрат к терапии статинами была очевидна в заранее определенной подгруппе пациентов с атерогенной дислипидемией (высокий уровень ТГ [$\geq 2,3$ ммоль/л] и низкий уровень ХС ЛПВП [$\leq 0,9$ ммоль/л]). Снижение риска сердечно-сосудистых осложнений на 31% было продемонстрировано при комбинированной терапии по сравнению с монотерапией статинами у пациентов с атерогенной дислипидемией, число которых составило 17% от общей популяции исследования [36]. Аналогично в исследовании FIELD применение фенофибрат показало снижение риска развития осложнений ССЗ на 27% у пациентов с дислипидемией на фоне СД, но не у пациентов без повышенного уровня ТГ в начале исследования [37]. Преимущество фибратов в отношении риска развития осложнений ССЗ было дополнительно подтверждено результатами метаанализа 5 плацебо-контролируемых исследований, направленных на сравнение влияния различных фибратов у пациентов с атерогенной дислипидемией и без нее. Этот анализ показал снижение на 35% риска развития осложнений ИБС на фоне применения фибратов, особенно у пациентов с атерогенной дислипидемией [38]. Метарегрессионный анализ исследований по изучению влияния фибратов продемонстрировал снижение на 43 и 54% риска развития осложнений ИБС на 1 ммоль/л снижения уровня ТГ у пациентов с гипертриглицеридемией и без нее соответственно [39].

Поэтому, согласно клиническим рекомендациям ААСЕ, следует применять фибраты или омега-3 жирные кислоты (в дозе 2–4 мг в сутки) у пациентов с тяжелой гипертриглицеридемией (ТГ > 500 мг/л) и для дальнейшего снижения нежелательных исходов, связанных с ССЗ, у пациентов с уровнем ТГ ≥ 200 мг/дл и уровнем ХС ЛПВП < 40 мг/дл на фоне оптимизированной терапии статинами [11]. Согласно клиническим рекомендациям ESC/EAS, следует применять фенофибрат в сочетании со статинами у пациентов с высоким риском развития осложнений ССЗ и с уровнем ТГ $> 2,3$ ммоль/л, несмотря на оптимизированное лечение статинами [10].

РЕЗЮМЕ

Статины рекомендованы в качестве первой линии гиполипидемической терапии в сочетании с изменениями образа жизни у пациентов с СД для снижения риска развития осложнений ССЗ. Тем не менее, несмотря на агрессивное снижение уровня ХС ЛПНП при терапии статинами ($\pm$ эзетимиб и ингибиторы PCSK9), значительный остаточный риск развития осложнений ССЗ особенно выражен у пациентов с СД2. Следовательно, существует необходимость в оптимизации дополнительных целей при лечении пациентов с высоким риском развития осложнений ССЗ, несмотря на достижение целевых уровней ХС ЛПНП. ХС не-ЛПВП, единственный маркер, который включает все атерогенные липопротеины, был рекомендован для использования в качестве дополнительной мишени при лечении пациентов с высоким риском развития осложнений ССЗ, так как является более удобным параметром для оценки риска по сравнению с отдельно взятым уровнем ХС ЛПНП. Клинические преимущества применения омега-3 жирных кислот и фенофибрат в отношении снижения риска развития осложнений ССЗ у пациентов с атерогенной дислипидемией хорошо известны. Поэтому ключом к снижению риска развития осложнений ССЗ у пациентов с СД является использование комплексного подхода, который включает: оптимизацию образа жизни, управление уровнем ХС ЛПНП и терапию в отношении всех атерогенных липопротеинов путем влияния на ХС не-ЛПВП (рис. 1).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. AZ получал гонорары за лекции на национальных и международных конференциях от компаний «Амджен», «Санофи», «Сервье», «Кьеви», «Альфасигма», «Эбботт», «Майлан» и «Новартис».

Благодарности. Статья основана на презентации автора, представленной на конференции Научной школы сахарного диабета «Путь пациентов с СД 2 типа: комплексный подход и качество жизни», проведенной в Москве (11–12 апреля 2019 года). Автор соответствует критериям авторства для данной рукописи, установленным Международным комитетом редакторов медицинских журналов (ICMJE), несет ответственность за общую целостность работы и окончательно одобрил версию рукописи, подлежащую публикации. Автор выражает признательность Нихаю Ганешу Мареманде, доктору наук компании «Новартис Хелскеа Прайвит Лимитед», Индия, за медицинскую письменную поддержку, которая была профинансирована компанией «Новартис Фрама АГ», Базель, Швейцария, в соответствии с руководящими принципами надлежащей практики публикации (GPP3) (<http://www.ismppr.org/gpp3>).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Vergès B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? *Diabetologia*. 2015;58(5):886–899. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3525-8>
- Taskinen MR. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice. *Diabetologia*. 2003;46(6):733–749. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-003-1111-y>
- Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, Borén J. Diabetic dyslipidaemia. *Curr Opin Lipidol*. 2006;17(3):238–246. doi: <https://doi.org/10.1097/01.mol.0000226115.97436.c0>
- Patti AM, Giglio RV, Papanas N, et al. Future perspectives of the pharmacological management of diabetic dyslipidemia. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019;12(2):129–143. doi: <https://doi.org/10.1080/17512433.2019.1567328>
- Collins R, Armitage J, Parish S, et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9374):2005–2016. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13636-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13636-7)
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352(14):1425–1435. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050461>
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med*. 1996;335(14):1001–1009. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199610033351401>
- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9435):685–696. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16895-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16895-5)
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators; Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008;371(9607):117–125. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60104-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60104-X)
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–188. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
- Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract*. 2017;23(Suppl 2):1–87. doi: <https://doi.org/10.4158/EP171764.APPGL>
- Jialal I, Singh G. Management of diabetic dyslipidemia: an update. *World J Diabetes*. 2019;10(5):280–290. doi: <https://doi.org/10.4239/wjdv.10.i5.280>
- Reiner Z. Managing the residual cardiovascular disease risk associated with HDL-cholesterol and triglycerides in statin-treated patients: a clinical update. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013;23(9):799–807. doi: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2013.05.002>
- LIPID Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1998;339(19):1349–1357. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199811053391902>
- Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9346):1623–1630. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11600-x](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11600-x)
- Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9364):1149–1158. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12948-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12948-0)
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387–2397. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410489>
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713–1722. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>
- Ferrari R, Aguiar C, Alegria E, et al. Current practice in identifying and treating cardiovascular risk, with a focus on residual risk associated with atherogenic dyslipidaemia. *Eur Heart J Suppl*. 2016;18(Suppl C):C2–C12. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suw009>
- ACCORD Study Group; Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1563–1574. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001282>
- Varbo A, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol and triglyceride-rich lipoproteins in atherosclerosis progression and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(11):2133–2135. doi: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.308305>
- Do R, Willer CJ, Schmidt EM, et al. Common variants associated with plasma triglycerides and risk for coronary artery disease. *Nat Genet*. 2013;45(11):1345–1352. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.2795>
- Aguiar C, Alegria E, Bonadonna RC, et al. A review of the evidence on reducing macrovascular risk in patients with atherogenic dyslipidaemia: A report from an expert consensus meeting on the role of fenofibrate-statin combination therapy. *Atheroscler Suppl*. 2015;19:1–12. doi: [https://doi.org/10.1016/S1567-5688\(15\)30001-5](https://doi.org/10.1016/S1567-5688(15)30001-5)
- Puri R, Nissen SE, Shao M, et al. Non-HDL cholesterol and triglycerides: implications for coronary atheroma progression and clinical events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(11):2220–2228. doi: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.307601>
- Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA*. 2012;307(12):1302–1309. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2012.366>
- Langlois MR, Chapman MJ, Cobbaert C, et al. Quantifying atherogenic lipoproteins: current and future challenges in the era of personalized medicine and very low concentrations of LDL cholesterol. A consensus statement from EAS and EFLM. *Clin Chem*. 2018;64(7):1006–1033. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2018.287037>
- Fruchart JC, Davignon J, Hermans MP, et al. Residual macrovascular risk in 2013: what have we learned? *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:26. doi: <https://doi.org/10.1186/1475-2840-13-26>
- Rabar S, Harker M, O'Flynn N, et al. Lipid modification and cardiovascular risk assessment for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2014;349:g4356. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.g4356>
- Expert Dyslipidemia Panel; Grundy SM. An international atherosclerosis society position paper: global recommendations for the management of dyslipidemia. *J Clin Lipidol*. 2013;7(6):561–565. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2013.10.001>
- Oscarsson J, Hurt-Camejo E. Omega-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid and their mechanisms of action on apolipoprotein B-containing lipoproteins in humans: a review. *Lipids Health Dis*. 2017;16(1):149. doi: <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0541-3>
- Chan DC, Watts GF, Barrett PH, et al. Regulatory effects of HMG CoA reductase inhibitor and fish oils on apolipoprotein B-100 kinetics in insulin-resistant obese male subjects with dyslipidemia. *Diabetes*. 2002;51(8):2377–2386. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.8.2377>
- Durrington PN, Bhatnagar D, Mackness MI, et al. An omega-3 polyunsaturated fatty acid concentrate administered for one year decreased triglycerides in simvastatin treated patients with coronary heart disease and persisting hypertriglyceridaemia. *Heart*. 2001;85(5):544–548. doi: <https://doi.org/10.1136/heart.85.5.544>
- Davidson MH, Stein EA, Bays HE, et al. Efficacy and tolerability of adding prescription omega-3 fatty acids 4 g/d to simvastatin 40 mg/d in hypertriglyceridemic patients: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther*. 2007;29(7):1354–1367. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2007.07.018>
- Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380(1):11–22. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812792>
- Staels B, Dallongeville J, Auwerx J, et al. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation*. 1998;98(19):2088–2093. doi: <https://doi.org/10.1161/01.cir.98.19.2088>

36. Elam M, Lovato L, Ginsberg H. The ACCORD-Lipid study: implications for treatment of dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Clin Lipidol*. 2011;6(1):9–20. doi: <https://doi.org/10.2217/clp.10.84>
37. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, et al.; Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study Investigators. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care*. 2009;32(3):493–498. doi: <https://doi.org/10.2337/dc08-1543>
38. Sacks FM, Carey VJ, Fruchart JC. Combination lipid therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363(7):692–694. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMc1006407>
39. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet*. 2014;384(9943):626–635. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61177-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61177-6)

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

Zambon A, MD, PhD, Professor, University of Padova, Italy; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7096-5201>;
e-mail: alberto.zambon@unipd.it

ЦИТИРОВАТЬ:

Zambon A. Холестерин, не связанный с липопротеинами высокой плотности и сердечно-сосудистые заболевания у пациентов с сахарным диабетом и дислипидемией // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №1. — С. 65-71. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10351>

TO CITE THIS ARTICLE:

Zambon A. Non- high-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease in patients with diabetic dyslipidaemia. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(1):65-71. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10351>

ГИПОГЛИКЕМИИ И РИСК КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ И ДЕМЕНЦИИ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

© О.Д. Остроумова^{1,2}, Е.В. Суркова³, И.В. Голобородова¹, А.В. Стародубова^{4,5}, А.И. Кочетков^{5,6}, Т.Д. Кикнадзе⁴, Г.Р. Галстян³

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

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва

³Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

⁴Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва

⁵Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва

⁶Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва

Результаты исследований показывают, что неудовлетворительный гликемический контроль и рецидивирующие эпизоды тяжелой гипогликемии ассоциированы со снижением когнитивных функций у пожилых людей с сахарным диабетом 2 типа (СД2). С другой стороны, пациенты с СД2, ассоциированным с когнитивными расстройствами/деменцией, оказываются наиболее подверженными риску развития гипогликемических состояний. Очевидно, что взаимосвязь между гипогликемией и деменцией весьма сложна и носит двунаправленный взаимоотягощающий характер.

Исследования демонстрируют также, что лица старших возрастных групп с СД2 и когнитивными нарушениями (КН) обладают высоким риском развития гипогликемических состояний как нежелательных побочных явлений со стороны сахароснижающей терапии. При этом особый интерес представляет вопрос, активно изучающийся в настоящее время, касающийся влияния разных групп антидиабетических препаратов на когнитивный статус и скорость когнитивного снижения у больных СД с наличием КН.

В данном обзоре мы предприняли попытку обобщить, систематизировать и представить имеющиеся в литературе данные, касающиеся влияния гипогликемии на риск КН и деменции у больных пожилого и старческого возраста с СД2, а также степени участия в этом процессе различных групп антидиабетических препаратов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипогликемия; когнитивные нарушения; деменция; сахарный диабет; антидиабетические препараты

HYPOGLYCEMIA AND THE RISK OF COGNITIVE IMPAIRMENT AND DEMENTIA IN ELDERLY AND SENILE PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

© Olga D. Ostroumova^{1,2*}, Elena V. Surkova³, Irina V. Goloborodova¹, Antonina V. Starodubova^{4,5}, Alexey I. Kochetkov^{5,6}, Tamara D. Kiknadze⁴, Gagik R. Galstayn³

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

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

³Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

⁴Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

⁵N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁶Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Moscow, Russia

Research results show that poor glycemic control and recurrent episodes of severe hypoglycaemia are associated with a decrease in cognitive function in elderly people with type 2 diabetes mellitus (T2DM). On the other hand, patients with diabetes mellitus associated with cognitive impairment/dementia are most at risk of developing hypoglycaemic conditions. It is obvious that the relationship between hypoglycaemia and dementia is very complex and has a mutually aggravating nature.

Studies also show that individuals of older age groups with diabetes and cognitive impairment have a high risk of developing hypoglycaemic conditions, such as unwanted side effects from glucose-lowering therapy. In this case, of particular interest is the question that is being actively studied at the present time, which is concerning the effect of different groups of glucose-lowering antidiabetic drugs on the cognitive status and the rate of cognitive decline in diabetic patients with cognitive impairment.

In this review, we attempted to summarise, systematise, and present data available in the literature concerning the effect of hypoglycaemia on the risk of cognitive impairment and dementia in elderly and senile patients with type-2 diabetes, as well as the degree of participation in this process of various groups of sugar-lowering antidiabetic drugs.

KEYWORDS: hypoglycemia; cognitive impairment; dementia; diabetes mellitus; antidiabetic drugs

Вопросы старения в настоящее время находятся в фокусе особого внимания и рассматриваются в качестве приоритетных для изучения. Демографическая ситуация, сложившаяся в большинстве развитых стран мира, в том числе и в Российской Федерации, характеризующаяся ростом продолжительности жизни и снижением рождаемости, способствовала увеличению в структуре общей численности населения доли лиц пожилого и старческого возраста. Так, если в начале XX в. в развитых странах мира доля населения в возрасте 60 и более лет составляла лишь 4–5%, то к настоящему времени этот показатель достиг уже 20–25% [1]. В ближайшие несколько десятков лет дальнейшее «старение» населения продолжится: к 2050 г. доля лиц в возрасте 60 и более лет перешагнет 30% рубеж в большинстве развитых стран мира [1]. По данным глобального отчета Age Watch (Global Age Watch Index 2015) [1], население России старше 60 лет в 2015 г. равнялось 28,7 млн человек, что составило около 22% от общей популяции. Прогнозируется, что к 2050 г. доля населения России в возрасте ≥60 лет приблизится к 29% [1].

Результатом демографического старения населения оказались многочисленные и разнообразные медицинские, социальные и экономические последствия, и одно из них – проблема когнитивных нарушений (КН) и деменции. Согласно данным ВОЗ, в 2015 г. во всем мире насчитывалось около 50 млн людей с деменцией [2]. Ежегодно регистрируется почти 10 млн новых случаев заболевания, и к 2050 г. ожидается увеличение численности больных с деменцией до 132 млн [2, 3]. Распространенность деменции тесно ассоциирована с возрастом: если частота ее выявления у лиц в возрасте ≥65 лет не превышает 0,5%, то у лиц в возрасте старше 75 лет она составляет уже 25%, а среди тех, кто старше 85 лет, – около 60% [3, 4].

Деменция – одна из основных причин инвалидизации пожилых людей во всем мире. На ее долю приходится 11,9% лет, прожитых с инвалидностью, вызванной неинфекционными заболеваниями [5]. Выраженное снижение когнитивных функций, часто сопровождаясь поведенческими и психическими нарушениями, способствует быстрой бытовой, социальной и профессиональной дезадаптации лиц, страдающих деменцией. «Бремя» деменции оказывает влияние не только на самих пациентов, но и на членов их семей, на лиц, осуществляющих уход за ними, на их семьи и общество в целом. Резко растут и материальные затраты: так, в 2015 г. общий объем расходов на уход за больными деменцией в мире составил 818 млрд долл. США, а к 2030 г. ожидается рост этого показателя до 2 трлн долл. США [3].

Однако следует понимать, что развитие деменции происходит постепенно, в течение многих лет. В большинстве случаев до деменции отмечается появление когнитивных расстройств (КР), не достигающих степени деменции, то есть не приводящих к профессиональной, социальной и бытовой дезадаптации. К таким недементным КН относятся легкие и умеренные КР, которые представляют собой последовательные и плавно переходящие друг в друга стадии патологического процесса [6]. Распространенность недементных форм КН у лиц в возрасте ≥65 лет составляет от 10,7% до 14,9% [6, 7, 8], при этом у 15% больных с недементными КН деменция развивается в течение 1 года, а у 55–70% – в течение 4 лет [9].

Популяционные данные свидетельствуют о высокой степени соответствия тенденций динамики эпидемиологических показателей КН и сахарного диабета (СД). Так, в 2015 г. СД был диагностирован у 415 млн человек, в 2017 г. – у 425 млн человек (8,8% популяции), а прогноз Международной диабетической федерации на 2045 г. предполагает увеличение числа больных СД до 629 млн человек (9,9% популяции) [10]. Доля лиц старших возрастных групп (65–79 лет) в общей структуре заболеваемости СД в 2017 г. составила 23%, а к 2045 году прогнозируется ее увеличение до 30% [10].

СД является фактором риска развития сосудистой деменции [11, 12], смешанной деменции, деменции при болезни Альцгеймера и умеренных КН [13, 14, 15]. Так, в ряде эпидемиологических исследований у больных СД 2 типа (СД2) обнаружено повышение риска развития КН и деменции до 40% [14, 16, 17].

КН при СД развиваются как результат взаимодействия совокупности ряда патогенетических факторов: метаболических (гипер-, гипогликемия), сосудистых (ишемия, эндотелиальная дисфункция), эндокринных (гиперинсулинемия и инсулинорезистентность, гиперлептинемия, гиперкортизолемиа) и неврологических факторов (церебральная атрофия), генетической предрасположенности [11].

Тяжесть КН и темпы их прогрессирования у больных СД варьируют в зависимости от возраста и типа диабета: у пациентов с СД2 в возрасте ≥60 лет чаще встречаются умеренные КН и деменция [18, 19, 20]. Причем, прогноз в плане прогрессирования умеренных КН в деменцию у пациентов с СД2 хуже, чем у пациентов без СД. Так, результаты 2 крупных метаанализов показали, что у пациентов с умеренными КР и СД2 относительный риск (ОР) развития деменции составлял 1,7 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,1–2,4) [21] и 1,7 (95% ДИ 1,1–2,6) [22] по сравнению с пациентами с умеренными КН без СД. А в исследовании Нагооп и соавт. [23] выявлено, что у пациентов с недавно диагностированным СД2 риск деменции составлял 1,16 (95% ДИ 1,15–1,18) [23] по сравнению с больными без СД. Установлено также, что деменция у пациентов с СД2 развивается в более молодом возрасте и чаще имеет сосудистый генез по сравнению с лицами без СД [24].

В свою очередь, КН снижают способность больных СД к адекватному контролю гипергликемии и увеличивают риск развития осложнений. Исследования показывают, что когнитивное снижение у пожилых людей с СД2 ассоциировано с неудовлетворительным гликемическим контролем и более частыми эпизодами тяжелой гипогликемии [25].

Уровень развития современной фармакотерапии СД2 позволяет достигать и эффективно поддерживать целевые значения гликемии и, соответственно, создавать условия для оказания дополнительного протективного воздействия в отношении сопутствующих состояний и осложнений, включая КР и деменцию. Однако некоторые нежелательные побочные реакции (НПР) при применении сахароснижающих препаратов, прежде всего гипогликемия, также ассоциированы с развитием КН и деменции.

Российские алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом приводят следующую классификацию гипогликемии [26].

Уровень 1: значения глюкозы плазмы от 3,0 до <3,9 ммоль/л (с симптомами или без) у больных СД, получающих сахароснижающую терапию, указывают на риск развития гипогликемии и требуют начала мероприятий по купированию гипогликемии независимо от наличия или отсутствия симптомов.

Уровень 2: значения глюкозы плазмы <3,0 ммоль/л, с симптомами или без – клинически значимая гипогликемия, требующая немедленного купирования.

Уровень 3: тяжелая гипогликемия – гипогликемия в пределах вышеуказанного диапазона с таким нарушением когнитивных функций (включая потерю сознания, т.е. гипогликемическую кому), которое требует помощи другого лица для купирования.

Литературные данные демонстрируют значительную вариабельность распространенности гипогликемии у больных СД, что обусловлено различиями в определениях понятия «гипогликемия» и методах регистрации, а также нередко неполной демографической и клинической характеристикой выборки и их различиями в разных исследованиях [27]. Кроме того, для пациентов старших возрастных групп существуют дополнительные трудности диагностики гипогликемических состояний. Именно у этой группы лиц классические для гипогликемии вегетативные симптомы, как правило, имеют малую выраженность или совсем отсутствуют, а имеющаяся симптоматика зачастую имитирует неврологические нарушения, или трактуется как прогрессирование деменции, или вообще не диагностируется, так как пациенты зачастую не сообщают о каких-либо симптомах при развитии эпизодов гипогликемии [27]. Это становится препятствием для определения истинной распространенности гипогликемических состояний у лиц пожилого и старческого возраста. Однако неоспоримым является тот факт, что у пациентов с СД2 старших возрастных групп частота гипогликемий выше, чем у более молодых лиц [27]. Так, в проспективном исследовании, включившем 3810 пациентов учреждений первичной медико-санитарной помощи с СД2 в возрасте ≥ 40 лет, получавших терапию одним или несколькими пероральными сахароснижающими препаратами, частота развития эпизодов гипогликемии изучалась в 3 возрастных группах: <60 лет ($n=1253$); ≥ 60 лет, но <70 лет ($n=1184$) и ≥ 70 лет ($n=1373$). Согласно полученным результатам, 11% пациентов сообщили по крайней мере об одном эпизоде гипогликемии любой тяжести в течение 12 мес. Однако в группе больных в возрасте ≥ 70 лет отмечалось большее количество эпизодов гипогликемии, чем у более молодых лиц (≥ 60 лет, но <70 лет; <60 лет): 12,8% против 10,1% и 9,0% соответственно ($p<0,01$) [28].

Высокий риск развития гипогликемии у лиц пожилого и старческого возраста обусловлен наличием у них провоцирующих факторов: преклонный возраст, недостаточное питание, терапия инсулином или препаратами сульфонилмочевины, гипогликемия в анамнезе, маскированная гипогликемия, мультиморбидность и, как следствие, полипрагмазия, хроническая печеночная или почечная недостаточность, перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака, клинически значимая депрессия, хроническая сердечная недостаточность, пребывание в учреждениях долговременного ухода, недавняя госпитализация, социальная изоляция. Демен-

ция также является одним из факторов риска развития гипогликемии [28]. Кроме того, наличие деменции увеличивает риск госпитализаций больных СД2 и, как следствие, расходов на здравоохранение [29]. Так, в исследовании W. Kaewput et al. [29], в котором приняли участие 11 404 пациента с СД2, показано, что больные с наличием деменции нуждались в более частой госпитализации по сравнению с пациентами без деменции в случае развития гипогликемии (отношение шансов (ОШ) 6,27; 95% ДИ 2,13–18,43; $p=0,001$) [29].

В свою очередь, частые эпизоды гипогликемии у пациентов старших возрастных групп представляют реальную опасность, так как способствуют появлению ряда неблагоприятных последствий, в том числе развитию КН и их прогрессированию вплоть до развития деменции [30]. В свете вышеизложенного особый интерес представляет вопрос о влиянии сахароснижающей терапии на скорость снижения когнитивных функций у больных СД с наличием КН, который в настоящее время активно изучается.

СОСТОЯНИЕ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У БОЛЬНЫХ СД2 В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ В АНАМНЕЗЕ ЭПИЗОДОВ ГИПОГЛИКЕМИИ

Имеющиеся в настоящее время немногочисленные данные клинических исследований, рассматривающих связь рецидивирующих эпизодов гипогликемии у больных СД2 с состоянием когнитивных функций, свидетельствуют о том, что пациенты с наличием подобных эпизодов в анамнезе имеют худшие показатели нейрокогнитивных тестов.

В метаанализе Chen и соавт. [31] изучали наличие и выраженность КН у больных СД с рецидивирующими эпизодами тяжелой гипогликемии. В метаанализ включено 7 исследований (одно проспективное, остальные 6 – ретроспективные), объединивших в общей сложности 4013 пациентов. Количество больных в исследованиях, включенных в данный метаанализ, варьировало от 40 до 1144, а их возраст – от 34 ± 12 лет до $74,6 \pm 2,7$ года. Из 7 исследований 3 включали только пациентов с СД 1 типа (СД1), 2 – только пациентов с СД2, одно исследование включало больных с обоими типами СД, и в одном не было информации о типе СД. Пациенты во всех исследованиях, включенных в метаанализ, были сопоставимы по возрасту и полу. Анализ когнитивных функций включал широкий спектр тестов с оценкой уровня интеллекта, памяти, скорости обработки информации, управляющих функций, психомоторной саморегуляции. Эпизоды гипогликемии в исследованиях, включенных в метаанализ, были выявлены путем анкетирования, интервьюирования участников и членов их семей, изучения баз данных медицинских учреждений.

Результаты метаанализа продемонстрировали, что у пациентов с рецидивирующими эпизодами тяжелой гипогликемии нарушение памяти было более выражено, чем у больных без таких эпизодов (стандартизованная разность средних (СРС) -0,16; 95% ДИ -0,26–-0,07; $p=0,0005$). При этом в 5 [32, 33, 34] из 13 используемых тестов, оценивающих память, эта разница между группами была статистически значимой (СРС -0,52; 95% ДИ -0,89–-0,13), а в 3 из них [32, 33] статистиче-

ски значимых различий между группами обнаружено не было. Однако при сравнении результатов этих 3 тестов у больных СД2 с наличием и отсутствием тяжелых гипогликемий было обнаружено, что пациенты с эпизодами тяжелой гипогликемии в анамнезе обладали меньшим объемом памяти (CPC -0,18; 95% ДИ -0,30–-0,06) в отличие от пациентов без подобных эпизодов. Скорость когнитивных процессов в целом по группам больных с/без тяжелых гипогликемических состояний статистически значимо не различалась между группами (CPC -0,13; 95% ДИ -0,32–0,07; $p=0,20$), однако анализ подгрупп пациентов с СД2 выявил, что низкая скорость обработки информации была статистически значимо ассоциирована с рецидивирующими эпизодами тяжелых гипогликемий (CPC -0,33; 95% ДИ -0,48–-0,18). При исследовании уровня интеллекта, психомоторной саморегуляции и управляющих функций статистически значимых различий между подгруппами не отмечено (CPC -0,05; 95% ДИ -0,22–0,12; $p=0,59$, CPC 0,19; 95% ДИ -0,05–0,42; $p=0,13$, CPC 0,01; 95% ДИ -0,26–0,25; $p=0,97$ соответственно).

Полученные результаты позволили исследователям сделать вывод о том, что у больных СД2 с наличием тяжелых гипогликемий в анамнезе снижены память и скорость когнитивных процессов по сравнению с больными без таких эпизодов в анамнезе. По мнению авторов, это свидетельствует о наличии взаимосвязи между эпизодами тяжелых гипогликемий, особенно рецидивирующих, и когнитивным статусом у взрослых пациентов с СД. В то же время авторы обращают внимание на ряд ограничений, имеющих место в данном метаанализе, а именно: небольшое количество включенных в него исследований, а также малая выборка, небольшой период наблюдения в ряде исследований. Имеет значение и ретроспективный характер дизайна абсолютного большинства исследований, оценивающий влияние на когнитивный статус только тяжелых гипогликемических состояний, опираясь, в том числе, на ретроспективные самоотчеты пациентов (анкетирование пациентов), подразумевающие субъективный характер оценки и, возможно, неполный учет числа эпизодов гипогликемии. Имеет значение и то, что в ряде исследований, включенных в метаанализ, у пациентов имел место СД1 либо неизвестный тип СД. Таким образом, можно предположить, что имеющиеся ограничения характеризуют выявленную авторами связь, скорее, как ассоциацию – объединение, без уточнения причинно-следственных связей, их направленности, что, в свою очередь, требует дальнейших исследований в этой области.

В проспективном наблюдательном исследовании Feinkohl и соавт. [33] у 831 пациента с СД2 в возрасте от 60 до 75 лет (средний возраст $67,69 \pm 4,16$) осуществлялась оценка когнитивных функций на исходном визите, а также через 4 года наблюдения. Средняя продолжительность СД2 составляла 6 лет, инсулинотерапию получали 16,7% больных, производные сульфонилмочевины – 25,3%. У 77 участников исследования в анамнезе были эпизоды гипогликемии, требовавшие посторонней помощи. Для оценки когнитивных функций авторы использовали ряд нейропсихологических тестов: субтест «лица» шкалы памяти Векслера (Faces Subtests of the Wechsler Memory Scaled Third Edition), логическая память (Logical Memory), тест вербальных ассоциаций Борков-

ского (Borkowski Verbal Fluency Test), тест вербальных ассоциаций (Verbal Fluency Test), часть В теста построения маршрута (Trail Making Test Part B), последовательность цифр и букв (Letter-Number Sequencing), тест символьно-числового кодирования (Digit Symbol Coding), субтест матрицы теста Векслера (Matrix Reasoning (MR) subtests of the Wechsler Adult Intelligence Scaled Third Edition), словарная шкала Милл Хилл (junior and senior Mill Hill Vocabulary Scale). Результаты нейропсихологических тестов были объединены для получения интегрального показателя состояния когнитивных функций – «g». Сравнение когнитивных функций у больных СД2 с наличием/отсутствием эпизодов гипогликемии, потребовавших посторонней помощи, в анамнезе показало, что исходно интегральный показатель состояния когнитивных функций у больных с эпизодами гипогликемий в анамнезе (после коррекции на возраст и пол) был ниже, чем у пациентов без эпизодов гипогликемии: -0,08 (95% ДИ -0,27–0,12) против 0,17 (95% ДИ 0,10–0,24), $p=0,019$.

Исследование поперечного типа Edinburgh Type 2 Diabetes Study [32], объединившее 1066 больных СД2, средний возраст которых составлял $67,9 \pm 4,2$ года, было направлено на определение взаимосвязи между тяжелыми гипогликемическими состояниями в анамнезе и когнитивными функциями. Длительность СД2 у включенных в исследование пациентов в среднем составляла 8,1 лет. Общее количество пациентов, сообщивших хотя бы об одном эпизоде тяжелой гипогликемии, составило 113, из них производные сульфонилмочевины получали 28%. У 86 пациентов при опросе эпизоды тяжелой гипогликемии отмечены за год до тестирования когнитивных функций. Тяжелая гипогликемия определялась как состояние, требующее посторонней помощи. Когнитивные функции изучались с помощью ряда тестов, с последующим определением показателя «g»: «лица и семейные фотографии» и логическая память теста Векслера (Faces and Family Pictures subtest and Logical Memory from the Wechsler Memory Scale Third Edition), последовательность цифр и букв (Letter-Number Sequencing), матриксы и символьно-числовое кодирование из теста Векслера (Matrix Reasoning and Digit Symbol Test from the Wechsler Adult Intelligence Scale Third Edition), тест вербальных ассоциаций (Verbal Fluency Test), часть В теста построения маршрута (Trail-Making Test, Part B). Эмоциональный статус оценивали с использованием Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS). Оценка интеллекта осуществлялась с помощью словарной шкалы Милл Хилл (combined junior and senior Mill Hill Vocabulary Scale).

В результате исследования было обнаружено, что пациенты, сообщившие хотя бы об одном эпизоде тяжелой гипогликемии, имели худшие показатели когнитивных функций по сравнению с больными без таких эпизодов в анамнезе («g»: -0,34 против 0,05, $p<0,001$), независимо от длительности заболевания, наличия сосудистых факторов риска или сердечно-сосудистых осложнений. Причем более низкие показатели когнитивных тестов соответствовали большему числу эпизодов гипогликемии в течение года до оценки когнитивных функций. Авторы сделали вывод о том, что наличие рецидивирующих тяжелых гипогликемий в анамнезе ассоциировано со снижением в последующем когнитивных функций, не-

зависимо от длительности СД и наличия сердечно-сосудистых осложнений [32].

Таким образом, результаты исследований свидетельствуют о наличии связи между эпизодами тяжелых гипогликемий и худшим состоянием когнитивных функций; они демонстрируют, что больные СД2, имеющие в анамнезе эпизоды тяжелой гипогликемии, имеют худшие показатели при нейрокогнитивном тестировании. Однако исследователи констатируют необходимость проведения дальнейших проспективных исследований на эту тему, с большим объемом выборок и оценкой когнитивных функций больных СД2 в динамике, необходимых с целью уточнения характера взаимоотношений между тяжелыми гипогликемиями и состоянием когнитивного статуса, определения причинно-следственной направленности [32].

ВЛИЯНИЕ ЭПИЗодОВ ГИПОГЛИКЕМИИ НА РИСК РАЗВИТИЯ ДЕМЕНЦИИ И ТЕМПЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ/ДЕМЕНЦИИ

Предполагают, что рецидивирующие и/или тяжелые эпизоды гипогликемии могут приводить и к прогрессированию когнитивных нарушений и развитию деменции, особенно у лиц старших возрастных групп [33]. Взаимосвязь между наличием эпизодов гипогликемии и риском развития деменции/прогрессирования КН изучалась в ряде исследований [23, 33–39].

Метаанализы

В метаанализ Mattishentand, Loke [34] было включено 9 проспективных и ретроспективных когортных исследований, объединивших 1 439 818 пациентов (средний возраст 75 лет) с СД2, принимающих сахароснижающие препараты. Для изучения взаимосвязи между эпизодами гипогликемий и риском когнитивного снижения были отобраны 5 исследований с количеством участников от 276 до 225 045. В 4 исследованиях длительность СД2 была более года, в одном из исследований СД2 охарактеризован как недавно диагностированный. Средний возраст участников составлял от 64,2 до 74 лет, в одном из исследований возраст участников был обозначен как ≥ 65 лет. Все участники получали сахароснижающую терапию (инсулин или пероральные сахароснижающие препараты), от 37,75% до 76% больных с гипогликемическими эпизодами находились на инсулинотерапии. В одном из исследований данных о процентном соотношении используемых сахароснижающих препаратов не было предоставлено. Учет гипогликемических событий основывался на результатах самоотчетов участников, а также на исследовании баз данных медицинских учреждений, страховых компаний. Период наблюдения в разных исследованиях составлял от 3 до 27 лет. В результате проведения метаанализа обнаружено статистически значимое повышение риска деменции у больных с наличием гипогликемических событий (объединенное ОШ 1,68; 95% ДИ 1,45–1,95) по сравнению с пациентами с СД2 без гипогликемических состояний в анамнезе.

Проспективные (наблюдательные) исследования

Haroon и соавт. [23] наблюдали за 225 045 больными (средний возраст 73 года) с недавно диагностированным СД2. Наиболее часто в качестве сахароснижающей тера-

пии были использованы инсулин, метформин и производные сульфонилмочевины. Целью исследования было изучить, является ли СД2 у больных пожилого возраста фактором риска развития деменции. Одной из задач исследования было выявление предикторов развития деменции у больных СД2, в том числе оценивали роль эпизодов гипогликемии. Средний период наблюдения составил 7,2 года. В результате исследования обнаружено, что у больных СД2 наличие эпизодов гипогликемии, требовавших неотложной помощи или госпитализации, было ассоциировано с более высоким риском развития деменции (ОШ 1,73; 95% ДИ 1,62–1,84).

Yaffe и соавт. [35] также изучали возможную взаимосвязь между эпизодами гипогликемии и деменцией. Авторы обследовали 783 пожилых пациента с СД негроидной и европеоидной расы, ни у кого из них на момент включения в исследование не было КН. Средний возраст больных составлял $74,0 \pm 2,8$ года, 47,6% из них составляли женщины. Из 783 пациентов 455 умерли в течение периода наблюдения (12 лет). За период наблюдения у 61 больного СД2 был как минимум один эпизод гипогликемии, потребовавший госпитализации (у 21 пациента – >1 эпизода тяжелой гипогликемии), 95% больных СД2 с эпизодами гипогликемии находились на инсулинотерапии. У 148 больных в течение периода наблюдения развилась деменция. Сравнение групп больных с наличием/отсутствием эпизодов тяжелой гипогликемии выявило двукратное увеличение риска развития деменции у больных СД2 с наличием гипогликемии по сравнению с пациентами без подобных эпизодов в анамнезе (ОШ 2,1; 95% ДИ 1,0–4,4). Частота развития деменции в случае наличия эпизодов гипогликемии составила 34,4% (у 21 больного из 61) по сравнению с 17,6% (127 пациентов из 722) среди тех, у кого эпизоды гипогликемии за период наблюдения отсутствовали ($p < 0,001$).

В исследование Chin et al. [36] были включены 1957 больных в возрасте ≥ 60 лет (средний возраст $67,5 \pm 5,5$ года), 47% из них – мужчины, средняя длительность СД2 – $7,8 \pm 7,5$ лет. Ни у кого из включенных больных не было эпизодов гипогликемии в анамнезе и КН. В течение периода наблюдения (в среднем $3,4 \pm 0,9$ года) у 118 пациентов наблюдались эпизоды гипогликемии, из них 43% получали в качестве сахароснижающей терапии производные сульфонилмочевины, 34% – метформин, 11% – инсулин. Эпизоды гипогликемии у больных СД2, включенных в исследование, были идентифицированы с помощью базы данных HIRAS, где фиксировались случаи госпитализации, обусловленные гипогликемическими состояниями.

В результате наблюдения обнаружено, что у больных, у которых имели место эпизоды гипогликемии, требовавшие госпитализации, по сравнению с теми, у кого подобных эпизодов не зафиксировано, деменция развивалась статистически значимо чаще ($6,83$ человеко-лет против $18,26$, $p = 0,0139$), а вот различия в частоте развития недементных КН у больных с эпизодами гипогликемии в сравнении с пациентами без них были не столь выражены и статистически незначимы ($0,49$ человеко-лет против $2,61$ соответственно, $p = 0,1106$). После коррекции на данные анамнеза и принимаемые лекарственные препараты отмечено, что у больных, имевших ≥ 1 эпизода гипогликемии, потребовавших госпитализации, за период наблюдения, риск деменции был повышен в 2,7 раза

(ОШ=2,689, 95% ДИ 1,080–6,694, $p=0,0335$). Выявлена также статистически значимая линейная зависимость между риском развития деменции и количеством фиксировавшихся в исследовании эпизодов гипогликемии ($p=0,0286$). Полученные данные позволили авторам сделать вывод о том, что у больных СД2 в возрасте старше 60 лет при наличии эпизодов гипогликемии, потребовавших госпитализации, деменция развивается чаще. Наличие подобных эпизодов статистически значимо ассоциировано с более чем двукратным повышением риска деменции, даже после поправки на наличие других факторов риска, причем увеличение риска деменции линейно связано с количеством гипогликемических событий.

В цитируемом выше проспективном наблюдательном исследовании Feinkohl и соавт. [37] к концу периода наблюдения (4 года) в группе пожилых больных СД2 с тяжелыми гипогликемиями в анамнезе отмечалось более быстрое когнитивное снижение; так, специальный интегральный показатель «g» в этой группе составил $-0,26$ (95% ДИ $-0,49$ – $-0,04$) против $0,04$ (95% ДИ: $-0,04$ – $0,11$) в группе пациентов с СД без эпизодов гипогликемий ($p=0,008$) [33].

Однако имеются и исследования, в которых взаимосвязь эпизодов гипогликемий с развитием и прогрессированием КН, в том числе деменции, была не столь очевидна. Так, Bruce и соавт. [33] в течение длительного времени наблюдали больных из Fremantle Diabetes Study (FDS), в котором принимали участие 1426 пациентов с СД в возрасте ≥ 70 лет (1993–1996). В 2001 г. (через $7,6 \pm 1,0$ года после исходного визита в исследовании FDS) у 302 больных в возрасте ≥ 70 лет (средний возраст $75,7 \pm 4,6$ года) проведено тестирование когнитивных функций. При этом у 9,3% больных была выявлена деменция (в том числе у 16 больных вероятная болезнь Альцгеймера) и у 19,9% – недементные КН. Из оставшихся 246 больных с нормальными когнитивными функциями (согласно результатам проводившихся когнитивных тестов) через 18 мес повторное когнитивное тестирование выполнено у 205 человек (средний возраст $76,0 \pm 4,6$ года, СД2 – в 99,0% случаев, 27,5% из них находились на инсулинотерапии, 45,0% принимали производные сульфонилмочевины, у 46,4% HbA_{1c} был $\leq 7,0\%$). Оценка когнитивных функций была выполнена с помощью тестов Mini-Mental State Examination (MMSE) и опросника информанта (родственника или лица, осуществляющего уход за пациентом) о когнитивном снижении у пожилых (the Informant Questionnaire for Cognitive Decline in the Elderly, IQCODE). Если по шкале MMSE количество баллов было меньше 28, или по шкале IQCODE $\geq 3,31$, или имелись субъективные КН (жалобы на снижение памяти), осуществлялись дополнительное тестирование когнитивных функций и клиническая оценка с целью диагностики деменции в соответствии с критериями Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV)). Тяжесть деменции была определена в соответствии с клинической рейтинговой шкалой деменции (Clinical Dementia Rating scale, CDR). Через 18 мес прогрессирование КН фиксировалось в том случае, если у больных без исходных КН развивалась деменция/недементные КН или если недементные КН прогрессировали до стадии деменции.

Учет эпизодов предшествующей гипогликемии был проведен ретроспективно, на основании либо самоотчетов пациентов (наличие в анамнезе эпизодов тяжелой гипогликемии, требующих посторонней помощи); либо эпизодов, подтвержденных врачом на основании специального опросника (включающего вопросы об истории, частоте, симптомах и тяжести гипогликемии) и измерения уровня глюкозы крови (гипогликемия диагностировалась при уровне гликемии $< 3,5$ ммоль/л), при этом подтвержденные врачом эпизоды гипогликемии были подразделены на 3 категории: любые эпизоды гипогликемии, тяжелая гипогликемия (эпизоды, требующие посторонней помощи) и нейрогликопении (эпизоды гипогликемии с соответствующими симптомами); либо эпизодов гипогликемии, потребовавших скорой помощи, или посещения учреждений неотложной помощи, или госпитализации, и зафиксированные в базе данных Western Australia Data Linkage System (WADLS) с января 1999 г. по июнь 2006 г. включительно.

Об эпизодах тяжелой гипогликемии (требующей госпитализации) в анамнезе сообщили 7,2% участников, давность которых в среднем составляла 1,0 (1,0–6,5) лет до оценки когнитивных функций. Подтвержденные врачом эпизоды любой гипогликемии встречались в 39,5% случаев, тяжелая гипогликемия – в 7,0% и нейрогликопении – в 8,0% случаев. Эпизоды гипогликемии, требовавшие врачебной помощи и зафиксированные в базе данных WADLS, имели место в 3,6% случаев, в среднем за 1,7 (0,3–4,0) лет до оценки когнитивных функций.

С целью исследования взаимосвязи между КН или деменцией, с одной стороны, и наличием эпизодов гипогликемии за период наблюдения, с другой, авторы первоначально провели поперечный (кросс-секционный) анализ в общей когорте из 302 больных, с определением наличия эпизодов гипогликемий в анамнезе у участников, которых разделили на 4 подгруппы: отсутствие КН, наличие недементных КН, деменция, недементные КН + деменция.

В подгруппе пациентов с деменцией ($n=28$) статистически значимых взаимосвязей ее наличия с эпизодами гипогликемии выявлено не было, возможно, из-за малого количества наблюдений. Однако в подгруппе недементных КН были обнаружены статистически значимые ассоциации с наличием эпизодов тяжелой гипогликемии, согласно данным самоотчета пациентов (ОР 2,96; 95% ДИ 1,05–8,33; $p=0,040$), нейрогликопении (ОР 5,10; 95% ДИ 1,46–17,87; $p=0,011$), а также с наличием эпизодов гипогликемии, потребовавших скорой помощи, или посещения учреждений неотложной помощи, или госпитализации, и зафиксированные в базе данных Western (ОР 9,65; 95% ДИ 1,65–56,60; $p=0,012$). В объединенной подгруппе (недементные КН + деменция) также была выявлена статистически значимая взаимосвязь с эпизодами тяжелой гипогликемии, верифицированной лечащими врачами (ОР 4,83; 95% ДИ: 1,29–18,13; $p=0,020$), нейрогликопении (ОР 5,04; 95% ДИ 1,53–16,57; $p=0,008$) и с тяжелыми гипогликемиями, зафиксированными в базе данных Western (ОР 6,44; 95% ДИ 1,22–34,14; $p=0,029$).

Далее авторами была сформирована когорта, включившая 205 больных (из 302 ранее включенных), у которых первое тестирование не выявило деменции и недементных КН, с проведением повторного тестирования

когнитивных функций в среднем через 1,6 года наблюдения (медиана 1,6 (1,4–1,8) лет). При этом из 205 больных у 33 (16,1%) констатируется ухудшение когнитивных функций (у 4 больных развилась деменция, а у 29 – недементные КН), однако статистически значимых различий по частоте эпизодов тяжелой гипогликемии между больными с наличием и отсутствием ухудшения когнитивных функций выявлено не было.

Третий субанализ, выполненный авторами, касался когорты 27 из 302 больных (8,9%), у которых было зарегистрировано 40 эпизодов тяжелой гипогликемии между первым когнитивным тестированием и последним визитом в 2006 г. (средний период наблюдения $3,7 \pm 1,3$ года). У пациентов с наличием эпизодов тяжелых гипогликемий частота деменции составила 33,3%, а у пациентов без подобных эпизодов – 6,9% (различия между группами статистически значимы, $p < 0,001$). Однако данный анализ не позволяет сделать выводы о причинно-следственных связях между деменцией и гипогликемией [33].

Ретроспективные исследования

Целью ретроспективного исследования Whitmer и соавт. [38], в который включены данные 16 667 пожилых людей с СД2 (средний возраст $65,55 \pm 7,27$ года), было определение взаимосвязи между тяжелыми гипогликемиями (потребовавшими неотложной помощи или госпитализации и зафиксированными в базе данных медицинских учреждений) с повышенным риском развития деменции в популяции пожилых людей. Продолжительность СД у участников исследования в среднем составила $11,44 \pm 8,55$ года. Учитывались гипогликемические эпизоды, зафиксированные в определенный период времени (с 1 января 1980 г. по 31 декабря 2002 г.), до оценки когнитивного статуса. Тяжелые гипогликемии были зафиксированы у 1465 пациентов, из них 68,5% имели 1 эпизод, 18% – 2 эпизода и 13,5% – ≥ 3 эпизодов гипогликемии, 37,75% больных с тяжелыми гипогликемиями в анамнезе находились на инсулинотерапии.

В результате исследования было выявлено, что у больных с эпизодами тяжелых гипогликемий скорректированные по возрасту показатели заболеваемости деменцией были выше. Так, у пациентов с ≥ 1 эпизодом гипогликемии показатель заболеваемости составил 566,82 случаев (95% ДИ 496,52–637,48) на 10 000 человеко-лет против 327,6 случаев (95% ДИ 311,02–343,18) на 10 000 человеко-лет у пациентов без гипогликемических эпизодов. Риск развития деменции у пациентов с ≥ 1 эпизодом гипогликемии по сравнению с пациентами без подобных эпизодов составил 2,39 (95% ДИ 1,72–3,01). При этом наибольшее увеличение риска отмечено у больных с ≥ 3 эпизодами гипогликемии. Так, в этой группе риск развития деменции был повышен на 94% (ОР 2,60; 95% ДИ 1,78–3,79), в то время как у пациентов с 2 или 1 эпизодом гипогликемии риск деменции в течение 27 лет наблюдения был повышен на 80% (ОР 1,80; 95% ДИ 1,37–2,36) и 26% (ОР 1,26; 95% ДИ 1,10–1,49) соответственно по сравнению с больными без эпизодов гипогликемии [38]. Полученные в результате исследования данные свидетельствуют о наличии взаимосвязи между наличием эпизодов тяжелой гипогликемии у пожилых пациентов с СД2 и повышенным риском развития деменции.

В ретроспективное исследование Mehta и соавт. [39] были включены 55 033 пациентов в возрасте >65 лет с СД2 без деменции. В течение периода наблюдения (2003–2012 гг.) 5,7% ($n=3018$) имели по крайней мере один эпизод гипогликемии, 0,8% ($n=503$) – 2 эпизода, 0,5% ($n=314$) – >2 эпизодов гипогликемии. При этом 61,5% пациентов с СД2 находились на инсулинотерапии (монотерапия или комбинация с пероральными сахароснижающими препаратами). Среднее время наблюдения составило 3,8 (1,8–6,3) лет. Случаи эпизодов гипогликемии изучались на основании баз данных CPRD и HES, фиксировавших эпизоды амбулаторной, неотложной и стационарной помощи (то есть гипогликемии следует рассматривать как тяжелые) лицам, включенным в исследование при развитии гипогликемических состояний.

Заболеваемость деменцией составила 12,7 на 1000 человеко-лет, при этом заболеваемость деменцией у больных с эпизодами гипогликемии была 19,8 на 1000 человеко-лет, а у пациентов без эпизодов гипогликемии – 12,5 на 1000 человеко-лет. В среднем время от первого эпизода гипогликемии до развития деменции составило 1,8 (0,8–3,8) лет. У больных по крайней мере с одним эпизодом гипогликемии риск развития деменции был повышен на 27% (ОШ 1,27; 95% ДИ 1,06–1,51) по сравнению с пациентами без гипогликемических эпизодов. С увеличением количества эпизодов гипогликемии риск деменции увеличивался. Так, наличие одного эпизода гипогликемии соответствовало повышению риска развития деменции на 26% (ОР 1,26; 95% ДИ 1,03–1,54), а наличие ≥ 2 эпизодов увеличивало риск на 50% (ОР 1,50; 95% ДИ 1,09–2,08) по сравнению с пациентами без гипогликемии. На основании полученных данных исследователями был сделан вывод о том, что тяжелая (потребовавшая посторонней помощи) гипогликемия связана с более высоким риском развития деменции у пожилых пациентов с СД2.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ, ОБУСЛОВЛИВАЮЩИЕ ПОВЫШЕННЫЙ РИСК РАЗВИТИЯ/ПРОГРЕССИРОВАНИЯ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ СД2

Выделяют ряд патофизиологических механизмов, которые могут привести к повышенному риску развития/прогрессирования КН у пожилых больных СД2 с гипогликемией [11, 40]. Во-первых, гипогликемия может привести к гибели нейрональных клеток, что особенно важно у лиц данной возрастной группы, так как для людей пожилого и старческого возраста характерна ограниченная нейрональная пластичность. Во-вторых, гипогликемия увеличивает агрегацию тромбоцитов и образование фибриногена и может привести к микротромбозам. И, наконец, гипогликемия может обуславливать повреждение рецепторов в зонах головного мозга, отвечающих за обучение и память.

Так, с точки зрения патогенетических основ, потенцирующих развитие деменции на фоне гипогликемии, в первую очередь следует рассмотреть механизмы повреждения и гибели нейронов, которые запускаются при падении концентрации глюкозы в крови.

Одним из наиболее ранних неблагоприятных проявлений гипогликемии на уровне центральной нервной системы служит повреждение митохондрий, что, в свою

очередь, ведет к дефициту аденозинтрифосфата (АТФ), а также индуцирует срыв электролитного гомеостаза [41]. При критическом снижении уровня глюкозы крови создаются условия для выхода из нейронов ионов калия и поступления в их цитоплазму ионов кальция. Повышение уровня внутриклеточного кальция способствует росту проницаемости внутренней мембраны митохондрий, на фоне чего в данные органеллы начинают проникать молекулы с массой менее 1500 Да. Это приводит к набуханию и повреждению митохондрий, в их цитозоль высвобождается цитохром С, который, как известно [42], в норме участвует в иницировании апоптоза посредством активации каспаз. На роль апоптоза в гибели нейронов на фоне гипогликемии указывают результаты клинических и экспериментальных работ [42, 43]. В частности, в период восстановления после перенесенного гипогликемического состояния отмечаются повышение концентрации внутриклеточного цитохрома С в ткани головного мозга, перераспределение данного протеина в гиппокампе в зоне СА1 (*cornu ammonis 1*) и в области зубчатой извилины и увеличение экспрессии проапоптотического белка Вах в поверхностных слоях неокортекса [42]. В гиппокампе на фоне гипогликемии также наблюдаются существенное повышение активности каспазы-3 и кальпаин-индуцированное разрушение белка фодрина, который является мембран-ассоциированным протеином цитоскелета и расщепляется каспазами в ходе апоптоза [43].

В исследованиях на лабораторных животных показано влияние гипогликемии и на содержание в структурах головного мозга нейротрансмиттеров. Нарастание концентрации внутриклеточного кальция способствует высвобождению производных аминокислот – аспартата и глутамата из пресинаптических окончаний [41, 44]. Наиболее выражено повышается уровень аспартата, его содержание в нейронах увеличивается в 4 раза, а в экстрацеллюлярной среде – в 16 раз [41]. Следует указать, что особенно существенно концентрация аспартата возрастает в окончаниях возбуждающих афферентных нейронов, однако его содержание также повышается и в нейронах, функционирование которых опосредуется гамма-аминомасляной кислотой (ГАМК). Возбуждающие аминокислоты вызывают гибель нейронов, воздействуя на N-метил-D-аспартатные рецепторы (NMDA-рецепторы) [41, 45]. Как считается, наиболее уязвимыми с этой точки зрения являются клеточные элементы зубчатой извилины гиппокампа, поскольку, с одной стороны, нейроны данной области имеют богатое представительство NMDA-рецепторов, а с другой стороны, располагаются вблизи структур головного мозга, содержащих ликвор, что играет важную роль, так как при гипогликемии в цереброспинальной жидкости обнаруживается высокая концентрация аспартата [45]. Активация NMDA-рецепторов сопровождается рядом неблагоприятных событий. Во-первых, стимулируется поступление ионов кальция внутрь нейронов, которое может провоцировать гибель последних через указанные выше механизмы. Во-вторых, индуцируется массивная продукция супероксида, также ведущая к разрушению нейронов. Образование супероксида на фоне стимуляции NMDA-рецепторов связывают как с работой цитоплазматической НАДФН-оксидазы, так и с деятельностью митохондрий [46].

Еще одной мишенью гипогликемических состояний служит биосинтетический аппарат нейронов. В частности, обнаружено, что на фоне дефицита глюкозы в крови происходит снижение сборки матричной РНК нейропептида Y и проопиомеланокортина почти на 50% [47]. В дополнение к этому гипогликемия ассоциируется со снижением электрической активности головного мозга по данным электроэнцефалографии и почти полной блокадой биосинтеза белка в соответствующих зонах центральной нервной системы. К ним, например, относятся слои III–VI коры головного мозга, гиппокамп (пирамидные нейроны в зонах СА3, СА4, гранулярные нейроны зубчатой извилины) и каудальная область скорлупы [41]. Следует отметить, что, по данным исследований, после эпизода гипогликемии и восстановления нормального уровня глюкозы в крови в отдельных участках головного мозга (зубчатая извилина, мелкие нейроны дорсолатеральной части каудальной порции скорлупы) биосинтетическая активность нередко не восстанавливается, свидетельствуя о гибели здесь нервных клеток, в других же зонах (область СА1, нейроны средних размеров каудальной части скорлупы) синтез белка восстанавливается лишь частично, указывая на необратимое повреждение нейронов [41].

На фоне дефицита глюкозы также возникают нарушения обмена дофамина, который, в числе прочего, участвует в когнитивных процессах. В частности, в экспериментальных исследованиях было продемонстрировано, что на фоне гипогликемии в гиппокампе значительно снижается уровень самого дофамина и его метаболита гомованилиновой кислоты, и повышается экспрессия генов, кодирующих рецепторы к этому нейромедиатору [48].

Гипогликемия влияет на образование нервной ткани. Как показано в работах на грызунах, в течение первых недель после тяжелой гипогликемии наблюдается транзиторное усиление пролиферации прогениторных клеток в центральной нервной системе, сменяющееся затем падением их способности к делению ниже нормального уровня [49]. Считается, что снижение нейрогенеза связано с недостаточным высвобождением ионов цинка из пресинаптических окончаний, возникающим ввиду дегенерации нервных волокон. В целом баланс ионов цинка играет одну из важнейших ролей в поддержании жизнеспособности нейронов, и повышение его уровня, как и недостаток, может оказывать неблагоприятные эффекты на нервную ткань. Так, в экспериментальных моделях было установлено, что на фоне восстановления уровня глюкозы после периода гипогликемии триггером повреждения нейронов являются ионы цинка, высвобождающиеся под действием оксида азота [50]. Точные механизмы нейротоксического действия цинка до конца не изучены. Как предполагается, данные ионы могут воздействовать напрямую на нейроны, способны стимулировать агрегацию белков (например, при болезни Альцгеймера и хорее Гентингтона) и активировать микроглию [41, 50], структурные элементы которой вызывают гибель нейронов посредством выделения протеаз, активных форм кислорода и провоспалительных факторов. Помимо этого, цинк подавляет захват астроцитами глутамата через индукцию поли(АДФ-рибоза)-полимеразы-1 [англ. poly (ADP-ribose) polymerase-1, или PARP-1]. В постсинаптических нейронах цинк также активирует

НАДФ-Н-оксидазу и PARP-1, что ведет к оксидативному стрессу, повреждению ДНК, снижению содержания никотинамидадениндинуклеотида и АТФ и, в конечном счете, к гибели нейронов.

Необходимо также указать на потенциальное влияние изменения кислотно-щелочного состояния на работу нейронов. Согласно литературным данным, при гипогликемии в центральной нервной системе наблюдается повышение pH, то есть «защелачивание» среды [45]. Это обусловлено как дефицитом лактата, который в данных условиях может расходоваться как энергетический субстрат, так и избыточным образованием аммония в силу катаболизма аминокислот.

Помимо непосредственного влияния гипогликемии на структурно-функциональную целостность нервной ткани, необходимо принимать во внимание сопутствующую активацию симпатической нервной системы [51], несущую за собой целый каскад патофизиологических событий, способных негативным образом сказываться на работе нейронов, вызывать ишемию головного мозга и в том числе предрасполагать к нарушению когнитивного функционирования, а в дальнейшем вести и к деменции. С этой точки зрения наиболее важными последствиями гиперсимпатикотонии являются стимуляция агрегации тромбоцитов, ускорение образования фибриногена, нарушение баланса фибринолиза, провоцирование провоспалительного и прокоагуляционного состояний и возникновение эндотелиальной дисфункции.

РИСК РАЗВИТИЯ ЭПИЗОДОВ ГИПОГЛИКЕМИИ У БОЛЬНЫХ СД2 И ДЕМЕНЦИЕЙ

Известно, что около 10% лиц с деменцией имеют СД [52], и повышенный риск развития гипогликемии у таких пациентов является серьезной проблемой, которая заслуживает отдельного рассмотрения. Пациенты с деменцией как в силу преклонного возраста, так и в связи с наличием тяжелых КН зачастую не могут адекватно выполнять предписания лечащего врача, а усугубляют положение проблемы с питанием (синдром мальнутриции или недостаточности питания), которые также часто имеют место у этой категории больных [30]. Поэтому у гериатрических пациентов особое внимание уделяется безопасности сахароснижающих препаратов, прежде всего такой НПР при их применении, как гипогликемия. Профилактика гипогликемии является одной из целей лечения СД у этой категории больных [26]. В литературе имеется ряд исследований, посвященных данному вопросу.

Метаанализы

В уже упоминавшемся ранее метаанализе Mattishentand, Y. Loke [34], 5 из 9 проспективных и ретроспективных исследований, включенных в метаанализ, были отобраны для изучения деменции как предиктора развития тяжелых гипогликемических состояний. Количество больных СД2 в исследованиях варьировало от 302 до 497 900, средняя продолжительность заболевания – от 8 до 11,8 года. Средний возраст участников в 2 исследованиях составлял 74 и 76 лет, в одном из исследований он охарактеризован как ≥ 50 лет, во втором – ≥ 55 лет, в третьем – ≥ 65 лет. Количество больных с нали-

чием деменции на визите включения колебалось от 2% до 15,7%, пациентов с КН – от 6,4% до 19,9%. На инсулинотерапии находились от 16,3% до 49,9% больных, включенных в исследования. Период наблюдения в разных исследованиях составлял от 18 мес до 12 лет. В результате проведенного анализа исследователи пришли к выводу о том, что пациенты с деменцией обладают повышенным риском развития гипогликемии (ОШ 1,61; 95% ДИ 1,25–2,06; $p=0,0002$).

Проспективные исследования

В цитируемом ранее исследовании Bruce и соавт. [33], которые в течение 18 мес наблюдали 205 пациентов с СД2 (99,0%), обнаружено, что тяжелая гипогликемия (выявленная с помощью анкетирования пациента, либо установленная врачом при опросе/осмотре, либо зафиксированная в специальной базе данных) чаще имела место у пациентов с уже имеющимися КН (6,7%) или деменцией (17,9%), чем у лиц с нормальным когнитивным статусом (0,9%).

Пациенты с СД2 и деменцией за время периода наблюдения имели значительно более высокий риск развития тяжелых гипогликемий, закончившихся госпитализацией (ОР 3,02; 95% ДИ 1,07–8,53; $p=0,037$). Относительный риск с поправкой на терапию инсулином составил 2,77 (95% ДИ 1,18–6,46; $p=0,019$), а с поправкой на неспособность самостоятельно принимать лекарства – 4,19 (95% ДИ 1,43–12,25; $p=0,009$). Деменция у пожилых больных была предиктором развития тяжелых гипогликемий, закончившихся госпитализацией (ОР 20,26; 95% ДИ 6,00–68,44; $p<0,001$), кроме того, у пожилых больных с СД и деменцией предиктором развития тяжелых гипогликемических состояний была терапия инсулином (ОР 14,60; 95% ДИ 3,49–61,12, $p<0,001$) [35].

Проспективное когортное субисследование ACCORD-MIND исследования ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) [53] было посвящено изучению влияния КН на риск развития тяжелых гипогликемий у больных СД2. В окончательный анализ было включено 2956 пациентов в возрасте >55 лет (средний возраст $62,49 \pm 5,82$ года), средняя длительность СД составила в среднем $10,39 \pm 7,36$ года. Тяжелыми эпизодами гипогликемии признавались, если требовали любой посторонней помощи или специализированной медицинской помощи, учет велся по результатам самоотчетов пациентов, а также при изучении баз данных медицинских учреждений, фиксировавших случаи госпитализации пациентов с гипогликемическими состояниями. Когнитивные функции оценивали исходно (в течение 45 дней после рандомизации) и через 20 мес с помощью ряда когнитивных тестов (тест замены цифровых символов (Digit Symbol Substitution Test, DSST), тест Рея на слухоречевую память (Rey Auditory Verbal Learning Test, RAVLT), тест Струпа (Stroop test), Краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE)). Исследование когнитивного статуса осуществлялось после определения уровня гликемии, в том случае, если уровень глюкозы в крови был $\geq 3,3$ ммоль/л.

В последующем за период наблюдения (в среднем 3,25 года) 238 из 2956 пациентов сообщили как минимум об одном эпизоде гипогликемии, требовавшей любой посторонней помощи, из них 73 пациента сообщили о на-

личии ≥ 2 эпизодов. При этом 99 больных, ранее не имевших эпизодов гипогликемии, сообщили по крайней мере о 2 эпизодах в течение периода наблюдения. Было обнаружено, что исходное состояние когнитивных функций ассоциировано с риском развития эпизодов тяжелых гипогликемий. Так, исходно более низкий результат теста замены цифровых символов (DSST) на 5 баллов являлся статистически значимым предиктором развития первого эпизода гипогликемии, требовавшего медицинской помощи (ОШ=1,13; 95% ДИ 1,08–1,18). Сходные данные получены и в отношении результатов других когнитивных тестов. Кроме того, в подгруппе пациентов с исходно худшими показателями когнитивных тестов обнаружено, что их ухудшение при повторном тестировании (через 20 мес) статистически значимо коррелирует с риском развития тяжелой гипогликемии. Результаты были сопоставимы в группах интенсивного и стандартного гликемического контроля [53]. Следовательно, проведение ACCORD-MIND позволило выявить, что наличие КН ассоциировано с повышенным риском развития эпизодов тяжелых гипогликемий в будущем.

Исследования поперечного типа

В исследовании DIMORA (Diabete Mellito in RsA) [54] участвовали 2258 пациентов с СД2 (средний возраст 83 ± 7 лет) из 150 учреждений долговременного ухода. Средняя продолжительность СД у включенных больных составляла $12,6 \pm 8,1$ года. Включенные в исследование пациенты были разделены на группы с наличием ($n=1138$) и с отсутствием деменции ($n=1120$). В качестве сахароснижающей терапии использовались пероральные лекарственные средства (чаще всего препараты сульфонилмочевины и метформин) и инсулинотерапия. Препараты инсулина получали 35% больных с деменцией, терапию пероральными сахароснижающими препаратами – 47%, комбинированную терапию (инсулин + пероральные сахароснижающие препараты) – 5% (33%, 49% и 8% у больных без деменции соответственно). Гипогликемические состояния фиксировались при опросе или осмотре участников врачами или средним медицинским персоналом, проводившим ежедневный мониторинг гликемии. Период наблюдения продолжался 24 мес.

В результате исследования было отмечено, что тяжелая гипогликемия ($< 2,8$ ммоль/л и требовавшая посторонней помощи) чаще развивалась у пациентов с деменцией (18%) по сравнению с пациентами без деменции (8%). Пациенты с деменцией имели скорректированный риск развития тяжелого гипогликемического события, в 2 раза превышающий таковой для пациентов без деменции (ОШ 2,029; 95% ДИ 1,325–3,108). Авторы сделали вывод о том, что у пожилых пациентов с деменцией, проживающих в учреждениях долговременного ухода, риск развития тяжелой гипогликемии значительно выше, чем у пациентов без деменции. Также в этом исследовании была установлена взаимосвязь между конкретными сахароснижающими препаратами и риском деменции, что будет рассмотрено ниже.

Ретроспективные исследования

В исследовании Prinz и соавт. [55] анализировали данные 6770 больных СД2 и деменцией (средний возраст

79,9 года) и 209 162 пациентов с СД2 без деменции (средний возраст 70,1 года). Наибольшее количество больных с деменцией (13,1%) было зафиксировано в возрастной группе ≥ 90 лет. На инсулинотерапии находились 59,3% пациентов с СД2 и деменцией, производные сульфонилмочевины принимали 13,1%, метформин – 28,55% больных. В результате было выявлено, что риск развития тяжелой гипогликемии у больных СД2 и деменцией на 30% выше ($7,75 \pm 0,29$ на 100 человеко-лет), чем у пациентов с СД2 без деменции ($5,42 \pm 0,06$ на 100 человеко-лет), различия между группами статистически значимы ($p < 0,001$), а риск развития гипогликемической комы у больных СД2 и деменцией выше на 50% ($4,29 \pm 0,21$ против $2,20 \pm 0,04$ у пациентов с СД2 без деменции, $p < 0,001$).

В исследовании Feil и соавт. [56], проанализировавшим данные 479 900 больных СД2 в возрасте ≥ 65 лет, изучался риск развития гипогликемии у больных с деменцией или недементными КН. Распространенность деменции и когнитивных нарушений в этом исследовании составила 13,1% среди больных в возрасте от 65 до 74 лет и 24,2% – у пациентов в возрасте 75 лет и старше. Наибольшая распространенность деменции была у больных, находящихся в учреждениях долговременного ухода (45,3%). Количество пациентов на инсулинотерапии в группе больных СД2 с деменцией или недементными КН составило 30%, у пациентов с СД2 и нормальным когнитивным статусом – 24%. Авторы обнаружили, что частота развития эпизодов гипогликемии была выше как у больных с деменцией (14,1%), так и у пациентов с КН (10,4%) по сравнению с больными без КН (6,3%). В целом частота развития эпизодов гипогликемии у больных СД2, проживающих в учреждениях долговременного ухода, составляла 20,4%, в подгруппе пациентов с СД2 и деменцией – 22,2%, в подгруппе больных СД2 и недементными КН – 18,9%. Был выявлен статистически значимо более высокий риск развития эпизодов гипогликемии как у больных деменцией (скорректированное ОШ=1,58; 95% ДИ 1,53–1,62), так и у пациентов с недементными КН (скорректированное ОШ=1,13; 95% ДИ 1,08–1,18).

САХАРОСНИЖАЮЩИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА И РИСК РАЗВИТИЯ ГИПОГЛИКЕМИИ У БОЛЬНЫХ СД С КОГНИТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ/ДЕМЕНЦИЕЙ

Влияние разных сахароснижающих препаратов на риск развития эпизодов гипогликемии у больных СД и деменцией/недементными КН оценивалось в ряде цитируемых выше исследований [54, 55]. В исследованиях, сообщавших о связи между лечением СД и когнитивными исходами, использовались различные сахароснижающие препараты, разные режимы интенсивности противодиабетической терапии в разных по объему выборках, продолжительность периода наблюдения также существенно различалась в разных исследованиях.

Так, в поперечном исследовании DIMORA [54], дизайн которого подробно описан выше, установлено, что у пациентов с СД и деменцией тяжелая гипогликемия развивалась примерно в 8,8 раза чаще при лечении производными сульфонилмочевины (ОШ 8,805; 95% ДИ 4,260–18,201; $p < 0,001$) и в 6,6 раза чаще – при комбинированном лечении метформин + препараты

сульфонилмочевины (ОШ 6,639; 95% ДИ 3,273–14,710; $p=0,001$). Терапия препаратами инсулина короткого и пролонгированного действия была статистически значимо ассоциирована с развитием эпизодов тяжелой гипогликемии (ОШ 0,333; 95% ДИ 0,184–0,602; $p<0,001$ и ОШ 0,248; 95% ДИ 0,070–0,882; $p=0,031$ соответственно). Монотерапия метформином не была ассоциирована с риском развития тяжелой гипогликемии (ОШ 0,678; 95% ДИ 0,380–1,210; $p=0,189$). У больных СД2 без деменции статистически значимых ассоциаций между конкретными схемами сахароснижающей терапии и наличием эпизодов тяжелой гипогликемии обнаружено не было. Группы больных СД с наличием/отсутствием деменции были сопоставимы по всем исходным характеристикам, в том числе и по видам сахароснижающей терапии (инсулин, пероральные препараты, инсулин+пероральные препараты). В результате авторы сделали вывод о том, что у пожилых пациентов с деменцией, проживающих в учреждениях долговременного ухода, следует с осторожностью использовать производные сульфонилмочевины и препараты инсулина, особенно короткодействующие [54].

Prinz и соавт. [55] в своем ретроспективном исследовании обнаружили, что у больных СД2 и деменцией инсулинотерапия (в том числе в сравнении с другими сахароснижающими препаратами) сопровождалась статистически значимо большим риском развития тяжелой гипогликемии (состояние, требующее посторонней помощи) и гипогликемической комы в сравнении с пациентами с СД2 без деменции ($14,8\pm 0,6$ против $10,4\pm 0,2$ случаев на 100 человеко-лет и $7,6\pm 0,4$ против $3,9\pm 0,1$ событий на 100 человеко-лет). В ретроспективном исследовании D.G. Feil et al. [56] также выявлено, что из всех больных СД2, получающих инсулин, эпизоды гипогликемии (диагностированные при амбулаторном посещении, а также послужившие причиной госпитализации или обращения в отделение неотложной помощи) чаще отмечаются в подгруппе больных с наличием деменции (26,5%) и в подгруппе пациентов с недементными КН (19,5%), чем в подгруппе больных без КН (14,4%).

Учитывая изложенное, становится очевидным, что взаимоотношения между гипогликемией и дементными/недементными КР у лиц пожилого и старческого возраста являются двунаправленными: с одной стороны, тяжелые гипогликемии увеличивают риск развития КН, темпы их прогрессирования и риск деменции, с другой – наличие деменции способствует увеличению риска развития гипогликемии. Пожилые люди с КН в большинстве случаев оказываются неспособными самостоятельно справляться со схемами лечения, предписанными врачами, зачастую не могут своевременно распознать симптомы гипогликемии, а следовательно, и реагировать соответствующим образом, тем самым еще более увеличивая риск гипогликемических состояний. Таким образом, у пациентов старших возрастных групп особое значение имеет не только эффективность сахароснижающей терапии, но и ее безопасность. И можно предположить, что безопасный гипогликемический контроль, способствуя поддержанию стабильного когнитивного статуса больного, в конечном счете будет способствовать профилактике эпизодов гипогликемии.

САХАРОСНИЖАЮЩИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА И РИСК РАЗВИТИЯ КН/ДЕМЕНЦИИ

Метаанализ

В метаанализ McMilan и соавт. [57] были включены результаты 13 исследований (4 – рандомизированные клинические исследования и 9 – наблюдательные) с количеством участников от 634 до 145 928 (72% >1000 участников, 70% включенных больных были старше 65 лет), период наблюдения в исследованиях варьировал от 6 мес до 14,7 года (77% – >3 лет). Критерием включения исследований в метаанализ было наличие у участников СД2, ассоциированного с деменцией или умеренными КН. В качестве сахароснижающей терапии наиболее часто использовались инсулин (от 5,2% до 25%), производные сульфонилмочевины (от 25% до 43%), метформин (от 13% до 50%) как в качестве монотерапии, так и в составе комбинированной сахароснижающей терапии (производные сульфонилмочевины + метформин – 62%).

В метаанализе проведено сравнение интенсивной сахароснижающей терапии при использовании различных препаратов со стандартной, с учетом потенциальной связи интенсивной терапии с повышенной частотой эпизодов гипогликемии. Обнаружено, что повышенный риск развития деменции был ассоциирован с инсулинотерапией (ОР 1,87; 95% ДИ 1,09–3,03) и терапией производными сульфонилмочевины (ОР 1,77; 95% ДИ 1,04–2,16), но не с терапией метформином (ОР 0,82; 95% ДИ 0,61–1,26).

Влияние гипогликемии на когнитивные функции изучалось в 7 исследованиях [33, 35, 36, 38, 39, 58, 59], включенных в метаанализ, в 3 из них [35, 36, 38] оценивалось влияние на когнитивный статус эпизодов тяжелых гипогликемий (требовавших госпитализации). Обнаружено, что у больных с тяжелыми гипогликемиями риск развития деменции был увеличен почти вдвое (ОР 1,77; 95% ДИ 1,35–2,33), причем конкретная схема сахароснижающей терапии оказывала существенное влияние на риск деменции. Так, инсулинотерапия была ассоциирована с увеличением риска деменции на 21% по сравнению с другими видами сахароснижающей терапии или плацебо (ОР 1,21; 95% ДИ 1,06–1,39). В целом по данным метаанализа использование производных сульфонилмочевины не сопровождалось статистически значимым увеличением риска развития деменции по сравнению с другими видами сахароснижающей терапии (ОР 0,96; 95% ДИ 0,69–1,34). Однако следует отметить, что в одном из исследований, не включенных в метаанализ, использование препаратов сульфонилмочевины было статистически значимо ассоциировано с повышенным риском развития деменции в сравнении с терапией метформином (ОШ 1,24; 95% ДИ 1,10–1,40) [60]. Риск развития деменции на фоне лечения метформином (оценивался в 3 исследованиях, включенных в метаанализ [61, 62, 63]) статистически значимо не повышался (ОР 1,08; 95% ДИ 0,49–2,36). Представляет интерес тот факт, что в одном из исследований (T.P. Ng et al. [64]) был проведен специальный анализ взаимосвязи между терапией метформином и деменцией с поправкой на длительность СД и было выявлено статистически значимое снижение риска развития КН у больных, принимающих метформин, по сравнению с пациентами, получающими другие саха-

роснижающие препараты (ОР 0,49; 95% ДИ 0,25–0,95). Более того, выявлено, что длительный прием метформина (более 6 лет) ассоциирован с еще большим снижением риска КН: у пациентов, принимающих метформин длительно, риск КН был ниже на 73% по сравнению с больными, получающими другие сахароснижающие препараты (ОР 0,27; 95% ДИ 0,12–0,60).

Исследования поперечного типа

Исследование Weinstein и соавт. [65], объединившее данные 5 популяционных исследований (Offspring cohort of the Framingham Heart Study (FHS), Rotterdam Study (RS), Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, Aging Gene – Environment Susceptibility-Reykjavik Study (AGES), Sacramento Area Latino Study on Aging (SALSA)), ставило целью изучить влияние различных сахароснижающих препаратов на когнитивный статус больных СД и оценить риск развития КН и деменции на фоне сахароснижающей терапии.

В FHS был включен 301 пациент (средний возраст $70,1 \pm 5,9$ года), средняя продолжительность СД составляла $7,5 \pm 4,8$ года, у 13,8% больных исходно диагностирована деменция. В RS наблюдали 608 пациентов (средний возраст $63,6 \pm 7,8$ года) со средней продолжительностью СД $6,4 \pm 2,5$ года, деменция была диагностирована у 5,1% больных. В исследование ARIC было включено 1197 пациентов (средний возраст $64,0 \pm 5,8$ года) с СД продолжительностью в среднем $12,3 \pm 4,4$ года, 11,24% больных имели деменцию. В исследование AGES было включено 623 пациента в возрасте $76,4 \pm 5,3$ года, страдающих СД в среднем $5,2 \pm 0,2$ года, у 8,1% диагностирована деменция. 623 больных в возрасте $69,9 \pm 6,6$ года с длительностью СД $5,3 \pm 3,1$ года наблюдались в SALSA, 9,4% из них были с деменцией. Наиболее часто используемыми сахароснижающими препаратами в исследованиях были инсулин, производные сульфонилмочевины и метформин. Деменция была диагностирована в соответствии с критериями Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Revised Third or Fourth Edition (DSM-III-R, IV)). С помощью широкого спектра когнитивных тестов были оценены интегральный показатель когнитивных функций, память, управляющие функции. Всем пациентам была выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга. Продолжительность наблюдения варьировала от 5,2 года (в AGES) до 12,3 года (в ARIC).

В результате исследования Weinstein и соавт. [65] выявлено, что больные, находящиеся на инсулинотерапии, имели повышенный риск развития деменции, равный 50% (ОР 1,58; 95% ДИ 1,18–2,12; $p=0,002$), независимо от наличия депрессии, уровня гликированного гемоглобина и гликемии, по сравнению с пациентами, не получающими инсулин. Терапия производными сульфонилмочевины и метформином не была ассоциирована с повышенным риском развития деменции или недементных КН. Исследователи высказали предположение, что связь инсулинотерапии с риском развития деменции у пожилых больных обусловлена развитием гипогликемических состояний на фоне инсулинотерапии.

ВЛИЯНИЕ МЕТФОРМИНА НА РИСК РАЗВИТИЯ ГИПОГЛИКЕМИИ И КОГНИТИВНЫЙ СТАТУС У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С СД2

В настоящее время метформин остается препаратом первой линии для лечения СД2 как в отечественных, так и в зарубежных алгоритмах и стандартах медицинской помощи пациентам с СД [26, 66, 67]. Эффективность и безопасность использования метформина как в качестве монотерапии, так и в составе комбинированной терапии подтверждены многими клиническими исследованиями. В свете рассматриваемой проблемы заслуживает особого внимания безопасность использования метформина в отношении развития гипогликемических состояний.

Так, влияние метформина на риск развития гипогликемических состояний рассматривалось в метаанализе Maruthur и соавт. [68] 2016 г., объединившем результаты 204 исследований (81% – РКИ, остальные – наблюдательные исследования), продолжительностью от 3 мес до 8 лет. Целью метаанализа было оценить сравнительную эффективность и безопасность монотерапии различными сахароснижающими препаратами (тиазолидиндионы, метформин, производные сульфонилмочевины, ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа (иДПП-4), ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ-2), агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (АР ГПП-1), и различных комбинаций сахароснижающих препаратов, основанных на метформине) у больных СД2.

Метаанализ показал, что использование метформина в качестве монотерапии или в составе комбинированной терапии с иДПП-4 или иНГЛТ-2 сочетается с меньшим риском гипогликемических эпизодов, в то время как наибольший риск развития эпизодов гипогликемии отмечен на фоне лечения производными сульфонилмочевины как в качестве монотерапии, так и в комбинации с метформином. Так, риск развития тяжелой гипогликемии при монотерапии производными сульфонилмочевины в сравнении с монотерапией метформином был увеличен в 2 раза, а при лечении комбинацией производное сульфонилмочевины + метформин – в 7 раз по сравнению с комбинацией метформин+иНГЛТ-2.

Комбинация метформин+базальный или комбинированный инсулин также увеличивала риск развития гипогликемии в сравнении с комбинацией метформин + АР ГПП-1, в свою очередь, комбинация метформин+комбинированный инсулин была ассоциирована с большим риском развития гипогликемических состояний, чем комбинация метформин+базальный инсулин.

В результате исследования был сделан вывод о том, что высокая эффективность метформина (как в качестве монотерапии, так и в составе комбинированной терапии) сочетается с высоким профилем безопасности в отношении риска развития эпизодов гипогликемии [68].

В ретроспективном исследовании Leonard и соавт. [69] сравнивали риски развития эпизодов серьезной (тяжелой) гипогликемии у больных СД2 (потребовавшей неотложной помощи или госпитализации), получающих монотерапию метформином, производными сульфонилмочевины, меглитинидами или тиазолидиндионами. В исследование были включены 925 185 человек, средний возраст составил 59,9 года. Первичной конечной точкой исследования было развитие тяжелой

гипогликемии в течение 180 дней после начала сахароснижающей терапии. Следует отметить, что исследование было ретроспективным, однако для получения более информативных результатов исследователи использовали метод псевдорандомизации.

За период наблюдения было зафиксировано 6406 серьезных гипогликемических событий (частота возникновения составила 28,1 на 1000 человеко-лет). Анализ результатов исследования выявил, что распределение пероральных сахароснижающих препаратов в зависимости от риска развития тяжелых гипогликемий (в сравнении с метформином) было следующим: глибенкламид > глимепирид > глипизид > репаглинид > натеглинид > росиглитазон > пиоглитазон > метформин. Частота эпизодов тяжелой гипогликемии была дозозависимой, увеличиваясь с нарастанием средней суточной дозы всех используемых препаратов. После корректировки на индекс соответствия (вероятность попадания каждого объекта исследования в основную или контрольную группу наблюдения на основании набора его характеристик, этот индекс используется при статистическом методе псевдорандомизации) распределение лекарственных средств по риску развития эпизодов тяжелой гипогликемии изменилось: глибенкламид (ОР 3,95; 95% ДИ 3,66–4,26) > глимепирид (ОР 3,28; 95% ДИ 2,98–3,62) > глипизид (ОР 2,57; 95% ДИ 2,38–2,78) > репаглинид (ОР 2,03; 95% ДИ 1,64–2,52) > натеглинид (ОР 1,21; 95% ДИ 0,88–1,66) = росиглитазон (ОР 0,90; 95% ДИ 0,75–1,06) = метформин (ОР 1,00; 95% ДИ 1,00–1,00) > пиоглитазон (ОР 0,80; 95% ДИ 0,68–0,93).

Низкий риск развития эпизодов гипогликемии на фоне лечения метформином обусловлен механизмом его действия. Современные представления о механизмах действия метформина свидетельствуют о том, что наибольшую активность препарат проявляет в печени, эффективно подавляя процессы продукции глюкозы. Так, индуцированное метформином высокоспецифичное ингибирование комплекса 1 митохондриальной дыхательной цепи сопровождается ингибированием процессов глюконеогенеза и в меньшей степени гликогенолиза, со снижением глюкозы и предшественников (лактат, пируват, глицерол, некоторые аминокислоты), а также противодействием глюконеогенетическому действию глюкагона [70].

В настоящее время в клинической практике используются препараты метформина с разным типом высвобождения: немедленным и пролонгированным.

Сравнение препаратов метформина с разным типом высвобождения в отношении развития эпизодов гипогликемии показало в целом хороший профиль безопасности. Так, в проспективном исследовании Li и соавт. [71] изучались эффективность и безопасность метформина пролонгированного высвобождения (XR) в сравнении с метформином немедленного высвобождения (IR). В исследование были включены 532 пациента, рандомизированные в группу метформина IR (n=267) или метформина XR (n=265). Структура исследования включала 2-недельный период скрининга (набор пациентов, ранее не использовавших сахароснижающую терапию или не принимавших ее в течение месяца и более до начала периода скрининга), 16-недельный период лечения и 2-недельный период последующего наблюдения без лечения. Исследование

показало сопоставимую эффективность метформина XR и метформина IR, при этом частота развития гипогликемических состояний при терапии метформином XR была ниже по сравнению с терапией метформином IR и составила 1,10% и 3,00% соответственно (95% ДИ 1,32–5,88%). В международном рандомизированном двойном слепо-м исследовании у 568 лиц с СД2 Aggarwal и соавт. [72] проводили сравнение эффективности и безопасности метформина XR и метформина IR, продолжительность периода наблюдения составила 24 нед. Метформин XR, имея преимущество дозирования 1 раз в сутки, в целом продемонстрировал равную метформину IR эффективность. Эпизодов гипогликемии у пациентов, получающих метформин XR, зафиксировано не было, у пациентов, получающих метформин IR, эпизоды гипогликемии наблюдались в 1,1% случаев.

Рецидивирующие эпизоды гипогликемий, как было подробно рассмотрено выше, являются предикторами развития и прогрессирования когнитивных нарушений у больных СД2 старших возрастных групп. В связи с этим можно ожидать, что сахароснижающие препараты с высоким профилем безопасности в отношении гипогликемии имеют определенные преимущества, поскольку их использование не будет повышать риск развития и прогрессирования КН. В цитируемых выше исследованиях [57, 58] терапия метформином, в том числе для интенсивного контроля гликемии, не сопровождается увеличением риска развития деменции, кроме того, длительное использование данного препарата сопровождается снижением темпов прогрессирования КН, то есть можно предполагать наличие у метформина церебропротективного эффекта. В своем метаанализе Campbell и соавт. [73] изучали динамику когнитивного статуса у больных пожилого и старческого возраста с СД2, получавших метформин. Группа сравнения включала пациентов с СД2, не получавших метформин. В метаанализ были включены 14 исследований, большинство из которых были наблюдательными. Размеры выборки варьировали от 114 199 до 27 участников, продолжительность наблюдения от 24 недель до 9 лет. Метаанализ показал, что использование метформина у лиц с СД2 было связано с более низким риском развития КН (ОШ 0,55; 95% ДИ 0,38–0,78; p=0,0009), а также деменции и болезни Альцгеймера (ОР 0,76; 95% ДИ 0,60–0,97; p=0,03) по сравнению с лицами с СД2, не получающими метформин.

Результаты нескольких клинических исследований зафиксировали положительный эффект метформина на когнитивные функции при болезни Альцгеймера [64, 74–76].

В литературе имеется несколько публикаций, касающихся изучения механизмов церебропротективных свойств метформина, они включают прямое нейропротективное действие, прежде всего антиоксидантное, снижение активности ацетилхолинэстеразы, которая ответственна за деградацию ацетилхолина, нейротрансмиттера, играющего важную роль в процессах обучения и памяти [71, 77, 78]. Помимо этого, при болезни Альцгеймера имеет значение способность метформина снижать активность белка β -секретазы-1, что обуславливает уменьшение содержания продуктов расщепления белка-предшественника β -амилоида и продукцию β -амилоида [64, 74–76].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СД является общепризнанным фактором риска КН и деменции. При этом и неудовлетворительный гликемический контроль, и рецидивирующие эпизоды тяжелой гипогликемии ассоциированы со снижением когнитивных функций у пожилых людей с СД2, о чем сообщается в многочисленных исследованиях. С другой стороны, пациенты с КР/деменцией оказываются наиболее подверженными риску развития гипогликемических состояний.

Очевидно, что существующая ассоциативная связь между тяжелой гипогликемией и деменцией весьма сложна и носит дуалистичный характер. В настоящее время нет окончательной определенности относительно причинно-следственных связей, что, безусловно, требует дальнейшего изучения вопроса.

Известно, что лечение СД2 у больных пожилого и старческого возраста, часто сочетающегося с недементными КН, а тем более деменцией – сложная задача, требующая учета множества факторов и рисков, в том числе и безопасного профиля переносимости лекарственных средств. Целесообразно применение у этих больных противодиабетических препаратов с низким

риском гипогликемий, таких как метформин, представители групп иДПП-4, иНГЛТ-2, АР ГПП-1, а также их рациональных комбинаций. При этом используемый (-ые) сахароснижающий (-ие) препарат (-ы) не должны создавать или усиливать имеющиеся риски развития НПР, а также оказывать отрицательное влияние на сопутствующую патологию.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Публикация статьи поддержана компанией «Мерк», что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Участие авторов. Остроумова О.Д. – разработка дизайна, набор материала, анализ и интерпретация результатов, написание текста; Суркова Е.В. – разработка дизайна, набор материала, анализ и интерпретация результатов, написание текста; Голобородова И.В. – разработка дизайна, набор материала, анализ и интерпретация результатов, написание текста; Стародубова А.В. – разработка дизайна, набор материала, анализ и интерпретация результатов, написание текста; Кочетков А.И. – разработка дизайна, набор материала, анализ и интерпретация результатов, написание текста; Кикнадзе Т.Д. – разработка дизайна, набор материала, анализ и интерпретация результатов, написание текста; Галстян Г.Р. – разработка дизайна, набор материала, анализ и интерпретация результатов, написание текста.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Global Age Watch Index 2015. Insight Report, Help Age International; 2015 [cited 2019 March 15]. Available from: <http://www.helpage.org/global-agewatch>
- WHO. The epidemiology and impact of dementia: current state and future trends. Geneva: World Health Organization; 2015 [updated 2017 March 8]. Available from: https://www.who.int/mental_health/neurology/dementia/dementia_thematicbrief_epidemiology.pdf
- World Alzheimer Report 2015. The global impact of dementia: an analysis of prevalence, incidence, cost and trends. London: Alzheimer's Disease International; 2015 [cited 2019 March 17]. Available from: <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2015.pdf>
- Fratiglioni L, De Ronchi D, Agüero-Torres H. Worldwide prevalence and incidence of dementia. *Drugs and Aging*. 1999;15(5):365–375. doi: <https://doi.org/10.2165/00002512-199915050-00004>
- World Alzheimer Report 2014. Dementia and risk reduction: an analysis of protective and modifiable risk factors. London: Alzheimer's Disease International; 2014 [updated 2017 March 8]. Available from: <http://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2014.pdf>
- Яхно Н.Н., Захаров В.В. Легкие когнитивные нарушения в пожилом возрасте // Неврологический журнал. – 2004 – Т. 9. – №1. – С. 4–8. [Yahno NN, Zaharov VV. Mild cognitive disorders in the elderly. *Journal of neurology*. 2004;9(1):4–8. (In Russ.)]
- Di Carlo A, Baldereschi M, Amaducci L, et al. Cognitive impairment without dementia in older people: prevalence, vascular risk factors, impact on disability. The Italian Longitudinal Study on Aging. *J Am Ger Soc*. 2000;48(7):775–782. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2000.tb04752.x>
- Wentzel C, Rockwood K, MacKnight C, et al. Progression of impairment in patients with vascular cognitive impairment without dementia. *Neurology*. 2001;57(4):714–716. doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.57.4.714>
- Busse A, Bischof J, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC. Mild cognitive impairment: prevalence and incidence according to different diagnostic criteria. Results of the Leipzig Longitudinal Study of the Aged (LEILA 75+). *Br J Psych*. 2003;182:449–454.
- IDF Diabetes Atlas, 8th edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2017 [cited 2019 March 17]. Available from: <https://www.idf.org/e-library/epidemiologyresearch/diabetes-atlas/134-idf-diabetes-atlas-8th-edition.html>
- Umegaki H. Type 2 diabetes as a risk factor for cognitive impairment: current in sights. *Clin Interv Aging*. 2014;9:1011–1019. doi: <https://doi.org/10.2147/CIA.S48926>
- Zhang J, Chen C, Hua S, et al. An updated meta-analysis of cohort studies: diabetes and risk of Alzheimer's disease. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;124:41–47. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.10.024>
- Остроумова О.Д., Суркова Е.В., Ших Е.В., и др. Когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом 2 типа: распространенность, патогенетические механизмы, влияние противодиабетических препаратов // Сахарный диабет. – 2018. – Т. 21. – №4. – С. 307–318. [Ostroumova OD, Surkova EV, Chikh EV, et al. Cognitive impairment in patients with type 2 diabetes mellitus: prevalence, pathogenetic mechanisms, the effect of antidiabetic drugs. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(4):307–318. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM9660>
- Cheng G, Huang C, Deng H, Wang H. Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Intern Med J*. 2012;42(5):484–491. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2012.02758.x>
- Gudala K, Bansal D, Schifano F, Bhansali A. Diabetes mellitus and risk of dementia: a meta-analysis of prospective observational studies. *J Diabetes Investig*. 2013;4(6):640–650. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.12087>
- Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, et al. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *The Lancet Neurology*. 2006;5(1):64–74. doi: [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(05\)70284-2](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(05)70284-2)
- Lu FP, Lin KP, Kuo HK. Diabetes and the risk of multi-system aging phenotypes: a systematic review and meta-analysis. *Plos One*. 2009;4(1):41–44. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004144>
- Biessels GJ, Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(10):591–604. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0048-7>
- Luchsinger JA, Reitz C, Patel B, et al. Relation of diabetes to mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2007;64(4):570–575. doi: <https://doi.org/10.1001/archneur.64.4.570>
- Roberts RO, Knopman DS, Geda YE, et al. Association of diabetes with amnesic and nonamnesic mild cognitive impairment. *Alzheimers Dement*. 2014;10(1):18–26. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.01.001>
- Cooper C, Sommerlad A, Lyketsos CG, Livingston G. Modifiable predictors of dementia in mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2015;172(4):323–334. doi: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.14070878>

22. Li JQ, Tan L, Wang HF, et al. Risk factors for predicting progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(5):476–484. doi: <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-310095>
23. Haroon NN, Austin PC, Shah B, et al. Risk of dementia in seniors with newly diagnosed diabetes: a population-based study. *Diabetes Care*. 2015;38(10):1868–1875. doi: <https://doi.org/10.2337/dc15-0491>
24. Secnik J, Cermakova P, Fereshtehnejad SM, et al. Diabetes in a large dementia cohort: clinical characteristics and treatment from the Swedish dementia registry. *Diabetes Care*. 2017;40(9):1159–1166. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-2516>
25. Bordier L, Doucet J, Boudet J, Bauduceau B. Update on cognitive decline and dementia in elderly patients with diabetes. *Diabetes Metab*. 2014;40(5):331–337. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2014.02.002>
26. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й вып., дополн. — М.: УП ПРИНТ, 2019. — 214 с. [Standards of specialized diabetes care. Ed by II Dedov, MV Shestakova, AYu Mayorov. 9th ed, updated. Moscow: UP PRINT; 2019. 214 p. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM221S1>
27. Abdelhafiz AH, Rodríguez-Mañas L, Morley JE, Sinclair AJ. Hypoglycemia in older people — a less well recognized risk factor for frailty. *Aging and disease*. 2015;6(2):156–167. doi: <https://doi.org/10.14336/AD.2014.0330>
28. Bramlage P, Gitt AK, Binz C, et al. Oral antidiabetic treatment in type-2 diabetes in the elderly: balancing the need for glucose control and the risk of hypoglycemia. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11:122. doi: <https://doi.org/10.1186/1475-2840-11-122>
29. Kaewput W, Thongprayoon C, Varothai N, et al. Prevalence and associated factors of hospitalization for dysglycemia among elderly type 2 diabetes patients: a nationwide study. *World J Diab*. 2019;10(3):212–223. doi: <https://doi.org/10.4239/wjdv10i3.212>
30. Quartuccio M, Buta B, Kalyani RR. Comparative effectiveness for glycemic control in older adults with diabetes. *Curr Geriatr Rep*. 2017;6(3):175–186. doi: <https://doi.org/10.1007/s13670-017-0215-z>
31. Chen Y, Liu Z, Yu Y, et al. Effect of recurrent severe hypoglycemia on cognitive performance in adult patients with diabetes: a meta-analysis. *J Huazhong Univ Sci Technol*. 2017;37(5):642–648. doi: <https://doi.org/10.1007/s11596-017-1784-y>
32. Aung PP, Strachan MW, Frier BM, et al; Edinburgh Type 2 Diabetes Study Investigators. Severe hypoglycemia and late-life cognitive ability in older people with type 2 diabetes: the Edinburgh type 2 diabetes study. *Diabet Med*. 2012;29(3):328–336. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2011.03505.x>
33. Bruce DG, Davis WA, Casey GP, et al. Severe hypoglycaemia and cognitive impairment in older patients with diabetes: the Fremantle diabetes study. *Diabetologia*. 2009;52(9):1808–1815. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1437-1>
34. Mattishent K, Loke YK. Bi-directional interaction between hypoglycaemia and cognitive impairment in elderly patients treated with glucose-lowering agents: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obesity, Metab*. 2016;18(2):135–141. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12587>
35. Yaffe K, Falvey CM, Hamilton N, et al. Association between hypoglycemia and dementia in a biracial cohort of older adults with diabetes mellitus. *JAMA Intern Med*. 2013;173(14):1300–1306. doi: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.6176>
36. Chin SO, Rhee SY, Chon S, et al. Hypoglycemia is associated with dementia in elderly patients with type 2 diabetes mellitus: an analysis based on the Korea National Diabetes Program Cohort. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;122:54–61. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.09.027>
37. Feinkohl I, Aung PP, Keller M, et al. Severe hypoglycemia and cognitive decline in older people with type 2 diabetes: the Edinburgh type 2 diabetes study. *Diabetes Care*. 2014;37(2):507–515. doi: <https://doi.org/10.2337/dc13-1384>
38. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, et al. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2009;301(15):1565–1572. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2009.460>
39. Mehta HB, Mehta V, Goodwin JS. Association of hypoglycemia with subsequent dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017;72(8):1110–1116. doi: <https://doi.org/10.1093/gerona/glw217>
40. Васенина Е.Е., Левин О.С. Когнитивные нарушения у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // *Эффективная фармакотерапия*. — 2016. — №3. — С. 40–47. [Vasenina EE, Levin OS. Cognitive impairment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Effective pharmacotherapy*. 2016;(3):40–47. (In Russ.)]
41. Mohseni S. Neurologic damage in hypoglycemia. *Hand Clin Neurol*. 2014;126:513–532. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53480-4.00036-9>
42. Ouyang YB, He QP, Li PA, et al. Is neuronal injury caused by hypoglycemic coma of the necrotic or apoptotic type? *Neurochem Res*. 2000;25(5):661–667. doi: <https://doi.org/10.1023/A:1007563104170>
43. Ferrand-Drake M, Zhu C, Gido G, et al. Cyclosporin A prevents calpain activation despite increased intracellular calcium concentrations, as well as translocation of apoptosis-inducing factor, cytochrome c and caspase-3 activation in neurons exposed to transient hypoglycemia. *J Neurochem*. 2003;85(6):1431–1442. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2003.01794.x>
44. Joseph A, Antony S, Paulose CS. Increased glutamate receptor gene expression in the cerebral cortex of insulin induced hypoglycemic and streptozotocin-induced diabetic rats. *Neuroscience*. 2008;156(2):298–304. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.07.022>
45. Auer RN. Hypoglycemic brain damage. *Metab Brain Dis*. 2004;19(3-4):169–175. doi: <https://doi.org/10.1023/B:MEBR.0000043967.78763.5b>
46. Suh SW, Gum ET, Hamby AM, et al. Hypoglycemic neuronal death is triggered by glucose reperfusion and activation of neuronal NADPH oxidase. *J Clin Invest*. 2007;117(4):910–918. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI30077>
47. Tkacs NC, Dunn-Meynell AA, Levin BE. Presumed apoptosis and reduced arcuate nucleus neuropeptide Y and pro-opiomelanocortin mRNA in non-coma hypoglycemia. *Diabetes*. 2000;49(5):820–826. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.49.5.820>
48. Robinson R, Krishnakumar A, Paulose CS. Enhanced dopamine D1 and D2 receptor gene expression in the hippocampus of hypoglycaemic and diabetic rats. *Cell Mol Neurobiol*. 2009;29(3):365–372. doi: <https://doi.org/10.1007/s10571-008-9328-4>
49. Suh SW, Won SJ, Hamby AM, et al. Decreased brain zinc availability reduces hippocampal neurogenesis in mice and rats. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2009;29(9):1579–1588. doi: <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2009.80>
50. Languren G, Montiel T, Julio-Amlilas A, Massieu L. Neuronal damage and cognitive impairment associated with hypoglycemia: an integrated view. *Neurochem Int*. 2013;63(4):331–343. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2013.06.018>
51. Smith L, Chakraborty D, Bhattacharya P, et al. Exposure to hypoglycemia and risk of stroke. *Ann NY Acad Sci*. 2018;1431(1):25–34. doi: <https://doi.org/10.1111/nyas.13872>
52. Katon W, Pedersen HS, Ribe AR, et al. Effect of depression and diabetes mellitus on the risk for dementia: a national population-based cohort study. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(6):612–619. doi: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0082>
53. Punthakee Z, Miller ME, Launer LJ, et al; ACCORD Group of Investigators; ACCORD-MIND Investigators. Poor cognitive function and risk of severe hypoglycemia in type 2 diabetes: post hoc epidemiologic analysis of the ACCORD trial. *Diabetes Care*. 2012;35(4):787–793. doi: <https://doi.org/10.2337/dc11-1855>
54. Abbatecola AM, Bo M, Armellini F, et al. Tighter glycemic control is associated with ADL physical dependency losses in older patients using sulfonylureas or mitoglinides: results from the DIMORA study. *Metabolism*. 2015;64(11):1500–1506. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.07.018>
55. Prinz N, Stingl J, Dapp A, et al. High rate of hypoglycemia in 6770 type 2 diabetes patients with comorbid dementia: a multicenter cohort study on 215,932 patients from the German/Austrian Diabetes Registry. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;112:73–81. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2015.10.026>
56. Feil DG, Rajan M, Soroka O, et al. Risk of hypoglycemia in older veterans with dementia and cognitive impairment: implications for practice and policy. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(12):2263–2272. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03726.x>
57. McMillan JM, Mele BS, Hogan DB, Leung AA. Impact of pharmacological treatment of diabetes mellitus on dementia risk: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Diab Res Care*. 2018;6(1):e000563. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2018-000563>

58. Bruce DG, Davis WA, Nelson M, et al. Severe hypoglycaemia does not explain the relationship between long duration insulin therapy and late-life cognitive impairment in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Alzheimer's and dementia*. 2014;10:295. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.04.490>
59. KH H, Jeon JY, Kim HJ. Severe hypoglycemia and risk of dementia in person with diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Investigation*. 2017;8:35.
60. Whitmer R, Quesenberry Jr C, Allison J. Anti-hyperglycemic therapy and risk of dementia: a new user cohort study. *Alzheimer's and dementia*. 2013;1:136. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.04.077>
61. Huang CC, Chung CM, Leu HB, et al. Diabetes mellitus and the risk of Alzheimer's disease: a nationwide population-based study. *PLoS One*. 2014;9(1):e87095. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087095>
62. Hsu CC, Wahlqvist ML, Lee MS, Tsai HN. Incidence of dementia is increased in type 2 diabetes and reduced by the use of sulfonylureas and metformin. *J Alzheimers Dis*. 2011;24(3):485–493. doi: <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-101524>
63. Kuan YC, Huang KW, Lin CL, et al. Effects of metformin exposure on neurodegenerative diseases in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2017;79(Pt B):77–83. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pnpb.2017.06.002>
64. Ng TP, Feng L, Yap KB, et al. Longterm metformin usage and cognitive function among older adults with diabetes. *J Alzheimer's Disease*. 2016;41(1):61–68. doi: <https://doi.org/10.3233/JAD-131901>
65. Weinstein G, Davis-Plourde KL, Conner S, et al. Association of metformin, sulfonylurea and insulin use with brain structure and function and risk of dementia and Alzheimer's disease: Pooled analysis from 5 cohorts. *PLoS ONE*. 2019;14(2):e0212293. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212293>
66. American Diabetes Association. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. In: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl. 1):S1–S183. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-S014>
67. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Correction 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*. 2019;62(5):873. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4845-x>
68. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016;164(11):740–751. doi: <https://doi.org/10.7326/m15-2650>
69. Leonard CE, Han X, Brensinger CM, et al. Comparative risk of serious hypoglycemia with oral antidiabetic monotherapy: a retrospective cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Safety*. 2018;27(1):9–18. doi: <https://doi.org/10.1111/pds.4337>
70. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: an update. *Ann Intern Med*. 2002;137(1):25–33. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-137-1-200207020-00009>
71. Li J, Benashski SE, Venna VR, McCullough LD. Effects of metformin in experimental stroke. *Stroke*. 2010;41(11):2645–2652. doi: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.589697>
72. Aggarwal N, Singla A, Mathieu C, et al. Metformin extended-release versus immediate-release: an international, randomized, double-blind, head-to-head trial in pharmacotherapy-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(2):463–467. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13104>
73. Campbell JM, Stephenson MD, de Courten B, et al. Metformin use associated with reduced risk of dementia in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimer's Disease*. 2018;65(4):1225–1236. doi: <https://doi.org/10.3233/JAD-180263>
74. Guo M, Mi J, Jiang QM, et al. Metformin may produce antidepressant effects through improvement of cognitive function among depressed patients with diabetes mellitus. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2014;41(9):650–656. doi: <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12265>
75. Markowicz-Piasecka M, Sikora J, Szydlowska A, et al. Metformin — a future therapy for neurodegenerative diseases. *Pharm Res*. 2017;34(12):2614–2627. doi: <https://doi.org/10.1007/s11095-017-2199-y>
76. Herath PM, Cherbuin N, Eramudugolla R, Anstey KJ. The effect of diabetes medication on cognitive function: evidence from the PATH through life study. *BioMed Res Int*. 2016;2016:7208429. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/7208429>
77. Patil SP, Jain PD, Ghumatkar PJ, et al. Neuroprotective effect of metformin in Parkinsons disease in mice. *Neuroscience*. 2014;277:747–754. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.07.046>
78. Chung M, Chenb Y, Pei D, et al. The neuroprotective role of metformin in advanced glycation end product treated human neural stem cells is AMPK-dependent. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2015;1852:720–731. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2015.01.006>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Остроумова Ольга Дмитриевна**, д.м.н., профессор [Olga D. Ostroumova, MD, PhD, Professor]; адрес: 127423, ул. Делегатская, 20/1 [address: 20/1, Delegatskaya st., Moscow, 127423 Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>; eLibrary SPIN: 3910-6585; e-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Суркова Елена Викторовна, д.м.н., гл.н.с. [Elena V. Surkova, MD, PhD, chief research associate];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3973-7638>; eLibrary SPIN: 7944-3869; e-mail: elenasurkova@mail.ru

Голобородова Ирина Васильевна, к.м.н., доцент [Irina V. Goloborodova, MD, PhD, associate professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4583-6330>; eLibrary SPIN: 8230-1487; e-mail: giv55555@rambler.ru

Стародубова Антонина Владимировна, д.м.н. [Antonina V. Starodubova, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9262-9233>; e-mail: mailbox@ion.ru

Кочетков Алексей Иванович, к.м.н., н.с. [Alexey I. Kochetkov, MD, PhD, research associate];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>; eLibrary SPIN: 9212-6010; e-mail: ak_info@list.ru

Кикнадзе Тамара Давидовна, врач-терапевт [Tamara D. Kiknadze, therapist];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2951-2117>; eLibrary SPIN: 1558-8992; e-mail: kostawa.toma@yandex.ru

Галстян Гагик Радикович, д.м.н., профессор [Gagik R. Galstyan, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6581-4521>; eLibrary SPIN: 9815-7509; e-mail: galstyangagik964@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Остроумова О.Д., Суркова Е.В., Голобородова И.В., Стародубова А.В., Кочетков А.И., Кикнадзе Т.Д., Галстян Г.Р. Гипогликемии и риск когнитивных нарушений и деменции у больных пожилого и старческого возраста с сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №1. — С. 72-87. doi: 10.14341/DM10202

TO CITE THIS ARTICLE:

Ostroumova OD, Surkova EV, Goloborodova IV, Starodubova AV, Kochetkov AI, Kiknadze TD, Galstyan GR. Hypoglycemia and the risk of cognitive impairment and dementia in elderly and senile patients with type 2 diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(1):72-87. doi: 10.14341/DM10202

БИОМАРКЕРЫ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

© М.В. Будзинская¹, Д.В. Липатов², В.Г. Павлов^{1*}, Д.В. Петрачков¹

¹Научно-исследовательский институт глазных болезней, Москва

²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

В статье проведен анализ современных публикаций по теме актуального в настоящее время направления биомедицины – исследования биомаркеров диабетической ретинопатии. Актуальность исследования обусловлена тем фактом, что выявление и идентификация биомаркеров каких-либо патологических процессов важны для скрининга, диагностики, мониторинга, профилактики и прогнозирования клинического ответа пациентов на проводимое лечение. Все это позволяет повысить эффективность и безопасность применения различных вариантов терапии, а следовательно, и улучшить отдаленный прогноз у пациентов с данным заболеванием.

В обзоре рассматриваются две основные группы биомаркеров (молекулярные и визуализируемые). Кроме того, приводится и анализируется современное состояние проблемы, рассматриваются перспективы изучения биомаркеров в контексте лечения диабетической ретинопатии. Очевидно, что поиск новых биомаркеров диабетической ретинопатии представляет важную и актуальную задачу не только для современной диабетологии, но и для эндокринологии в целом. Решение этого вопроса позволило бы перейти к выработке индивидуальных схем лечения этой патологии у пациентов с сахарным диабетом. Более тесное взаимодействие между офтальмологами и эндокринологами при лечении диабетической ретинопатии у пациентов привело бы к развитию персонализированной медицины в междисциплинарном аспекте.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: биомаркеры; сахарный диабет; диабетическая ретинопатия; диабетический макулярный отек; персонализированная медицина

BIOMARKERS FOR DIABETIC RETINOPATHY

© Maria V. Budzinskaya¹, Dmitry V. Lipatov², Vladislav G. Pavlov^{1*}, Denis V. Petrachkov¹

¹Research institute of eye diseases, Moscow, Russia

²Endocrinology research centre, Moscow, Russia

A data analysis on the actual direction of biomedicine, the study of biomarkers in diabetic retinopathy (DR), was done. Biomarkers identification is important for screening, diagnosis, monitoring, prevention and prediction of the clinical response of the patient to the treatment. In addition, studying the biomarkers allows increase of the effectiveness and safety of using various treatment options. The review examines two main groups of biomarkers, molecular and visualised, which shows the current state of the problem and the prospects for studying biomarkers in the context of the DR treatment. Nowadays, searching for and finding new biomarkers is important and will allow us to develop individual treatment regimens for DR and personalised medicine in an interdisciplinary aspect: ophthalmology and endocrinology.

KEYWORDS: biomarkers; diabetes mellitus; diabetic retinopathy; diabetic macular edema; personalized medicine

Понятие биологического маркера «биомаркер» стало широко использоваться в 80-х годах прошлого века. Это определение предшествовало термину «суррогатная конечная точка» в клинических исследованиях [1] в качестве характеристики, которая объективно измеряется и оценивается как показатель нормальных биологических, патологических процессов или фармакологических реакций на терапевтическое вмешательство [2].

В настоящее время термин биомаркер используется более широко и определяется как исследуемый параметр, измерение которого отличается высокой точностью, надежностью и воспроизводимостью, что позволяет отражать напряженность физиологических процессов, состояние здоровья, степень риска или сам факт прогрессирования заболевания, а также его стадию и прогноз [3].

Благодаря выявлению специфического набора биомаркеров, можно подобрать оптимальную стратегию ведения пациента в соответствии с задачами персонализированной медицины [4] – широкой и быстро развивающейся области здравоохранения, опирающейся на уникальную клиническую, генетическую, геномную и экологическую информацию каждого человека [5].

Пандемией XXI в. в развитых странах считается сахарный диабет (СД). Общая численность пациентов с СД в РФ неуклонно растет. Так, к концу 2016 г. она составила 4,4 млн человек (2,9% населения РФ), из них: 92% (4 млн) – с СД 2 типа (СД2) и 6% (255 тыс.) – с СД 1 типа (СД1) и 2% (75 тыс.) – с другими типами СД [6]. Соответственно, особое внимание со стороны офтальмологов и эндокринологов должно уделяться диабетической



ретинопатии (ДР) – хроническому прогрессирующему заболеванию микрососудов сетчатки, поражающему пациентов, длительное время страдающих СД [7].

ДР является основной причиной слепоты у трудоспособного населения развитых стран и, наряду с возрастной макулярной дегенерацией (ВМД) и глаукомой, входит в число ведущих причин снижения остроты зрения в возрастной группе старше 65 лет.

В 2016 г. распространенность ДР в РФ составила при СД1 3806 на 10 тыс. (38,3%) взрослых пациентов (показатель остается на уровне 2013 г.) и при СД2 – 1497 на 10 тыс. (15%) взрослых пациентов (некоторое снижение по сравнению с уровнем 2013 г.). При этом динамика показателей заболеваемости (новые случаи ДР/год) в 2016 г. имела небольшую тенденцию к повышению по сравнению с уровнем 2013 г.: при СД1 – 187,8 и при СД2 – 114,9 на 10 тыс. взрослого населения. Структура новых случаев ДР в 2016 г. следующая: непролиферативная стадия (НПДР) СД1 – 71,4%, СД2 – 80,3%, препролиферативная (ППДР) – 16,4%/13,8%, пролиферативная (ПДР) – 12,1%/5,8%, терминальная – 0,2%/0,1% при СД1/СД2 соответственно, что свидетельствует о преимущественном выявлении ДР на ранней стадии [8, 9].

Диабетический макулярный отек (ДМО) может возникать на любой стадии заболевания и занимает прочные позиции в снижении остроты зрения у пациентов с СД, а частота его составляет 6,81% из всех пациентов, страдающих СД [10].

Несмотря на стабильные показатели распространенности СД, а также достигнутое уменьшение вероятности слепоты в результате ДР [6], эффект от хирургического и терапевтического лечения ДМО значительно меньше, чем в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) [11, 12].

В свете вышеизложенного, весьма интересным и перспективным является изучение и поиск новых биомаркеров, что даст возможность верификации субклинических стадий ДР (в рамках скрининга), более точной оценки тяжести заболевания, оценки прогноза развития заболевания. Перечисленные мероприятия, в свою очередь, позволят перейти к персонализированному лечению заболевания, а именно оценке ответа на различные варианты терапии с выбором наиболее подходящего для данного пациента и мониторинга эффективности проведенного лечения.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ БИОМАРКЕРЫ

Молекулярные (неотображаемые) биомаркеры имеют биофизические свойства, которые возможно измерить в биологических средах (плазма и сыворотка крови, влага передней камеры, стекловидное тело) [3].

Одними из первых появились работы по изучению формулы крови и влияния системы гемостаза на развитие и течение ДР. Имеются противоречивые данные относительно гиперкоагуляции. Например, исследование D.Q. Vorsey и соавт. (1984 г.) показало, что, несмотря на ожидания, гиперкоагуляция не подтвердилась [13]. Изменения гемостаза были выявлены и коррелировали с ДР: уровень бета-тромбоглобулина, тромбоцитарного фактора 4, антитромбина III, фибриногена и значения антигена, связанного с фактором VIII.

В отличие от предыдущего исследования, R. Madan и соавт. (2010 г.) предположили, что состояние гиперкоагуляции является одним из факторов развития микрососудистых осложнений СД, о чем свидетельствуют снижение фибринолиза и повышение свертываемости [14]. Кроме того, они выявили, что уровень плазменного ингибитора активации плазминогена I типа и активность фактора фон Виллебранда были значительно повышены у пациентов с СД и микрососудистыми осложнениями, а активность белка S – значительно ниже. Таким образом, эти противоречия не позволяют использовать параметры гемостаза как биомаркеры при ДР.

Ряд исследователей предполагали тесную связь между уровнями липидов и ДМО при использовании этих показателей как биомаркеров более тяжелого его течения с увеличением количества твердых экссудатов, однако это не было подтверждено метаанализом, включающим только проспективные литературные источники. Несмотря на то, что уровень общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов значимо выше у пациентов с ДМО, метаанализ РКИ показал, что в группе, получавшей гиполипидемические средства, не было значимого снижения риска увеличения твердых экссудатов и усиления ДМО по сравнению с группой плацебо [15].

При длительном наблюдении (24 мес) пациентов с ДМО такие системные факторы, как уровень глюкозы и гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) в сыворотке крови, функция почек, индекс массы тела (ИМТ) и артериальное давление не оказывали влияния на максимально скорректированную остроту зрения (МКОЗ) [16].

Оценка прогрессирования ДР за год инсулинотерапии в зависимости от темпов изменения уровня HbA_{1c} и его диапазона показала, что при сохранении исходного повышенного уровня HbA_{1c} либо его дальнейшем увеличении прогрессирование ДР отмечено в 54,6% случаев. Высокий уровень прогрессирования (44,4%) выявлен также при снижении уровня HbA_{1c} на 3% и более [17].

С начала 2000-х годов началось исследование содержания цитокинов, факторов роста и других активных веществ во влаге передней камеры и стекловидном теле. Была выявлена ведущая роль фактора роста эндотелия сосудов (VEGF – англ. Vascular endothelial growth factor) в патогенезе ДР и ДМО [18].

В настоящее время наиболее изучен VEGF-A, который существует в различных изоформах, образующихся в результате альтернативного сплайсинга единственного гена *VEGF-A*, содержащего 8 экзонов. Основной биологический эффект VEGF опосредуется через взаимодействие с рецептором VEGF-R₂, относящимся к группе трансмембранных тирозинкиназ [19].

VEGF необходим также для процессов эмбриогенеза и раннего постнатального ангиогенеза. У взрослых VEGF в сосудистой стенке действует на разных уровнях: как фактор, обеспечивающий выживание эндотелиальных клеток, усиливает сосудистую проницаемость и действует как мощный вазодилататор [20]. При СД действие VEGF, секретируемого клетками ретинального пигментного эпителия, проявляется в росте новообразованных сосудов и усилении отека сетчатки. Для СД1 более характерно развитие ПДР с появлением неоваскуляризации, в то время как при СД2 чаще отмечается ДМО с потерей центрального зрения.

Исследование Борзиловой Ю.А. и соавт. (2016 г.) уровня VEGF-A в слезной жидкости у пациентов с различными стадиями ДР дало следующие результаты: уровень VEGF-A в слезе оказался значительно выше у пациентов с ДР по сравнению с пациентами, страдающими СД, но без признаков ДР. Значимых различий в уровне VEGF-A у пациентов с НПДР и ПДР не выявлено. В то же время у пациентов с тракционной отслойкой сетчатки и выраженным глиозом на фоне ПДР, но без признаков неоваскуляризации переднего отдела глаза, выявлено значительное снижение уровня VEGF-A. При этом уровень VEGF-A коррелировал с активностью неоваскулярного процесса, определенного по данным флуоресцентной ангиографии (ФАГ) [21]. Таким образом, определение уровня VEGF в стимулированной слезной жидкости в силу неинвазивности метода имеет перспективу использования в качестве биомаркера ДР.

Так как ДМО – наиболее распространенная причина снижения остроты зрения у пациентов с СД, появление анти-VEGF-препаратов диктовало поиск новых биомаркеров [22]. Ингибиторы VEGF – это моноклональные антитела, которые селективно связываются с VEGF, блокируя его действие. Они подавляют неоангиогенез в опухолях, лишая их возможности дальнейшего роста. Полученные за последнее время данные об участии VEGF в развитии ДР позволили применять анти-VEGF в качестве консервативного лечения ДР [23].

Несмотря на то что анти-VEGF-препараты являются терапией первой линии, у 50% пациентов с ДМО все еще остается отек спустя 1 год лечения от начала лечения. В связи с этим началось активное изучение влияния воспаления на прогрессирование ДМО [24]. При изучении уровней VEGF, молекул межклеточной адгезии 1 (ICAM – англ. Intercellular adhesion molecule 1), интерлейкина 6 (IL – англ. Interleukin 6) и хемотаксического белка моноцитов (MCP – англ. Monocyte chemotaxis protein) в стекловидном теле, данные показатели были значительно выше у пациентов с ДМО, чем в контрольной группе (пациенты без СД) или у пациентов с СД, но без ДР. Уровень фактора роста пигментного эпителия (PEDF – англ. Pigment epithelium-derived factor) был значительно ниже у пациентов с ДМО, чем в сравниваемых группах. VEGF, ICAM-1, IL-6, MCP-1 и PEDF значимо коррелировали с толщиной сетчатки в центральной зоне глазного дна. Также было выявлено, что VEGF и ICAM-1 оказывали более сильное влияние на тяжесть течения ДМО, чем другие изученные факторы [25].

Результаты этих исследований могут быть полезны для выяснения механизма нарушения гематоэнцефалического барьера у пациентов с ДМО и для разработки новых методов лечения. Однако это было перекрестное исследование, и размер выборки был относительно небольшим, поэтому потребуются дальнейшее исследование для подтверждения корреляционной связи между факторами воспаления стекловидного тела и проницаемостью сосудов [25].

Отсутствие эффекта от лечения анти-VEGF-препаратами может объясняться наличием других веществ, способствующих прогрессированию независимо от VEGF, и именно их выявление и использование в качестве биомаркеров прогрессирования заболевания могут стать шагом к персонализированной терапии. *ANGPTL4* (angiopoietin-like 4) является цитокином, отвечающим

за прогрессирование ДР и ДМО независимо от VEGF. При ишемии внутренних слоев сетчатки повышается экспрессия этого белка, и он может быть потенциальной мишенью при лечении ДМО и биомаркером индуцированной ишемической ретинопатии, включая ДР [26].

На основании исследований, изучавших молекулярные биомаркеры, были сделаны выводы, что устойчивая гипергликемия приводит к окислительному стрессу и эпигенетические модификации индуцируют воспаление, что приводит к повышению провоспалительных цитокинов и хемокинов [25]. В дальнейшем в широкую клиническую практику вошло применение кортикостероидов при ДМО и появление новых препаратов – интегринов, влияющих на окислительный стресс [27].

Большим вопросом остается определение биомаркеров, приводящих к развитию фиброваскулярных мембран при ДР, связанных с экстраретинальным неоангиогенезом. Обнаружены цитокины, индуцирующие образование фиброза, – трансформирующий фактор роста β , PDGF и фактор роста соединительной ткани. Под их воздействием происходят трансдифференцировка, пролиферация и миграция миофибробластов и запускаются механизмы продукции внеклеточного матрикса, обладающего способностью к сокращению. В экспериментальных работах на мышах продемонстрирована возможность трансдифференцировки перicytes и периваскулярных мезенхимальных клеток в миофибробласты в различных тканях и органах. Тем не менее источник миофибробластов сетчатки человека остается неизвестным [28, 29]. Учитывая быстрое развитие или прогрессирование тракционных процессов на глазном дне после инъекций анти-VEGF-препаратов, можно предположить, что оставшиеся перicytes после абляции эндотелиальных клеток новообразованных сосудов и являются источником миофибробластов, однако данная теория требует дальнейшего изучения молекулярных биомаркеров при пролиферативной стадии заболевания [30].

Исследование нейротрофического фактора мозга (BDNF – англ. Brain-derived neurotrophic factor) во влаге передней камеры и в сыворотке крови выявило его снижение до начала клинического развития ДР [31].

Альбуминурия была независимым фактором риска потери слоя нервных волокон у пациентов с СД2 без почечной недостаточности. Может потребоваться тщательное обследование диска зрительного нерва, особенно у пациентов с СД2 и альбуминурией [32].

Несмотря на большое количество исследований, проведенных на эту тему, нет четкой взаимосвязи между молекулярными биомаркерами и клиническими проявлениями, прогнозом течения и прогнозом ответа на лечение ДР. Изучение данной проблемы в перспективе позволит установить корреляцию между изменениями в биологических образцах и визуально наблюдаемыми биомаркерами на сетчатке.

ОТОБРАЖАЕМЫЕ БИОМАРКЕРЫ

Отображаемые (визуализируемые) биомаркеры – это биомаркеры, определяемые на изображениях, полученных при помощи визуализирующих методик, таких как фоторегистрация изменений глазного дна, включающая ФАГ, оптическую когерентную томографию (ОКТ)

и ОКТ в ангиорежиме (ОКТ-А). Перспективным может быть мультимодальный подход к идентификации биомаркеров, полученных при помощи перечисленных методов обследования [33].

Наиболее известными биомаркерами, полученными при фоторегистрации глазного дна (7 центральных полей) в исследовании ETDRS (от англ. The Early treatment diabetic retinopathy study), являются признаки, служащие достаточно четкими показателями прогрессирования ДР и позволяющие точно установить стадию заболевания: микроаневризмы, ретиальные геморрагии, «четко-образные» вены, новообразованные сосуды [34].

Однако стандартные методы не позволяют выявлять изменения в периферических отделах сетчатки, которые могут иметь решающее значение в прогрессировании ДР. Например, у пациентов с периферическим повреждением сетчатки вероятность перехода в пролиферативную стадию ДР выше в 4,7 раза [35]. Эти результаты показывают, что детальное исследование периферии сетчатки представляет важную информацию, необходимую для полной оценки риска прогрессирования ДР. Таким образом, наличие периферических изменений может быть биомаркером прогрессирования заболевания.

Фотографирование глазного дна с помощью 200° широкопольной камеры и фоторегистрация по ETDRS показали, что диабетические поражения сетчатки возникают на ее периферии за пределами полей ETDRS у 40% глаз и что эти поражения могут быть оценены как более тяжелые в 12,7% глаз по сравнению с оценкой тяжести, полученной на основании исследования 7 полей по ETDRS [37].

Наличие твердых экссудатов является предиктором субретинального фиброза и снижения зрения при ДМО [38], соответственно, может быть использовано как биомаркер прогноза лечения.

Биомаркеры, полученные на основе фоторегистрации, широко используются в настоящее время для установления стадии заболевания и определения показаний для некоторых видов лечения (панретинальная лазеркоагуляция). Однако стандартная фоторегистрация (7 центральных полей по ETDRS) не позволяет выявить изменения на периферии сетчатки, что требует использования нового оборудования. Кроме того, фоторегистрация не отражает гемодинамических нарушений, в большинстве случаев встречающихся при ДР.

Современные фундус-камеры имеют возможность исследовать поле до 200°, даже без мириаза, что позволяет осуществлять осмотр более чем 80% от общей поверхности сетчатки. Тем не менее широкопольная визуализация имеет некоторые ограничения, в том числе искажение изображений из-за сферической природы глазного яблока, ложной цветопередачи, а также высоких затрат на оборудование. Из-за этих ограничений традиционная 30° фотография глазного дна продолжает оставаться стандартным методом, используемым для получения его изображений [36].

ОКТ-биомаркеры, такие как центральная толщина сетчатки (ЦТС) [39, 40], дезорганизация внутренних слоев сетчатки, DRIL (от англ. Disorganization of retinal inner layers) [40, 41], и разрушение эллипсоидальной зоны, EZ (от англ. Ellipsoid zone) [42], наличие субретинальной жидкости (СРЖ) могут коррелировать с максимальной коррекцией остроты зрения (МКОЗ) после терапии анти-VEGF [42].

Уменьшение жидкости в наружных слоях сетчатки является более надежным биомаркером восстановления МКОЗ, чем ЦТС, DRIL и дезорганизация EZ, по данным ОКТ после лечения ДМО анти-VEGF-препаратами [43].

DRIL является биомаркером плохого прогноза по зрению после резорбции ДМО, предполагается, что ишемия при ДР с потерей нормальной васкуляризации сетчатки и расширением фовеолярной аваскулярной зоны (ФАЗ) способствует формированию DRIL [44].

Однако ОКТ-биомаркеры являются не до конца изученными, поэтому идет поиск других биомаркеров, позволяющих оценить прогноз лечения ДМО.

Толщина хориоидеи отличается у пациентов с пролиферативной стадией ДР, также отмечено значимое уменьшение хориоидеи у пациентов с ДМО [45]. У пациентов с СД1 при длительности заболевания более 10 лет выявляются изменения толщины хориоидеи в центральной зоне, и эти изменения происходят раньше возникновения ДР [46]. После проведения панретинальной лазерной коагуляции (ПРЛК) значимо уменьшается толщина макулярной и перипапиллярной хориоидеи [47]. Таким образом, толщина хориоидеи может быть кандидатом на роль биомаркера раннего выявления ДР, однако это требует дальнейшего изучения.

Гиперрефлективные точки сетчатки (HRS – англ. Hyperreflective retinal spots) описаны при разных хориоретинальных сосудистых и дегенеративных заболеваниях. HRS – это мелкие, иногда точечные гиперрефлективные зоны, видимые на В-сканах ОКТ как во внутренних, так и наружных слоях сетчатки [48]. Имеются разные взгляды на природу этого биомаркера. Если $HRS \leq 30$ мкм (с такой же отражательной способностью, как у слоя нервных волокон, и отсутствием тени), то они представляют собой активированные клетки микроглии; при $HRS > 30$ мкм (отражательная способность такая же, как комплекс ретинального пигментного эпителия (РПЭ) – мембрана Бруха с наличием тени и расположением в наружных слоях сетчатки) – то это твердый экссудат; при $HRS > 30$ мкм (с наличием тени и расположением во внутренних слоях сетчатки) представляют собой микроаневризмы [49].

Однако ряд исследований говорит об ином происхождении HRS. Гистологические исследования кадаверных глаз человека показывают, что HRS – это мигрировавшие клетки ретинального пигментного эпителия (РПЭ), которые проникают вплоть до наружного плексиформного слоя, часто сочетаются с нарушениями наружной пограничной мембраны сетчатки и/или эллипсоидной зоны [50]. В других исследованиях было показано, что HRS могут быть как клетками РПЭ, так и клетками иного происхождения, заполненными липидами. Несмотря на растущее число опубликованных статей об оценке HRS при ДР, по-прежнему отсутствует консенсус в отношении их происхождения, местоположения, характеристик и значимости [50, 51, 52].

Витреомакулярная адгезия (ВМА) – биомаркер хорошего потенциала для терапии ангиогенными препаратами ДМО. Разницы между широкой и узкой адгезией не выявлено [53].

Биомаркеры, идентифицированные с помощью однофакторного анализа как предикторы прогрессирования до ПДР, следующие: ЦТС, объем сетчатки в центральной зоне, фокальный/диффузный отек, наличие СРЖ, двусторонний ДМО, МКОЗ до лечения, внутриглазное давление,

стадия ДР, контрастная чувствительность, очаговая/диффузная неперфузия [54].

При исследовании эффективности лечения ДМО при помощи имплантата дексаметазона было выявлено, что наличие СРЖ, отсутствие HRS и непрерывность EZ являются предикторами хорошего ответа на лечение [55].

Изменения, выявленные на ОКТ, также могут быть биомаркерами других осложнений СД: уменьшение слоя нервных волокон у пациентов с СД значимо связано с наличием периферической диабетической нейропатии [56].

В настоящее время ОКТ-биомаркеры находятся в фокусе изучения учеными-офтальмологами. Этому способствуют неинвазивность и быстрота метода ОКТ. Однако до сих пор нет ответа на вопрос, какие ОКТ-биомаркеры имеют достаточную специфичность и воспроизводимость для прогнозирования ответа на различные варианты терапии.

ФАГ также существует в широкопольном варианте и позволяет выявить такой биомаркер, как зоны ишемии наряду с новообразованными сосудами и зонами просачивания. Все эти биомаркеры используются для оценки тяжести, стадии и показаний к началу лечения. Определенными минусами ФАГ являются его инвазивность и отсутствие зарегистрированной коммерческой формы флуоресцеина в РФ на момент написания данного обзора.

В последнее время стало доступно использование в широкой практике ОКТ-А, за счет неинвазивности которого можно оценить как поздние, так и ранние изменения микроциркуляторного русла.

ОКТ-А – современный информативный метод, позволяющий выявлять ряд изменений в гемодинамике сетчатки, которые служат биомаркерами ДР. Например, имеется корреляция между прогнозом по МКОЗ и площадью ФАЗ. Также ОКТ-А позволяет определять капиллярную плотность поверхностного, срединного и глубокого капиллярных сплетений [57].

В отношении ОКТ-А также ведутся исследования широкопольного применения (с созданием ОКТ-А карты до 200°). Выявлена связь между площадью неперфузии и стадией ДР: в глазах без ДР площадь неперфузии составляет –0,1%, с НПДР – 2,1%, с ПДР – 8,5% [58].

ОКТ-А позволяет получить количественное измерение следующих биомаркеров ОСТ-А: извилистость кровеносных сосудов, калибр сосудов крови, индекс периметра сосудов, плотность кровеносных сосудов, площадь ФАЗ и неровности контура ФАЗ. Плотность кровеносных сосудов в височно-периферической области показывает лучшую чувствительность к раннему выявлению ДР. Комбинированные признаки, то есть объединение всех количественных признаков ОСТ-А, демонстрируют по-

вышение точности классификации ДР [59].

Перспективным является исследование ФАЗ, капиллярной плотности и других изменений в поверхностном и глубоком капиллярных сплетениях (SCP – англ. superficial capillary plexuses и DCP англ. – deep capillary plexuses) по ОКТ-А при СД, как это было проведено Lee J. и соавт. (2016 г.), результаты исследований которых показали, что пациенты с СД без клинических проявлений ДР показали более низкую капиллярную плотность и больший размер ФАЗ в поверхностном и глубоком капиллярных сплетениях сетчатки.

Отображаемые биомаркеры могут служить для прогнозирования эффективности анти-VEGF-терапии. Плохой ответ на анти-VEGF-терапию можно прогнозировать при большом количестве микроаневризм, большой площади фовеальной аваскулярной зоны и сниженной плотности кровотока в глубоком ретинальном сплетении. Полученные данные коррелировали с нарушением целостности наружного плексиформного слоя и низкими зрительными функциями [60].

Таким образом, ОКТ-А позволяет получить биомаркеры, отражающие степень повреждения капиллярного русла сетчатки, и прогнозировать ответ на терапию антиангиогенными препаратами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты анализа доступной литературы подтверждают установленный факт важности исследования биомаркеров ДР у пациентов с СД. Изучение биомаркеров позволяет повысить эффективность и безопасность применения различных вариантов терапии ДР, расширить знания патофизиологии ДР. Именно применение биомаркеров в клинической практике лежит в основе патогенетического лечения ДР, что дает возможность обеспечить преемственность лечения данной категории пациентов. Однако, несмотря на многочисленные исследования, ряд вопросов в настоящее время остается diskutabelным и открытым для обсуждения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Участие авторов. Липатов Д.В., Будзинская М.В. – подбор материала; Павлов В.Г. – систематизация материала; Петрачков Д.В. – редактирование материала. Все авторы внесли значимый вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Aronson JK. Biomarkers and surrogate endpoints. *Br J Clin Pharm.* 2005;59(5):491–494. doi: <https://doi.org/10.1111/J.1365-2125.2005.02435.X>
2. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharm Ther.* 2001;69(3):89–95. doi: <https://doi.org/10.1067/Mcp.2001.113989>
3. Мирошниченко И.И., Птицина С.Н. Биомаркеры в современной медико-биологической практике // *Биомедицинская химия.* — 2009. — Т. 55. — №4. — С. 425–440. [Miroshnichenko II, Ptitsyna SN. Biomarkers in the modern medical and biologic practice. *Biomed khim.* 2009;55(4):425–440. (In Russ.)]
4. Waldman S, Terzic A. Targeted diagnostics and therapeutics for individualized patient management. *Biomark Med.* 2007;1(1):3–8. doi: <https://doi.org/10.2217/17520363.1.1.3>
5. Ginsburg GS, Willard HF. Genomic and personalized medicine: foundations and applications. *Transl Res.* 2009;154(6):277–287. doi: <https://doi.org/10.1016/J.Trsl.2009.09.005>

6. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинко-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета // *Сахарный диабет*. — 2017. — Т. 20. — №1. — С.13–41. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. Epidemiology of diabetes mellitus in Russian Federation: clinical and statistical report according to the Federal diabetes registry. *Diabetes mellitus*. 2017;20(1):13–41. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/Dm8664>
7. Федеральные клинические рекомендации: диагностика и лечение диабетической ретинопатии и диабетического макулярного отека. — М., 2013. [Federal clinical guidelines: diagnosis and treatment of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. Moscow; 2013. (In Russ.)] Доступно по: <https://zodovov.ru/federalnie-klinicheskie-rekomendacii-dagnostika-i-lechenie-d.html>. Ссылка активна на 12.11.2019.
8. Липатов Д.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., и др. Эпидемиология диабетической ретинопатии в Российской Федерации по данным Федерального регистра больных сахарным диабетом (2013–2016 гг.) // *Сахарный диабет*. — 2018. — Т. 21. — №4. — С. 230–240. [Lipatov DV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Trends in the epidemiology of diabetic retinopathy in Russian Federation according to the Federal diabetes register (2013–2016). *Diabetes mellitus*. 2018;21(4):230–240. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/Dm9797>
9. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й вып // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №151. — С. 1–144. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, et al. Standards of specialized diabetes care. Ed. by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU. 9th edition. *Diabetes mellitus*. 2019;22(151):1–144. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM22151>
10. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes care*. 2012;35(3):556–564. doi: <https://doi.org/10.2337/Dc11-1909>
11. Ciulla TA, Bracha P, Pollack J, Williams DF. Real-world outcomes of anti-vascular endothelial growth factor therapy in diabetic macular edema in the United States. *Ophthalmol Retina*. 2018;2(12):1179–1187. doi: <https://doi.org/10.1016/J.Oret.2018.06.004>
12. Iglicki M, Lavaque A, Ozimek M, et al. Biomarkers and predictors for functional and anatomic outcomes for small gauge pars plana vitrectomy and peeling of the internal limiting membrane in naïve diabetic macular edema: the vital study. *Plos One* 2018;13(7):e0200365. doi: <https://doi.org/10.1371/Journal.Pone.0200365>
13. Borsey DQ, Prowse CV, Gray RS, et al. Platelet and coagulation factors in proliferative diabetic retinopathy. *J Clin Pathol*. 1984;37(6):659–664. doi: <https://doi.org/10.1136/jcp.37.6.659>
14. Madan R, Gupta B, Saluja S, et al. Coagulation profile in diabetes and its association with diabetic microvascular complications. *J Assoc Physicians India*. 2010;58:481–484.
15. Das R, Kerr R, Chakravarthy U, Hogg RE. Dyslipidemia and diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmol*. 2015;122(9):1820–1827. doi: <https://doi.org/10.1016/J.Ophtha.2015.05.011>
16. Singh RP, Habbu K, Ehlers JP, et al. The impact of systemic factors on clinical response to ranibizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmol*. 2016;123(7):1581–1587. doi: <https://doi.org/10.1016/J.Ophtha.2016.03.038>
17. Астахов Ю.С., Залевская А.Г., Карпова И.А., и др. Факторы, влияющие на прогрессирование диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом 2-го типа после перевода на инсулинотерапию // *РМЖ. Клиническая офтальмология*. — 2005. — Т. 6. — №3. — С. 110–114. [Astakhov YuS, Zalevskaya AG, Karpova IA, et al. Factors, influencing diabetic retinopathy progression in type 2 diabetic patients after switching to insulin therapy. *RMJ. Klinicheskaya oftalmologiya*. 2005;6(3):110–114. (In Russ.)]
18. Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, et al. Angiotensin and vascular endothelial growth factor in the vitreous fluid of patients with diabetic macular edema and other retinal disorders. *Am J Ophthalmol*. 2002;133(4):537–543. doi: [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(02\)01323-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(02)01323-5)
19. Kerbel RS. Tumor angiogenesis. *N Engl J Med*. 2008;358(19):2039–2049. doi: <https://doi.org/10.1056/nejma0706596>
20. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2001;280(6):1358–1366. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.2001.280.6.c1358>
21. Борзилова Ю.А., Болдырева Л.А., Валеева Р.Р., и др. Уровень VEGF-а в слезной жидкости у пациентов с различными стадиями диабетической ретинопатии // *Современные технологии в офтальмологии*. — 2016. — №1. — С. 43–47. [Borzilova YuA, Boldyreva LA, Valeyeva RR, i dr. Uroven'VEGF-a v sleznoy zhidkosti u patsiyentov s razlichnymi stadiyami diabetichekoy retinopatii. *Sovremennyye tekhnologii v oftalmologii*. 2016;(1):43–47. (In Russ.)]
22. Homme RP, Singh M, Majumder A, et al. Remodeling of retinal architecture in diabetic retinopathy: disruption of ocular physiology and visual functions by inflammatory gene products and pyroptosis. *Front Physiol*. 2018;9:1268. doi: <https://doi.org/10.3389/Fphys.2018.01268>
23. Кузьмин А.Г., Липатов Д.В., Смирнова О.М., Шестакова М.В. Анти-VEGF препараты для лечения диабетической ретинопатии // *Офтальмохирургия*. — 2009. — №3. — С. 53–57. [Kuz'min AG, Lipatov DV, Smirnova OM, Shestakova MV. Anti-VEGF preparaty dlya lecheniya diabetichekoy retinopatii. *Ophthalmosurgery*. 2009;(3):53–57. (In Russ.)]
24. Dugel PU, Layton A, Varma R. Diabetic macular edema diagnosis and treatment in the real world: an analysis of medicare claims data (2008 to 2010). *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2016;47(3):258–267. doi: <https://doi.org/10.3928/23258160-20160229-09>
25. Funatsu H, Noma H, Mimura T, et al. Association of vitreous inflammatory factors with diabetic macular edema. *Ophthalmol*. 2009;116(1):73–79. doi: <https://doi.org/10.1016/J.Ophtha.2008.09.037>
26. Kwon SH, Shin JP, Kim IT, Park DH. Aqueous levels of angiotensin-like 4 and semaphorin 3e correlate with nonperfusion area and macular volume in diabetic retinopathy. *Ophthalmol*. 2015;122(5):968–975. doi: <https://doi.org/10.1016/J.Ophtha.2015.01.007>
27. Rübsam A, Parikh S, Fort PE. Role of inflammation in diabetic retinopathy. *Int J Mol Sci*. 2018;19(4). pii: E942. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms19040942>
28. Shu DY, Lovicu FJ. Myofibroblast transdifferentiation: the dark force in ocular wound healing and fibrosis. *Prog Retin Eye Res*. 2017;60:44–65. doi: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2017.08.001>
29. Di Carlo SE, Peduto L. The perivascular origin of pathological fibroblasts. *J Clin Invest*. 2018;128(1):54–63. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI93558>
30. Arevalo JF, Maia M, Flynn HW, et al. Tractional retinal detachment following intravitreal bevacizumab (avastin) in patients with severe proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2008;92(2):213–216. doi: <https://doi.org/10.1136/bjo.2007.127142>
31. Pang JP, Son G, Yoon YH, et al. Combined vitrectomy with intravitreal dexamethasone implant for refractory macular edema secondary to diabetic retinopathy, retinal vein occlusion, and noninfectious posterior uveitis. *Retina*. 2020;40(1):56–65. doi: <https://doi.org/10.1097/iae.0000000000002358>
32. Choi JA, Ko SH, Park YR, et al. Retinal nerve fiber layer loss is associated with urinary albumin excretion in patients with type 2 diabetes. *Ophthalmol*. 2015;122(5):976–981. doi: <https://doi.org/10.1016/J.Ophtha.2015.01.001>
33. Wang H, Chhablani J, Freeman WR, et al. Characterization of diabetic microaneurysms by simultaneous fluorescein angiography and spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2012;153(5):861–867.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2011.10.005>
34. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmol*. 1991;98(5 Suppl):766–785. doi: [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(13\)38011-7](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(13)38011-7)
35. Silva PS, Cavallerano JD, Haddad NM, et al. Peripheral lesions identified on ultrawide field imaging predict increased risk of diabetic retinopathy progression over 4 years. *Ophthalmol*. 2015;122(5):949–956. doi: <https://doi.org/10.1016/J.Ophtha.2015.01.008>
36. Witmer MT, Kiss S. The clinical utility of ultra-wide-field imaging [Internet]. *Rev Ophthalmol*. [cited 2012 March 8] Available from: <https://www.reviewofophthalmology.com/article/the-clinical-utility-of-ultra-wide-field-imaging>
37. Silva PS, El-Rami H, Barham R, et al. Hemorrhage and/or microaneurysm severity and count in ultrawide field images and early treatment diabetic retinopathy study photography. *Ophthalmol* 2017;124(7):970–976. doi: <https://doi.org/10.1016/J.Ophtha.2017.02.012>
38. Shah VP, Shah SA, Mrejen S, Freund KB. Subretinal hyperreflective exudation associated with neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2014;34(7):1281–1288. doi: <https://doi.org/10.1097/IAE.000000000000166>

39. Dugel PU, Campbell JH, Kiss S, et al. Association between early anatomic response to anti-vascular endothelial growth factor therapy and long-term outcome in diabetic macular edema. *Retina*. 2019;39(1):88–97. doi: <https://doi.org/10.1097/iae.0000000000002110>
40. Santos A, Costa M, Schwartz C, et al. Optical coherence tomography baseline predictors for initial best-corrected visual acuity response to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment in eyes with diabetic macular edema. *Retina*. 2018;38(6):1110–1119. doi: <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001687>
41. Sun JK, Lin MM, Lammer J, et al. Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with center-involved diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(11):1309–1316. doi: <https://doi.org/10.1001/Jamaophthalmol.2014.2350>
42. Sophie R, Lu N, Campochiaro PA. Predictors of functional and anatomic outcomes in patients with diabetic macular edema treated with ranibizumab. *Ophthalmol*. 2015;122(7):1395–1401. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.02.036>
43. Santos AR, Alves D, Santos T, et al. Measurements of retinal fluid by optical coherence tomography leakage in diabetic macular edema. *Retina*. 2019;39(1):52–60. doi: <https://doi.org/10.1097/iae.0000000000001905>
44. Moein HR, Novais EA, Rebhun CB, et al. Optical coherence tomography angiography to detect macular capillary ischemia in patients with inner retinal changes after resolved diabetic macular edema. *Retina*. 2018;38(12):2277–2284. doi: <https://doi.org/10.1097/iae.0000000000001902>
45. Regatieri CV, Branchini L, Carmody J, et al. Choroidal thickness in patients with diabetic retinopathy analyzed by spectral-domain optical coherence tomography. *Retina*. 2012;32(3):563–568. doi: <https://doi.org/10.1097/iae.0b013e31822f5678>
46. Niestrata-Ortiz M, Fichna P, Stankiewicz W, Stopa M. Determining the effect of diabetes duration on retinal and choroidal thicknesses in children with type 1 diabetes mellitus. *Retina*. 2020;40(3):421–427. doi: <https://doi.org/10.1097/iae.0000000000002420>
47. Kang HM, Lee NE, Choi JH, et al. Significant reduction of both peripapillary and subfoveal choroidal thickness after panretinal photocoagulation in patients with type 2 diabetes. *Retina*. 2018;38(10):1905–1912. doi: <https://doi.org/10.1097/iae.0000000000001804>
48. Coscas G, De Benedetto U, Coscas F, et al. Hyperreflective dots: a new spectral-domain optical coherence tomography entity for follow-up and prognosis in exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmologica*. 2013;229(1):32–37. doi: <https://doi.org/10.1159/000342159>
49. Vujosevic S, Bini S, Torresin T, et al. Hyperreflective retinal spots in normal and diabetic eyes: b-scan and en face spectral domain optical coherence tomography evaluation. *Retina*. 2017;37(6):1092–1103. doi: <https://doi.org/10.1097/iae.0000000000001304>
50. Chen KC, Jung JJ, Curcio CA, et al. Intraretinal hyperreflective foci in acquired vitelliform lesions of the macula: clinical and histologic study. *Am J Ophthalmol*. 2016;164:89–98. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2016.02.002>
51. Zanzottera EC, Messinger JD, Ach T, et al. The project macula retinal pigment epithelium grading system for histology and optical coherence tomography in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(5):3253–3268. doi: <https://doi.org/10.1167/iov.15-16431>
52. Pang CE, Messinger JD, Zanzottera EC, et al. The onion sign in neovascular age-related macular degeneration represents cholesterol crystals. *Ophthalmol*. 2015;122(11):2316–2326. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.07.008>
53. Sadiq MA, Soliman MK, Sarwar S, et al. Effect of vitreomacular adhesion on treatment outcomes in the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (read-3) study. *Ophthalmol*. 2016;123(2):324–329. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.09.032>
54. Ip MS, Domalpally A, Sun JK, Ehrlich JS. Long-term effects of therapy with ranibizumab on diabetic retinopathy severity and baseline risk factors for worsening retinopathy. *Ophthalmol*. 2015;122(2):367–374. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.08.048>
55. Zur D, Iglicki M, Busch C, et al. Optical coherence tomography biomarkers as functional outcome predictors in diabetic macular edema treated with dexamethasone implant. *Ophthalmol*. 2018;125(2):267–275. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.08.031>
56. Kim JH, Lee MW, Byeon SH, et al. Associations between individual retinal layer thicknesses and diabetic peripheral neuropathy using retinal layer segmentation analysis. *Retina*. 2018;38(11):2190–2196. doi: <https://doi.org/10.1097/iae.0000000000001835>
57. Ho J, Dans K, You Q, et al. Comparison of 3 mm × 3 mm versus 6 mm × 6 mm optical coherence tomography angiography scan sizes in the evaluation of non-proliferative diabetic retinopathy. *Retina*. 2019;39(2):259–264. doi: <https://doi.org/10.1097/iae.0000000000001951>
58. Alibhai AY, De Pretto LR, Moulton EM, et al. Quantification of retinal capillary nonperfusion in diabetics using wide-field optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2020;40(3):412–420. doi: <https://doi.org/10.1097/iae.0000000000002403>
59. Alam M, Zhang Y, Lim JJ, et al. Quantitative optical coherence tomography angiography features for objective classification and staging of diabetic retinopathy. *Retina*. 2018. doi: <https://doi.org/10.1097/iae.0000000000002373>
60. Lee J, Moon BG, Cho AR, et al. Optical coherence tomography angiography of DME and its association with anti-VEGF treatment response. *Ophthalmology*. 2016;123(11):2368–2375. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.07.010>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Павлов Владислав Геннадьевич [Vladislav G. Pavlov, MD];** адрес: Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, д. 11, корпус А [address: 11A Rossolimo street, 119021 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6744-4907>; eLibrary SPIN: 2613-5494; e-mail: pavlovoculis@yandex.ru

Будзинская Мария Викторовна, д.м.н. [Maria V. Budzinskaya, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5507-8775>; eLibrary SPIN: 3552-7061; e-mail: m_budzinskaya@mail.ru

Липатов Дмитрий Валентинович, д.м.н., профессор [Dmitry V. Lipatov, MD, PhD, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2998-3392>; eLibrary SPIN: 9601-3993; e-mail: glas1966@rambler.ru

Петрачков Денис Валериевич, к.м.н. [Denis V. Petrachkov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4757-5584>; eLibrary SPIN: 7736-1801; e-mail: petrachkov@doctor.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Будзинская М.В., Липатов Д.В., Павлов В.Г., Петрачков Д.В. Биомаркеры при диабетической ретинопатии // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №1. — С. 88-94. doi: 10.14341/DM10045

TO CITE THIS ARTICLE:

Budzinskaya MV, Lipatov DV, Pavlov VG, Petrachkov DV. Biomarkers for diabetic retinopathy. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(1):88-94. doi: 10.14341/DM10045

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ РЕТИНОПАТИЯ: ИСТОРИЯ, СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ, ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПРОФИЛАКТИКУ И ЛЕЧЕНИЕ

© Т.Ю. Демидова*, А.А. Кожевников*

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва

Диабетическая ретинопатия (ДР) является серьезным осложнением сахарного диабета (СД), которое при прогрессировании угрожает значительным снижением или полной потерей зрения. Она является лидирующей причиной слепоты у населения работоспособного возраста и, по общемировым оценкам, встречается у каждого третьего пациента с СД. ДР изучается уже более 160 лет, и внедрение в клиническую практику сначала лазерной коагуляции сетчатки в 20 в., а затем, в 21-м, и ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) позволило воздействовать на пролиферацию сосудов при ДР и снизить риск потери зрения от диабетического макулярного отека (ДМО). Тем не менее эти инструменты способны лишь приостановить прогрессию ДР на стадиях с осложнениями с потерей зрения, и основным методом ведения для пациентов остается профилактика – скрининги и влияние на факторы риска (гипергликемия, артериальная гипертензия, дислипидемия). В настоящее время уделяется внимание возможным новым факторам риска (гиподинамия, ожирение, недостаточность массы тела, синдром обструктивного апноэ сна), идет поиск ранних маркеров ДР на глазном дне, что позволило бы более активно воздействовать на патологический процесс на ранних его стадиях. Настоящий обзор посвящен эпидемиологии, истории изучения, доказанным и вероятным факторам риска, современным и перспективным подходам к профилактике и лечению ДР, в том числе точным, менее травматичным лазерным методикам (PASCAL, NAVILAS, D-MPL) и изучающимся в исследованиях интравитреальным антиангиогенным препаратам.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: диабетическая ретинопатия; диабетический макулярный отек; эпидемиология; анти-VEGF; лазерная коагуляция; скрининг; профилактика; факторы риска; ранние изменения на сетчатке

DIABETIC RETINOPATHY: HISTORY, MODERN APPROACHES TO MANAGEMENT, PROSPECTIVE VIEWS OF PREVENTION AND TREATMENT

© Tatiana Y. Demidova*, Alexander A. Kozhevnikov

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Diabetic retinopathy (DR) is a serious complication of diabetes mellitus (DM). As DR progresses, it could be complicated with a significant decrease or complete loss of vision. It is the leading cause of blindness in the working-age population and, according to global estimates, occurs in one in every three patients with diabetes. DR has been studied for more than 160 years, and the implementation of retinal laser coagulation into clinical practice in the 20th century, and then vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors in the 21st century, allowed us to influence vascular proliferation in DR and reduce the risk of vision loss from diabetic macular oedema (DME). However, these tools can only stop the progression of DR at the stages with risk of complications with vision loss, and prevention – screenings and the impact on risk factors (hyperglycaemia, arterial hypertension, and dyslipidemia) – remains as the main method of management of DR. Possible new risk factors (hypodynamy, obesity, body weight deficiency, and obstructive sleep apnoea syndrome) attract a lot of attention, and there is ongoing research for early markers of DR in the fundus, which could allow more active influence on the pathological process in its early stages. This review focuses on epidemiology, history of research, proven and possible risk factors, and current and promising approaches to the prevention and treatment of DR, including accurate, less traumatic laser techniques (PASCAL, NAVILAS, and D-MPL), and intravitreal antiangiogenic drugs in studies.

KEYWORDS: diabetic retinopathy; diabetic macular edema; epidemiology; anti-VEGF; laser coagulation; screening; prevention; risk factors; early retinal changes

ВВЕДЕНИЕ

Диабетическая ретинопатия (ДР) является серьезным осложнением сахарного диабета (СД), которое при прогрессировании угрожает значительным снижением или полной потерей зрения. В некоторых странах, включая Россию, она занимает 2–3-е место по частоте встречаемости среди хронических ослож-

нений СД [1–3]. Кроме того, она является лидирующей причиной слепоты у населения работоспособного возраста и, по общемировым оценкам, встречается у каждого третьего пациента с СД [4]. Последнее утверждение можно считать справедливым и для россиян с СД 1 типа (СД1), у которых ДР встречается в 27,2% случаев, в то время как при СД 2 типа (СД2) в 2 раза реже – в 13% [3].

ИСТОРИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Началом изучения ДР считается 1856 г., когда австрийский офтальмолог Eduard Jaeger с помощью офтальмоскопа сделал зарисовку глазного дна пациента с диабетом, описав «округлые или овальные желтоватые пятна и экстравазации, которые пронизывают часть или всю толщину сетчатки» [5]. Взаимосвязь данных изменений и СД подвергалась сомнению почти 20 лет, пока исследования американца Henry Noyes в 1869 г., англичанина Edward Nettleship в 1872 г. и, наконец, немецкого офтальмолога Theodor Leber в 1875 г. окончательно не подтвердили ее [5].

В 1968 г. в особняке Эрли Хаус (недалеко от г. Уоррентона, штат Вирджиния, США) прошел важнейший симпозиум – была разработана стандартная система классификации ДР и дано начало крупным клиническим испытаниям – DRS (Diabetic Retinopathy Study) в 1970-х гг. и ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) в 1980-х [6]. В частности, они показали, что панретинальная фотокоагуляция тормозит прогрессию пролиферативной диабетической ретинопатии (ПДР) и снижает риск потери зрения от клинически значимого диабетического макулярного отека (ДМО) [6]. В 21 в. появляются новые методики воздействия на ДР – в 2010 г. для лечения ДМО были одобрены препараты, препятствующие действию эндотелиального сосудистого фактора роста (VEGF), а в 2015 г. они продемонстрировали уменьшение риска прогрессии ПДР [6].

ФАКТОРЫ РИСКА

Основными модифицируемыми факторами риска развития и прогрессирования ДР считаются хроническая гипергликемия (оцениваемая по уровню гликированного гемоглобина – HbA_{1c}), артериальная гипертензия и дислипидемия [7]. Так, по данным исследования DCCT ($n=1441$), снижение $HbA_{1c} < 6\%$ уменьшило риск развития и прогрессирования ДР у пациентов с СД1 на 76% при первичной профилактике и на 54% – при вторичной [8]. Интенсивный контроль глюкозы у людей с СД2 по результатам UKPDS ($n=3867$) также позволяет добиться значительного снижения риска прогрессии ДР и необходимости проведения лазерной фотокоагуляции – на 21% и 29% соответственно [8].

Вместе с тем поддержание целевого уровня артериального давления (АД) $< 144/82$ мм рт.ст. у участников исследования UKPDS с последующим 9-летним наблюдением показало уменьшение риска прогрессии ДР на две ступени (по классификации ETDRS) – на 34% [9].

В настоящее время обсуждается негативное влияние ожирения и недостаточности массы тела, низкой физической активности, синдрома обструктивного апноэ сна и маркеров воспаления на возникновение и прогрессию ДР [10]. Несмотря на то что исследования неоднозначно оценивают их вклад в развитие ДР [10], имеет смысл воздействовать и на них в рамках системного подхода к ведению СД.

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГЛАЗНОГО ДНА ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

Обнаружение факторов риска и влияние на них являются, безусловно, важными, но не единственными мето-

дами предотвращения развития ДР. В настоящее время ведется активный поиск специфичных ранних изменений сетчатки, что позволит влиять на патогенез ДР в стадии адаптации, когда еще не развились характерные клинические признаки (мягкие экссудаты, геморрагии, повышенная проницаемость сосудов). Таким образом, встает вопрос о внедрении в клиническую практику новых, более чувствительных методов исследования, так как традиционные методы малочувствительны к небольшим патологическим изменениям сетчатки [11, 12].

Оптическая когерентная томография (ОКТ) является быстрым и неинвазивным методом исследования, позволяющим объективно задокументировать структурные изменения сетчатки даже в том случае, если они еще не выявляются с помощью биомикроскопии на щелевой лампе или ангиографии [11].

ОКТ с ангиографией, которая основана на методе контрастного движения (предполагает, что единственным движущимся объектом в неподвижном глазу является кровоток в сосудах), позволяет неинвазивно получить трехмерное изображение сосудов сетчатки [13]. Благодаря ей имеются сведения о большем размере аваскулярной зоны и меньшей сосудистой плотности поверхностных и глубоких капиллярных сплетений, большем числе микроаневризм в поверхностном (при СД1) и глубоком капиллярном сплетении (при СД1 и СД2), меньшем количестве и длине ветвей радиального перипапиллярного сплетения у пациентов с СД без клинических признаков ДР в отличие от здоровых участников исследований ($p < 0,05$) [14–16]. Однако стоит упомянуть о работе Vujosevic и соавт., которые обнаружили несогласованность в результатах между двумя аппаратами ОКТ-ангиографии, что следует учитывать в исследованиях с данной технологией [17].

СВЯЗЬ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ С ДРУГИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

ДР – хроническое прогрессирующее заболевание, и при отсутствии должного ведения оно закономерно заканчивается снижением зрения вплоть до полной его потери [7]. Но, как оказалось, нарушение зрительной функции может быть не единственным осложнением ДР. Появляется все больше данных, связывающих ДР с развитием других микро- и макрососудистых осложнений.

Так, согласно 8-летнему японскому исследованию JDCS (Japan Diabetes Complications Study) ($n=1620$), даже легкая степень ДР существенно (на 69%) увеличивает риск хронической сердечной недостаточности и инсульта независимо от традиционных факторов риска при СД2 [18]. Эти результаты созвучны с таковыми метаанализа 20 эпидемиологических исследований ($n=14\,896$): наличие ДР любой степени увеличивало риск общей смертности и/или сердечно-сосудистых событий в 2,34 раза у пациентов с СД2 и в 4,1 раза – у людей с СД1 по сравнению с участниками без ДР [19].

Основным механизмом прогрессирования ДР является неоваскуляризация сетчатки из-за избыточного синтеза местных факторов роста, главным образом VEGF [20]. Похожее anomальное образование сосудов наблюдается и при диабетической нефропатии (ДН) в клубочках почек, работающих как «дополнительная приносящая артериола» [21]. Интересно, что у пациентов с данным ослож-

нением СД наблюдается повышенное содержание VEGF в моче и биоптатах почек [21], а несколько исследований показали, что VEGF-A в сыворотке и плазме крови тесно связан с ПДР и ДН [22].

VEGF – это семейство проангиогенных факторов, включающее VEGF-A, -B, -C, -D и плацентарный фактор роста (PlGF) [23]. VEGF-A обладает способностью колоссально увеличивать проницаемость сосудов (молярная активность в 50 000 раз больше, чем у гистамина), что может объяснять высокую эффективность анти-VEGF препаратов при ДМО [24].

Современные работы показывают, что сочетание ДР и ДН больше характерно для пациентов с СД1, в то время как у людей с СД2 ДН может развиваться в отсутствие ДР [25].

Интересно, что анти-VEGF могут ухудшать функцию почек, несмотря на их ожидаемое патогенетическое действие: прием бевацизумаба, лекарственного средства для лечения рака легких, сопровождается повышенным риском развития артериальной гипертензии и протеинурии [24]. Однако это может объясняться избыточным снижением VEGF, который в нормальных количествах способствует синтезу NO в сосудах почек и подавлению пролиферации эндотелиоцитов [21]. Потенциальным положительным эффектом может обладать эндостатин, одобренный в Китае для лечения рака легкого. Он ингибирует $\alpha 5\beta 1$ -интегрин, связанный с рецептором 2 типа к VEGF (VEGFR2), который

отвечает за пролиферацию клеток эндотелия почек [23]. Эндостатин не продемонстрировал увеличения риска протеинурии или артериальной гипертензии у людей, а в исследовании на мышах с СД1 показал статистически значимое снижение альбуминурии и выраженности гистологических изменений в почках [23].

КЛАССИФИКАЦИЯ

В настоящее время в РФ распространена классификация Kohner E. и Porta M., выделяющая непролиферативную (НПДР), препролиферативную (ППДР) и ПДР. Тем не менее, мы бы хотели привести международную классификацию, на которую опираются зарубежные медицинские сообщества, в том числе в рекомендациях по интервалам скрининга и ведению ДР. Она представлена в табл. 1 и 2 [26].

ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ФАКТОРЫ РИСКА

Гипергликемия. Несмотря на то что результаты исследования DCCT (см. выше) показали внушительное снижение вероятности развития и прогрессирования ДР при интенсивном контроле гликемии ($HbA_{1c} < 6\%$), достижение такой цели может быть затруднительным у пациентов с длительным течением СД2, сосудистыми осложнениями СД, а также ассоциируется с увеличением риска

Таблица 1. Классификация диабетической ретинопатии по ICO 2017

ДР	Признаки при офтальмоскопии с расширенным зрачком
ДР отсутствует	Патологических изменений нет
Легкая НПДР	Только микроаневризмы
Умеренная НПДР	Микроаневризмы + один из: – точечные и пятнистые кровоизлияния – твердые экссудаты – мягкие экссудаты («ватные») Изменения выражены в меньшей степени по сравнению с тяжелой НПДР
Тяжелая НПДР ¹	Признаки умеренной НПДР без признаков ПДР + любой из нижеперечисленных: – интравитреальные кровоизлияния (≥ 20 в каждом квадранте) – выраженная четкообразность вен (в двух квадрантах) – интравитреальные микрососудистые аномалии (хотя бы в 1 квадранте)
ПДР	Признаки тяжелой НПДР + хотя бы 1 из нижеперечисленных: – неоваскуляризация – преретинальные кровоизлияния – кровоизлияние в стекловидное тело

Примечание: ДР – диабетическая ретинопатия; НПДР – непролиферативная ДР; ПДР – пролиферативная ДР. 1 – по классификации, используемой в РФ, ей соответствует препролиферативная ДР.

Таблица 2. Классификация диабетического макулярного отека по ICO 2017

ДМО	Признаки при офтальмоскопии с расширенным зрачком
ДМО отсутствует	Нет признаков утолщения сетчатки глаза или твердых экссудатов желтого пятна
ДМО без вовлечения центра макулы	Утолщение сетчатки в области желтого пятна без вовлечения центральной области макулы, имеющей диаметр 1 мм
ЦДМО	Утолщение сетчатки в области желтого пятна с вовлечением центральной области макулы, имеющей диаметр 1 мм

Примечание: ДМО – диабетический макулярный отек; ЦДМО – ДМО с вовлечением центра макулы. Центральная область макулы – округлая зона диаметром 1 мм вокруг центральной точки (места пересечения 6 радиальных лучей по данным ОКТ – протокола быстрого сканирования макулы).

негативных сердечно-сосудистых событий и смерти [27]. Достаточным уровнем HbA_{1c} для профилактики возникновения и утяжеления ДР для большинства небеременных взрослых следует считать уровень 7,0% и менее, при котором также наблюдалось снижение риска микрососудистых осложнений – на 25% (по сравнению с пациентами с HbA_{1c} 7,9%) [27, 28]. Тем не менее, по стандартам Международного Совета по офтальмологии (ICO) 2017 г., оптимизация сахароснижающей терапии должна проводиться при уровне $HbA_{1c} > 7,5\%$ [26]. До достижения целевых значений контроль HbA_{1c} следует проводить не реже 1 раза в 3 мес, после (при условии стабильного гликемического контроля) – не реже 2-х раз за год [28].

Артериальная гипертензия. Согласно изложению позиции ADA 2017 г., следует стремиться к поддержанию АД на уровне менее 140/90 мм рт.ст. [29]. Однако имеются данные, которые ставят под сомнение необходимость интенсивного ведения АД: результаты 4-летней работы ACCORD Eye Study ($n=10\,251$) продемонстрировали сходную степень прогрессии ДР при интенсивном (<120 мм рт.ст.) и стандартном контроле АД (<140 мм рт.ст.) [30].

Отдельного внимания заслуживает вопрос применения ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и блокаторов рецепторов к ангиотензину-2, а именно: «Имеют ли данные препараты преимущество перед антигипертензивными лекарственными средствами других групп?» Известно, что при ДР, независимо от артериального давления, увеличивается концентрация ренина, ангиотензина-2 в крови, экспрессия рецепторов к ангиотензину на сетчатке глаза [31]. Предполагается, что гиперактивация РААС ведет к активации протеинкиназы C и увеличению продукции VEGF [32]. По данным исследований, применение ингибиторов РААС ассоциируется со снижением синтеза VEGF и уменьшением сосудистой проницаемости [33]. Одними из наиболее известных исследований в данной области являются DIRECT-Prevent 1 ($n=1421$), DIRECT-Protect 1 ($n=1905$) и DIRECT-Protect 2 ($n=1905$), изучившие влияние 5-летнего приема кандесартана в дозе 32 мг/сут на первичную профилактику ДР при СД1 и вторичную – у пациентов с СД1 и СД2. По их результатам, прогрессия ДР значимо не различалась при использовании кандесартана или плацебо, хотя у участников с СД2 регрессия ДР встречалась на 34% чаще, чем в группе плацебо, и данный эффект оставался статистически значимым независимо от уровня систолического АД ($p \leq 0,015$) [34, 35]. В то же время сравнение представителя ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (каптоприла 50 мг/сут) и β -адреноблокаторов (атенолола 50–100 мг/сут) в группе интенсивного ведения артериальной гипертензии в исследовании UKPDS показало сходную частоту ухудшения ДР на 2 степени и более (36,9% и 37,1% соответственно), которая была меньше, чем в группе стандартного контроля АД (51%) [36]. Нельзя не упомянуть Кокрейновский обзор 15 исследований (количество пациентов с СД1 – 4157 человек и СД2 – 9512 человек), по данным которого интенсивное ведение артериальной гипертензии снижает 5-летний риск возникновения ДР на 20%, но в небольшой степени влияет на вероятность развития ПДР (относительный риск 0,95) и снижение остроты зрения (относительный риск 1,06) [37].

Таким образом, представляется, что вклад в профилактику ДР вносит в большей степени собственно кон-

троль АД, нежели использование определенных групп антигипертензивных средств.

Дислипидемия. Несмотря на положительное влияние фенофибрата в дозе 200 мг/сут на течение ДР, следует помнить, что у пациентов с СД повышен риск сердечно-сосудистых осложнений, а фенофибрат не показал статистически значимого снижения риска нефатального инфаркта миокарда или смерти от ишемической болезни сердца в исследовании FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) [38]. Известно, что статины доказанно уменьшают вероятность развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий, но большинство исследований по их влиянию на ДР обладают небольшой выборкой и демонстрируют противоречивые результаты, в то время как крупные исследования (такие, как Collaborative Atorvastatin Diabetes Study или Heart Protection Study) показывают отсутствие эффекта статинов на прогрессию ДР или на частоту лазерной коагуляции, но их дизайн изначально не предполагал оценку влияния статинов на течение ДР [39]. Таким образом, разумным может быть назначение статинов пациентам с СД в возрасте 40 лет и старше и/или с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и комбинации данных препаратов с фенофибратом в дозе 160 мг/сут, хотя эффект от добавления последнего нивелировался после 8 лет приема в исследовании ACCORDION [40–42].

Другие факторы риска. По рекомендациям ICO 2017 г., пациенткам с СД, планирующим беременность, необходимо оценить состояние сетчатки до зачатия и на 28-й неделе беременности; при обнаружении ретинопатии необходимо дополнительно провести обследование сетчатки глаза на 16–20-й неделе беременности [26]. При этом не следует рассматривать ДР как противопоказание для быстрого снижения HbA_{1c} при его нецелевых уровнях в начале беременности (необходимо исследование состояния сетчатки) и для родоразрешения через естественные родовые пути [26]. ADA в изложении своей позиции от 2017 г. предлагает более жесткий график наблюдения – до зачатия, в I триместре, а затем – каждый триместр беременности и в течение года после родов, в зависимости от степени ретинопатии [43]. Стоит уточнить, что данные рекомендации не относятся к женщинам с гестационным СД поскольку наличие данного диагноза не ассоциируется с увеличением риска появления ДР во время беременности [43].

Следует проводить беседы с пациентами и мотивировать их на отказ от курения, направлять на консультацию оториноларинголога для лечения синдрома обструктивного апноэ сна, назначить необходимую терапию при выявлении анемии.

ЛЕЧЕНИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

При отсутствии ДР или в случае легкой/умеренной ее степени без клинически значимого ДМО нет необходимости в назначении интраокулярного лечения. В этом случае достаточно разъяснить пациентам, что, несмотря на хорошее зрение и отсутствие каких-либо субъективных глазных симптомов, у них может прогрессировать поражение сетчатки. Необходимо сделать акцент на том, что лечение на ранних стадиях дает наилучшие результаты, в связи

с чем нужно соблюдать рекомендованные интервалы осмотров у офтальмолога, а также осуществлять регулярный контроль основных факторов риска – гипергликемии, артериальной гипертензии и дислипидемии.

Лазерная коагуляция. Лечение требуется при диагностировании тяжелой НПДР (ППДР) и ПДР в связи с повышенным риском потери зрения. Панретинальная лазерная коагуляция (ПРЛК) считается традиционным методом терапии ПДР, ее эффективность, снижающая риск потери зрения более чем на 60%, была доказана исследованием DRS более 40 лет назад [43], что позволило ей прочно войти в клинические руководства по всему миру. Точный механизм действия данного метода неизвестен, но предполагается, что эффект достигается за счет закрытия микроаневризмов, разрушения клеток, продуцирующих факторы роста и провоспалительные цитокины, увеличения оксигенации тканей (последствие деструкции клеток пигментного эпителия сетчатки, потребляющих большое количество кислорода), снижения проницаемости сосудов путем уменьшения площади капилляров, восстановления внешнего гематоретинального барьера [38]. Перед назначением процедуры следует объяснить пациентам, что могут потребоваться повторные визиты, а также предупредить о возможных побочных эффектах: о снижении периферического и ночного зрения, возможном умеренном снижении центрального зрения. Обычно со снижением зрения ассоциируется воздействие лазером длительностью 100 мс, поэтому для уменьшения риска данного осложнения рекомендуется пульсовая коагуляция с длительностью действия 20–30 мс [26].

При тяжелой НПДР следует значительно уменьшить интервал наблюдения пациента, чтобы не пропустить развитие ПДР; однако имеются убедительные данные, что ранняя ПРЛК у пациентов с тяжелой НПДР и СД2 позволяет снизить риск потери зрения или витрэктомии вдвое (ETDRS) [44]. Также доводом в пользу назначения ПРЛК при тяжелой НПДР может послужить высокий риск прогрессии до ПДР, низкий комплаенс пациента относительно повторных посещений, предстоящее оперативное вмешательство по поводу катаракты, беременность и состояние противоположного глаза (слепота или прогрессирующая ДР) [26, 45].

В настоящее время исследуются новые технологии фотокоагуляции.

- **Pattern Scan Laser (PASCAL)** – методика лазерной коагуляции по заранее запрограммированному шаблону с сокращением времени воздействия лазером до 5–20 мс, что ассоциируется с меньшей инвазивностью и болезненностью по сравнению с традиционной фотокоагуляцией [46]. В небольшом (100 глаз) 4-месячном исследовании данная технология позволила добиться достоверного увеличения зрения как минимум на 3 знака по таблицам ETDRS ($p=0,0007$) [47].
- **NAVILAS** – компьютеризированный лазерный фотокоагулятор с системой навигации и широкоугольной камерой. Фотокоагуляция выполняется по заранее намеченному паттерну, который может создаваться на основании результатов цветного изображения глазного дна, флуоресцентной ангиографии, ангиографии индоцианином зеленым или ОКТ с ангиографией или без. Система слежения за движениями глаза позволяет добиться более точной лазерной коагуляции по сравнению с традиционной фокальной фотокоагуляцией [48]. Интересно, что комбинация навигационной лазерной коагуляции и ранибизумаба у пациентов с центральным ДМО не позволила добиться улучшения остроты зрения по сравнению с монотерапией ранибизумабом, но снизила частоту инъекций ингибитора VEGF после 3-й инъекции (фаза нагрузки), а пациентам после лазерной коагуляции через 12 мес наблюдения реже требовалось дополнительное введение ранибизумаба (35% против 84%, $p\leq 0,001$) [49].
- При диодной микропульсовой лазерной коагуляции (D-MPL) используется лазер с длиной волны 810 нм в режиме очень коротких воздействий (0,1–0,3 мс), что снижает термальное повреждение окружающей нейросенсорной сетчатки [50].

Сравнение видов лазерной коагуляции приведено в таблице 3.

Ингибиторы факторов роста. В настоящее время в РФ зарегистрированы три представителя этой группы: бевацизумаб, ранибизумаб, афлиберцепт. В исследованиях, опубликованных в сети Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net), было показано быстрое

Таблица 3. Сравнение технологий лазерной фотокоагуляции, применяемых при диабетической ретинопатии (по Wang W., Lo A., с изменениями [51])

Классификация	Разновидности	Показания/статус	Клинические эффекты	Побочные эффекты
Традиционная лазерная терапия	Фокальная/по типу «решетки»	Дополнительная терапия при ДМО	Снижение риска умеренной потери зрения, увеличение вероятности улучшения зрения, снижение частоты персистирующего ДМО (ETDRS)	Снижение остроты зрения, выпадение полей зрения
	Панретинальная лазерная коагуляция	ПДР	Уменьшение частоты тяжелого снижения зрения при ПДР и ингибирование прогрессии ретинопатии (DRS)	Снижение остроты зрения, сужение полей зрения
Новые методики	PASCAL	В процессе клинических испытаний	Точный контроль лазерной коагуляции, снижение продолжительности лечения	–
	D-MPL		Минимизация коллатеральных повреждений	–
	NAVILAS		Высокая точность нанесения лазерных точек	–

Примечания: ДР – диабетическая ретинопатия; ПДР – пролиферативная ДР; ДМО – диабетический макулярный отек.

и устойчивое улучшение зрения при интравитреальных инъекциях ранибизумаба, преимущество бевацизумаба над фокальной лазерной коагуляцией (ни у одного участника не была зарегистрирована потеря 10 и более букв ETDRS по сравнению с 14% в группе лазерной терапии), афлиберцепта над фокальной лазерной терапией (набор 9,7–12,0 букв ETDRS в сравнении с потерей в среднем 1,3 буквы соответственно) [44]. Такие данные позволили анти-VEGF стать препаратами выбора при лечении ДМО [26, 43, 44]. Однако важно указать, что все эти исследования проводились на пациентах с ДМО с вовлечением центра макулы (ЦДМО), поэтому при ДМО без вовлечения центра целесообразными будут внимательное наблюдение пациента для выявления прогресса отека до ДМО с вовлечением центра желтого пятна или применение фокальной лазерной коагуляции [26].

В исследовании Wells и соавт. только у пациентов с изначально выраженным снижением зрения при ДМО – 20/50 (0,4) и менее – более эффективными в плане лечения оказались афлиберцепт и ранибизумаб относи-

тельно бевацизумаба [52]. Между собой первые два препарата по эффективности значимо не отличались, хотя в группе афлиберцепта частота применения лазерной терапии была достоверно меньше, чем в группе ранибизумаба и бевацизумаба. Вероятно, последнее может быть связано с особенностями афлиберцепта: он является не моноклональным антителом, а «ловушкой» для проангиогенных факторов, с которой может связываться не только VEGF, но и PlGF, активный участник процессов неоваскуляризации сетчатки [53]. Кроме того, афлиберцепт обладает высокой аффинностью к VEGF – он в 94 раза сильнее связывается с VEGF-A165, чем ранибизумаб, и сильнее, чем бевацизумаб [53].

Ранибизумаб в настоящее время одобрен FDA как альтернатива ПРЛК при ПДР. Его эффективность не уступала ПРЛК, но при этом в группе ранибизумаба была меньшая потеря периферических полей зрения, меньшая частота витректомии, развития ДМО [54].

Сравнение антиангиогенных препаратов приводится в табл.4.

Таблица 4. Сравнение препаратов с антиангиогенным эффектом (по Wang W., Lo A., с изменениями [51])

Классификация	Международное наименование (торговое наименование)	Статус относительно лечения ДР	Клинические эффекты	Побочные эффекты
Анти-VEGF	Ранибизумаб (Луцентис)	Одобен FDA. Зарегистрирован в РФ для лечения ДМО ¹	Более выраженная НКОЗ и большая степень снижения ТЦС по сравнению с лазерной терапией при ДМО (исследования DRCR.net Protocol T, RESOLVE и RESTORE). Не уступал ПРЛК при лечении ПДР после 2 лет наблюдения (DRCR.net Protocol S)	Увеличение ВГД. Кровоизлияния в стекловидное тело. Воспаление
	Афлиберцепт (Эйлеа)	Одобен FDA. Зарегистрирован в РФ для лечения ДМО ¹	Более выраженное улучшение НКОЗ по сравнению с лазерной терапией ДМО (исследования VISTA, VIVID, DRCR.net Protocol T) и ПДР (исследование CLARITY)	Увеличение ВГД. Кровоизлияния в стекловидное тело. Воспаление
	Бевацизумаб (Авастин)	Зарегистрирован в РФ, лечение ДМО в качестве показания в инструкции отсутствует (оф-лейбл) ¹	Большее снижение ТЦС и большая острота зрения по сравнению с терапией лазером (исследование DRCR.net Protocol T)	Увеличение ВГД. Кровоизлияния в стекловидное тело. Воспаление
	Пегаптаниб (Макуген)	Одобен FDA. Не зарегистрирован в РФ ¹	Более выраженное улучшение НКОЗ по сравнению с имитацией (sham) при лечении ДМО (фаза 2/3, многоцентровое двухлетнее исследование)	Кровоизлияния в конъюнктиву. Увеличение ВГД
Неспецифические антиангиогенные препараты	АКВ-9778 (активатор Tie2)	Проводится 2 фаза клинических испытаний (clinicaltrials.gov ID: NCT01702441)	Большее снижение ТЦС в группе комбинированного лечения по сравнению с монотерапией ранибизумабом	Ухудшение диабетического отека сетчатки. Снижение остроты зрения
	RO6867461 (биспецифическое антитело: анти-Ang-2 и анти-VEGF)	Проводится клиническое исследование BOULEVARD	Большой прирост НКОЗ и большее выраженное уменьшение ТЦС по сравнению с ранибизумабом при лечении ДМО (фаза 2)	Хорошо переносится, новых сигналов безопасности не наблюдалось

Примечания: ВГД – внутриглазное давление; ДМО – диабетический макулярный отек; НКОЗ – наилучшая скорректированная острота зрения; ПДР – пролиферативная диабетическая ретинопатия; ТЦС – толщина центра сетчатки; FDA – Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств Министерства здравоохранения США; VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста. 1 – по данным Государственного реестра лекарственных средств РФ на момент написания статьи.

Противовоспалительные препараты. Интравитреальные инъекции кортикостероидов (4 мг триамцинолона ацетонида в комбинации с лазерной коагуляцией) были сопоставимы по эффективности уменьшения толщины центральной сетчатки с 0,5 мг ранибизумаба + лазерной коагуляцией через год наблюдения в протоколе I исследования DRCR (-52 мкм и -49 мкм соответственно по сравнению с комбинацией плацебо + лазерная коагуляция, оба результата статистически достоверны, $p < 0,001$) [55]. Однако при такой терапии наблюдалось частое развитие побочных эффектов (через 2 года у 50% участников в группе триамцинолона было зарегистрировано повышенное внутриглазное давление, а 59% потребовалось оперативное вмешательство по поводу катаракты) [55]. Для снижения частоты инъекций и связанных с этим осложнений могут применяться импланты с замедленным высвобождением кортикостероидов (Озурдекс, Илювьен, Ретисерт), но их использование ограничено высокой стоимостью [56]. В настоящее время показаниями для применения лекарственных средств данной группы считается ЦДМО со снижением зрения на псевдофакическом глазу, а также терапия второй линии при неэффективности других методов лечения ДМО [51, 57].

Потенциальные препараты для лечения диабетической ретинопатии. Индуцируемый гипоксией фактор-1 (HIF-1) транскрипционно участвует в синтезе основных проангиогенных гормонов, и его уровень положительно коррелирует с уровнем VEGF; при системном или интравитреальном введении антагониста данного фактора – дигоксина – происходит значительное подавление процесса неоваскуляризации сетчатки, снижается уровень VEGF [58].

Идут испытания в фазе 1B ингибитора эндотелиально-протеиновой тирозинфосфатазы сосудов АКВ-9778 у пациентов с ДМО, который после курса 4 нед подкожных инъекций привел к значительному снижению отека и улучшению зрения у нескольких пациентов [58].

Удаление стекловидного тела глаза. При серьезных осложнениях ДР может выполняться витрэктомия. Она показана при тяжелом кровоизлиянии в стекловидное тело, которое не рассасывается за 1–3 мес, неэффективности ПРЛК, тракционной отслойке макулы, ревматогенной тракционной отслойке сетчатки.

Обследование пациентов с СД и варианты лечения ДР и ДМО могут быть представлены в виде схем на рис. 1 и 2.

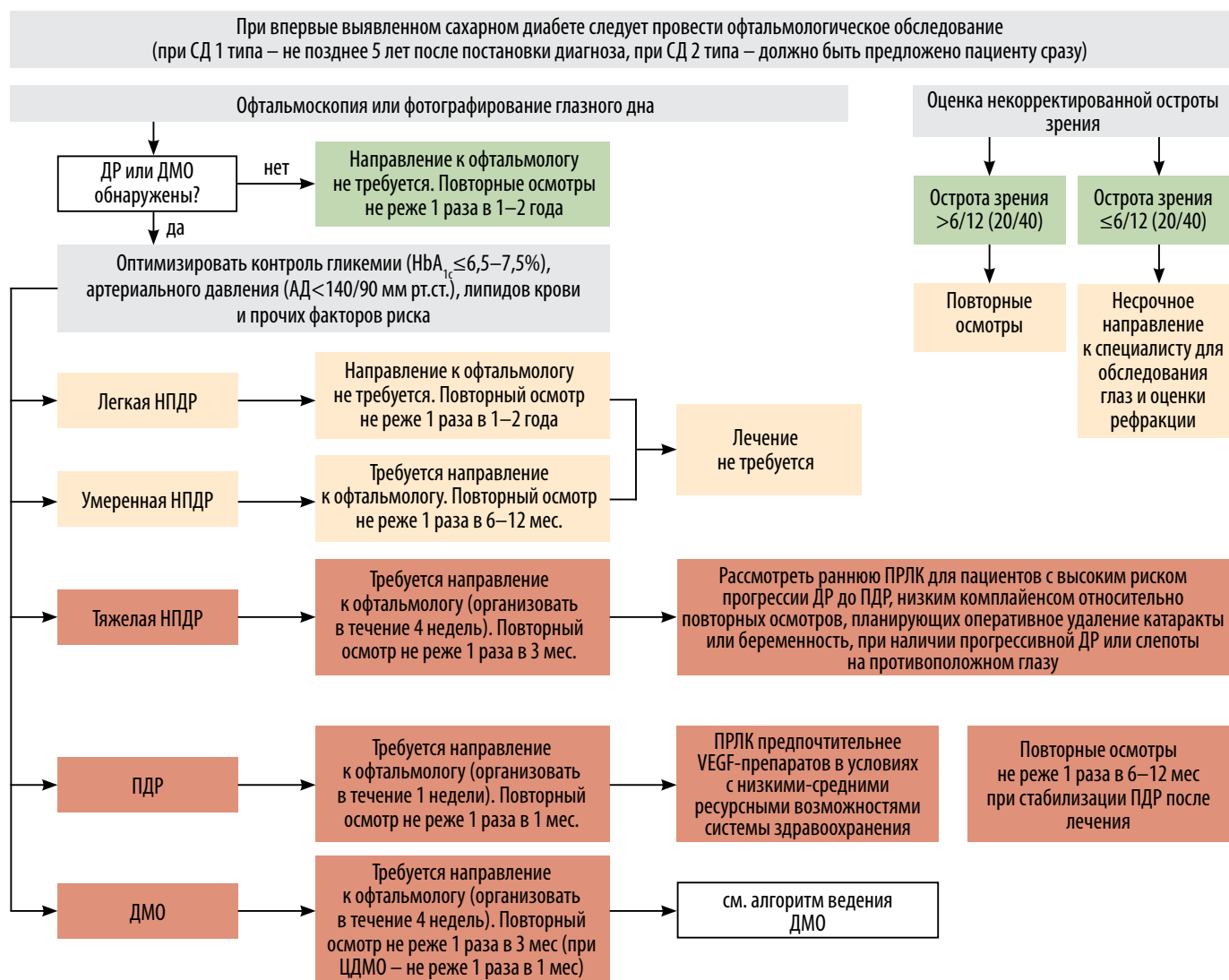


Рис. 1. Подход к офтальмологическому обследованию пациентов с сахарным диабетом и ведению диабетической ретинопатии и диабетического макулярного отека по ICO 2017 г., NICE 2004 г., с адаптацией [26, 59]: АД – артериальное давление; ДМО – диабетический макулярный отек; ДР – диабетическая ретинопатия; НПДР – непролиферативная ДР; ПДР – пролиферативная ДР; ПРЛК – панретиальная лазерная коагуляция; СД – сахарный диабет; HbA_{1c} – гликированный гемоглобин; ICO – Международный совет по офтальмологии; NICE – Национальный институт здравоохранения и клинического мастерства; VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста. Острота зрения 6/12 (20/40) соответствует остроте зрения 0,5 в десятичной системе.

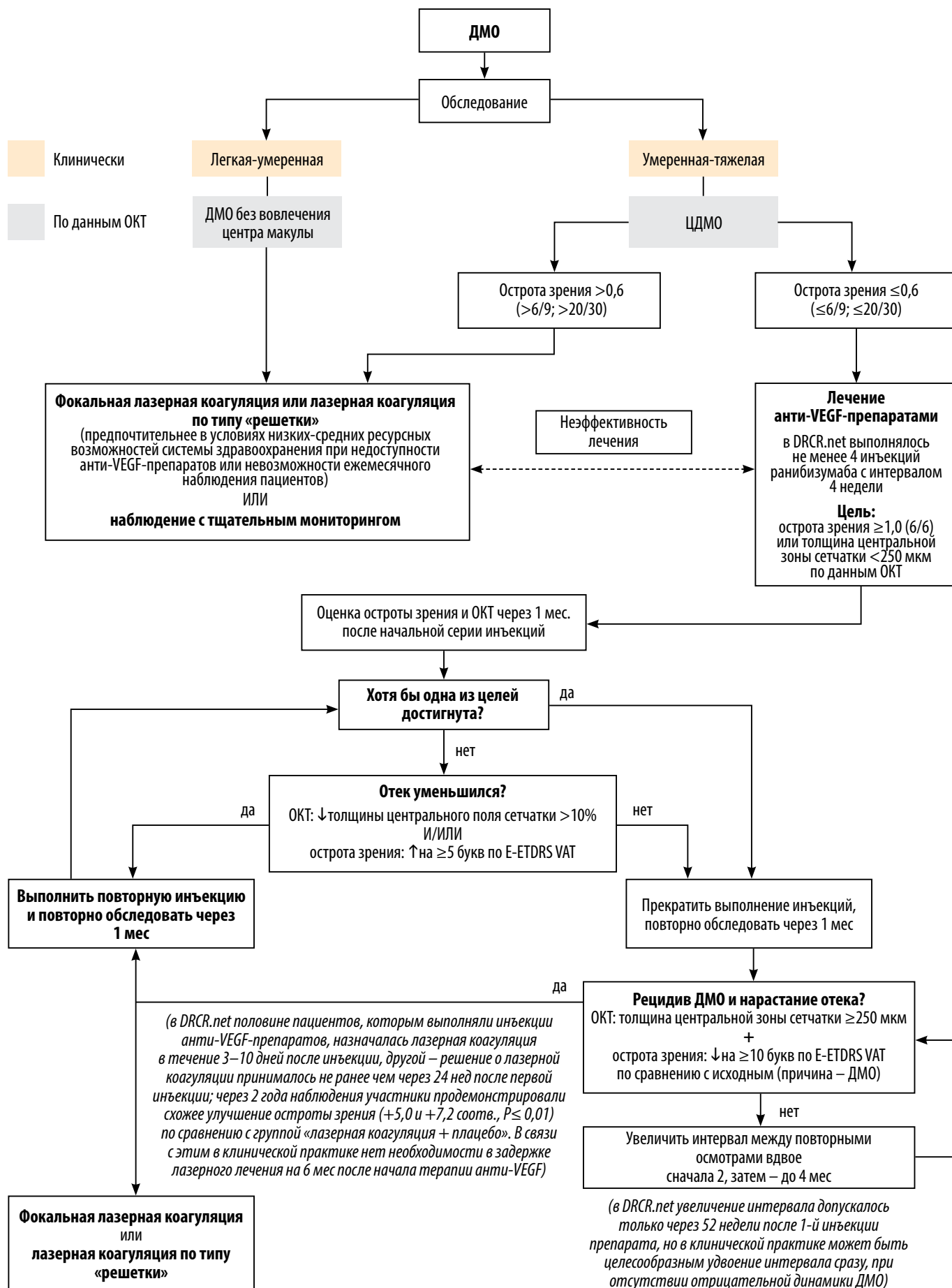


Рис. 2. Схематический подход к ведению пациентов с диабетическим макулярным отеком по протоколу I DRCR.net, ICO 2017 г., Michael S. Ip, с адаптацией [26, 55, 60]: ДМО – диабетический макулярный отек; ОКТ – оптическая когерентная томография; ЦДМО – ДМО с вовлечением центра макулы; DRCR.net – исследование Diabetic Retinopathy Clinical Research Network; E-ETDRS VAT (Electronic ETDRS Visual Acuity Test) – электронный тест остроты зрения ETDRS; ETDRS – исследование Early Treatment Diabetic Retinopathy; VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста.

Отметим, что они включены в статью лишь для визуализации общего подхода и не могут использоваться в качестве строгих алгоритмов ведения пациентов. В клинической практике следует опираться на валидированные клинические рекомендации и инструкции к лекарственным средствам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Благодаря пристальному научному интересу к ДР были разработаны рекомендации, следование которым позволяет существенно снизить вероятность потери зрения у пациентов с СД. Тем не менее ограниченные методы лечения на клинически обнаруживаемой стадии, отсутствие доказанных способов воздействия на пато-

логический процесс на самых ранних патогенетических этапах ДР наводят на мысль, что мы все еще недостаточно понимаем данную патологию. Поэтому необходимо проведение дальнейших исследований для поиска новых терапевтических точек воздействия на ДР.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Участие авторов: Т.Ю. Демидова – концепция обзора, сбор и обработка материалов, написание и редактирование текста; А.А. Кожевников – сбор и обработка материалов, написание текста, оформление иллюстраций.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Ma RC. Epidemiology of diabetes and diabetic complications in China. *Diabetologia*. 2018;61(6):1249–1260. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4557-7>
- Tracey ML, Gilmartin M, O'Neill K, et al. Epidemiology of diabetes and complications among adults in the Republic of Ireland 1998–2015: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2016;16(1):132. doi: <https://doi.org/10.1186/s12889-016-2818-2>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический отчет по данным федерального регистра сахарного диабета // *Сахарный диабет*. — 2017. — Т. 20. — №1. — С. 13–41. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. Epidemiology of diabetes mellitus in Russian Federation: clinical and statistical report according to the federal diabetes registry. *Diabetes mellitus*. 2017;20(1):13–41. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM8664>
- Karuranga S, Fernandes JR, Huang Y, Malanda B, ed. IDF Diabetes Atlas, 8th ed. International Diabetes Federation; 2017. doi: <https://doi.org/10.1289/image.ehp.v119.i03>
- Wolfensberger TJ, Hamilton AM. Diabetic retinopathy — an historical review. *Semin Ophthalmol*. 2001;16(1):2–7. doi: <https://doi.org/10.1076/soph.16.1.2.4220>
- Shah AR, Gardner TW. Diabetic retinopathy: research to clinical practice. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2017;3(1):9. doi: <https://doi.org/10.1186/s40842-017-0047-y>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 8-й выпуск // *Сахарный диабет*. — 2017. — Т. 20. — №15. — С. 1–121. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 8th edition. *Diabetes Mellitus*. 2017;20(15):1–121. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM2017158>
- Klein R, Klein BE. Are individuals with diabetes seeing better: a long-term epidemiological perspective. *Diabetes*. 2010;59(8):1853–1860. doi: <https://doi.org/10.2337/db09-1904>
- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 1998;317(7160):703–713. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.317.7160.703>
- Atchison E, Barkmeier A. The role of systemic risk factors in diabetic retinopathy. *Curr Ophthalmol Rep*. 2016;4(2):84–89. doi: <https://doi.org/10.1007/s40135-016-0098-8>
- Jiang J, Liu Y, Chen Y, et al. Analysis of changes in retinal thickness in type 2 diabetes without diabetic retinopathy. *J Diabetes Res*. 2018;2018:3082893. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/3082893>
- Gray EJ, Gardner TW. Retinal failure in diabetes: a feature of retinal sensory neuropathy. *Curr Diab Rep*. 2015;15(12):107. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-015-0683-5>
- Sorour O, Arya M, Waheed N. New findings and challenges in OCT angiography for diabetic retinopathy. *Ann Eye Sci*. 2018;3(8):44. doi: <https://doi.org/10.21037/aes.2018.08.03>
- Saraf SS, Rezaei KA. How OCT angiography is improving our view of diabetic retinopathy. *Retina Spec*. 2018. Available from: <http://www.retina-specialist.com/article/how-oct-angiography-is-improving-our-view-of-diabetic-retinopathy>
- Vujosevic S, Muraca A, Alkabab M, et al. Early microvascular and neural changes in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus without clinical signs of diabetic retinopathy. *Retina*. 2019;39(3):435–445. doi: <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001990>
- Vujosevic S, Muraca A, Gatti V, et al. Peripapillary microvascular and neural changes in diabetes mellitus: an oct-angiography study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(12):5074–5081. doi: <https://doi.org/10.1167/iov.18-24891>
- Vujosevic S, Toma C, Gatti V, et al. Evaluation of quantitative macular perfusion parameters in patients with diabetes mellitus with and without diabetic retinopathy by two different swept-source OCT-angiography instruments. Euretina, Bye-Laws Paris; 2019. Available from: <http://www.euretina.org/congress/vienna-2018/vienna-2018-abstracts/?session=723&title=Free>
- Kawasaki R, Tanaka S, Tanaka S, et al. Risk of cardiovascular diseases is increased even with mild diabetic retinopathy: the Japan diabetes complications study. *Ophthalmology*. 2013;120(3):574–582. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.08.029>
- Kramer CK, Rodrigues TC, Canani LH, et al. Diabetic retinopathy predicts all-cause mortality and cardiovascular events in both type 1 and 2 diabetes: meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care*. 2011;34(5):1238–1244. doi: <https://doi.org/10.2337/dc11-0079>
- Gupta N, Mansoor S, Sharma A, et al. Diabetic retinopathy and VEGF. *Open Ophthalmol J*. 2013;7(1):4–10. doi: <https://doi.org/10.2174/1874364101307010004>
- Nakagawa T, Sato W, Kosugi T, Johnson RJ. Uncoupling of VEGF with endothelial NO as a potential mechanism for abnormal angiogenesis in the diabetic nephropathy. *J Diabetes Res*. 2013;2013:184539. doi: <https://doi.org/10.1155/2013/184539>
- Hanefeld M, Appelt D, Engelmann K, et al. Serum and plasma levels of vascular endothelial growth factors in relation to quality of glucose control, biomarkers of inflammation, and diabetic nephropathy. *Horm Metab Res*. 2016;48(8):529–534. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0042-106295>
- Tanabe K, Maeshima Y, Sato Y, Wada J. Antiangiogenic therapy for diabetic nephropathy. *Biomed Res Int*. 2017;2017:5724069. doi: <https://doi.org/10.1155/2017/5724069>
- Majumder S, Advani A. VEGF and the diabetic kidney: more than too much of a good thing. *J Diabetes Complications*. 2017;31(1):273–279. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.10.020>
- Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Navarro-Gil R, et al. Glomerular filtration rate and/or ratio of urine albumin to creatinine as markers for diabetic retinopathy: a ten-year follow-up study. *J Diabetes Res*. 2018;2018:5637130. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/5637130>
- International Council of Ophthalmology. ICO guidelines for diabetic eye care. ICO; 2017. Available from: <http://www.icoph.org/downloads/ICOGuidelinesforDiabeticEyeCare.pdf>
- Das A, Stroud S, Mehta A, Rangasamy S. New treatments for diabetic retinopathy. *Diab Obes Metab*. 2015;17(3):219–230. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12384>

28. American Diabetes Association. Glycemic targets: standards of medical care in diabetes 2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S561–S570. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-S006>
29. De Boer IH, Bangalore S, Benetos A, et al. Diabetes and hypertension: a position statement by the American diabetes association. *Diabetes Care*. 2017;40(9):1273–1284. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-0026>
30. Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, et al.; ACCORD Study Group, ACCORD Eye Study Group. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363(3):233–244. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001288>
31. Tarr JM, Kaul K, Chopra M, et al. Pathophysiology of diabetic retinopathy. *ISRN Ophthalmol*. 2013;2013:343560. doi: <https://doi.org/10.1155/2013/343560>
32. Tah V, Mall S, Myerscough J, et al. Diabetic retinopathy — an update on pathophysiology, classification, investigation and treatment. *Ophthalmol Curr Clin Res Updates*. 2014. doi: <https://doi.org/10.5772/58567>
33. Gilbert RE, Kelly DJ, Cox AJ, et al. Angiotensin converting enzyme inhibition reduces retinal overexpression of vascular endothelial growth factor and hyperpermeability in experimental diabetes. *Diabetologia*. 2000;43(11):1360–1367. doi: <https://doi.org/10.1007/s001250051539>
34. Chaturvedi N, Porta M, Klein R, et al. Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo-controlled trials. *Lancet*. 2008;372(9647):1394–1402. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61412-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61412-9)
35. Sjölie AK, Klein R, Porta M, et al. Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9647):1385–1393. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61411-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61411-7)
36. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ*. 1998;317(7160):713–720. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.317.7160.713>
37. Do DV, Wang X, Vedula SS, et al. Blood pressure control for diabetic retinopathy. *Sao Paulo Med J*. 2015;133(3):278–279. doi: <https://doi.org/10.1590/1516-3180.20151333T1>
38. Tripathy K, Sharma YR, Chawla R, et al. Recent advances in management of diabetic macular edema. *Curr Diabetes Rev*. 2015;11(2):79–97. doi: <https://doi.org/10.2174/1573399811999150324120640>
39. Ioannidou E, Tseriotis VS, Tziomalos K. Role of lipid-lowering agents in the management of diabetic retinopathy. *World J Diabetes*. 2017;8(1):1–6. doi: <https://doi.org/10.4239/wjdv8i1.1>
40. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes 2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl1):S103–S123. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-S010>
41. Chew EY, Lovato JF, Davis MD, et al. Persistent effects of intensive glycemic control on retinopathy in type 2 diabetes in the action to control cardiovascular risk in diabetes (ACCORD) follow-on study. *Diabetes Care*. 2016;39(7):1089–1100. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-0024>
42. Altomare F, Kherani A, Lovshin J. Retinopathy. *Canad J Diab*. 2018;42(Suppl 1):S210–S216. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2017.10.027>
43. Solomon SD, Chew E, Duh EJ, et al. Diabetic retinopathy: a position statement by the American diabetes association. *Diabetes Care*. 2017;40(3):412–418. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-2641>
44. Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, et al. Diabetic Retinopathy Preferred Practice Pattern®. AAO Retina/Vitreous Panel PPP. Diabetic Retinopathy PPP. *Ophthalmology*. 2020;127(1):66–145. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.09.025>
45. Wong TY, Sun J, Kawasaki R, et al. Guidelines on diabetic eye care: the international council of ophthalmology recommendations for screening, follow-up, referral, and treatment based on resource settings. *Ophthalmology*. 2018;125(10):1608–1622. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.04.007>
46. Bandello F, Lattanzio R, Zucchiatti I, Del Turco C. Pathophysiology and treatment of diabetic retinopathy. *Acta Diabetol*. 2013;50(1):1–20. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-012-0449-3>
47. Jain A, Collen J, Kaines A, et al. Short-duration focal pattern grid macular photocoagulation for diabetic macular edema: four-month outcomes. *Retina*. 2010;30(10):1622–1626. doi: <https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e3181e095d8>
48. Kato F, Nozaki M, Kato A, et al. Evaluation of navigated laser photocoagulation (Navilas 577+) for the treatment of refractory diabetic macular edema. *J Ophthalmol*. 2018;2018:3978514. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/3978514>
49. Liegl R, Langer J, Seidensticker F, et al. Comparative evaluation of combined navigated laser photocoagulation and intravitreal ranibizumab in the treatment of diabetic macular edema. *PLoS One*. 2014;9(12):e113981. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113981>
50. Luttrull JK, Dorin G. Subthreshold diode micropulse laser photocoagulation (SDM) as invisible retinal phototherapy for diabetic macular edema: a review. *Curr Diabetes Rev*. 2012;8(4):274–284. doi: <https://doi.org/10.2174/157339912800840523>
51. Wang W, Lo AC. Diabetic retinopathy: pathophysiology and treatments. *Int J Mol Sci*. 2018;19(6). pii: E1816. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms19061816>
52. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial. *Ophthalmology*. 2016;123(6):1351–1359. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.02.022>
53. Avitabile T, Azzolini C, Bandello F, et al. Aflibercept in the treatment of diabetic macular edema: A review and consensus paper. *Eur J Ophthalmol*. 2017;27(6):627–639. doi: <https://doi.org/10.5301/ejo.5001053>
54. Gross JG, Glassman AR, et al; Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Panretinal photocoagulation vs intravitreal ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314(20):2137–2146. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2015.15217>
55. Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, et al; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1064–1077.e35. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.02.031>
56. Cabrera M, Yeh S, Albini TA. Sustained-release corticosteroid options. *J Ophthalmol*. 2014;2014:164692. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/164692>
57. Cheung N, Wong IY, Wong TY. Ocular anti-VEGF therapy for diabetic retinopathy: overview of clinical efficacy and evolving applications. *Diabetes Care*. 2014;37(4):900–905. doi: <https://doi.org/10.2337/dc13-1990>
58. Campochiaro PA. Molecular pathogenesis of retinal and choroidal vascular diseases. *Prog Retin Eye Res*. 2015;49:67–81. doi: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2015.06.002>
59. Clinical Guideline E. Management of type 2 diabetes. Retinopathy-screening and early management. Published by the National Institute for Clinical Excellence; 2002. Available from: <http://www.wales.nhs.uk/sites3/documents/334/diabetesretinopathyguideline.pdf>
60. Ip MS. Оптимизация применения интравитреальных анти-ЭСФР-препаратов в лечении диабетического макулярного отека // Новое в офтальмологии. — 2014. — №4. — С. 37–44. [Ip MS. Optimizatsiya primeneniya intravitreal'nykh anti-ESFR-preparatov v lechenii diabeticheskogo makulyarnogo oteka. *New in ophthalmology*. 2014;(4):37–44. (In Russ.)]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Демидова Татьяна Юльевна**, д.м.н., профессор [Tatiana Y. Demidova, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1 [address: 1 Ostrovitianova street, 117997 Moscow, Russian Federation]; Researcher ID: D-3425-2018; Author ID: 7003771623; eLibrary SPIN: 9600-9796; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

Кожевников Александр Алексеевич, клинический ординатор [Alexander A. Kozhevnikov, clinical resident]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8420-2854>; eLibrary SPIN-код: 3563-0430; e-mail: kaaruds@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Демидова Т.Ю., Кожевников А.А. Диабетическая ретинопатия: история, современные подходы к ведению, перспективные взгляды на профилактику и лечение // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №1. — С. 95-105. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10273>

TO CITE THIS ARTICLE:

Demidova TY, Kozhevnikov AA. Diabetic retinopathy: history, modern approaches to management, prospective views of prevention and treatment. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(1):95-105. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10273>

КАКИЕ НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ ОТКРЫВАЕТ ИССЛЕДОВАНИЕ VERIFY И КАКОВА ЕГО ЦЕННОСТЬ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ СД 2 ТИПА? СОВМЕСТНОЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО ИТОГАМ ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА. 6 НОЯБРЯ 2019 Г.

© М.В. Шестакова¹, М.Б. Анциферов², А.С. Аметов³, Г.Р. Галстян¹, Т.Ю. Демидова⁴, А.В. Зиллов⁵, Т.Н. Маркова^{6,7}, Н.А. Петунина⁵, Н.А. Черникова³, М.Ш. Шамхалова¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

²Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы, Москва

³Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва

⁴Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва

⁵Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва

⁶Городская клиническая больница №52, Москва

⁷Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва

По данным ключевых диабетологических исследований, раннее назначение сахароснижающей терапии метформином сопровождается снижением риска развития микро- и, в перспективе длительного 10-летнего наблюдения, макрососудистых осложнений и сердечно-сосудистой смертности. Результаты краткосрочных исследований комбинированной сахароснижающей терапии метформином предполагают, что комбинированная терапия может иметь ряд преимуществ как с позиций эффективности гликемического контроля, так и с позиций положительного воздействия на развитие осложнений сахарного диабета 2 типа (СД2). Остается открытым вопрос времени старта комбинированной сахароснижающей терапии. По результатам недавних широкомасштабных исследований, данных реальной клинической практики, тщательный гликемический контроль в течение первого года с момента постановки диагноза СД2 имеет решающее значение для дальнейшего управления заболеванием и замедления прогрессирования осложнений.

Однако в силу того, что клинические преимущества ранней комбинированной терапии не были продемонстрированы в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), такой подход, несмотря на теоретические предпосылки, не был рекомендован к широкому применению в международных руководствах по лечению пациентов с СД2. Российские алгоритмы оказания специализированной помощи больным сахарным диабетом рекомендуют комбинированную сахароснижающую терапию на старте лечения при уровне HbA_{1c} выше целевого на 1%.

В 5-летнем исследовании VERIFY (Vildagliptin Efficacy in combination with metformin For early treatment of type 2 diabetes) продемонстрированы длительный устойчивый контроль гликемии на фоне комбинированной терапии вилдаглиптин+метформин, назначенной пациентам с впервые установленным СД2 при относительно низких значениях HbA_{1c} , а также преимущества данного подхода в сравнении со стандартной стратегией поэтапной интенсификации монотерапии. Результаты исследования VERIFY предоставили большое количество информации для обсуждения вопросов ранней интенсификации лечения, клинических преимуществ такого подхода и возможного пересмотра стратегии лечения пациентов с впервые установленным диагнозом СД2.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; вилдаглиптин; метформин; HbA_{1c} ; впервые выявленный СД

WHAT ARE NEW OPPORTUNITIES FOR CLINICAL PRACTICE THE VERIFY STUDY OPENS AND WHICH VALUES FOR NATIVE DIABETES PATIENTS? JOINT CONCLUSION ON THE ADVISORY BOARD RESULTS. NOVEMBER 6, 2019

© Marina V. Shestakova¹, Michail B. Antsiferov², Alexander S. Ametov³, Gagik R. Galstyan¹, Tatiana Y. Demidova⁵, Alexey V. Zilov⁵, Tatyana N. Markova^{6,7}, Nina A. Petunina⁵, Natalya A. Chernikova³, Minara S. Shamkhalova¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Endocrinology department of the Moscow Health Department, Moscow, Russia

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁵I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

⁶City Clinical Hospital No52, Moscow, Russia

⁷A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

According to key diabetic studies, the early use of metformin glucose lowering therapy is associated with a reduced risk of developing micro- and, in the long term, 10-year follow-up, macrovascular complications and cardiovascular mortality. Short-term studies results on combined glucose lowering therapy with metformin suggests that combination therapy can have several advantages on the one side from the effectiveness of glycemic control and on another side from positive effect on the development of complications of type 2 diabetes. The question of the start time of combined hypoglycemic therapy remains open. According to the results of recent large-scale studies, real world evidence data, careful glycemic control during the first year from the moment of diagnosis of type 2 diabetes is crucial for further management of the disease and slow the progression of complications.

However, due to the fact that the clinical benefits of early combination therapy were not demonstrated in randomized clinical trials, this approach, despite the theoretical background, was not recommended for widespread use in international guidelines for the treatment diabetes patients. Russian algorithms on the treatment diabetes patients recommend combined glucose lowering therapy at the start of treatment at a HbA_{1c} level of 1% higher than the target.

A 5-year VERIFY study results were demonstrated long-term sustained glycemic control in combination with vildagliptin + metformin prescribed for native diabetes patients with relatively low HbA_{1c} values, as well as the advantages of this approach in comparison with the standard strategy for phased intensification of monotherapy. The results of the VERIFY study provided a wealth of information to discuss early treatment intensification, the clinical benefits of this approach and a possible review of the treatment strategy for native diabetes patients.

KEYWORDS: *diabetes mellitus; vildagliptin; metformin; HbA_{1c}; new onset diabetes mellitus*

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ

Основная цель заседания – обсудить преимущества стратегии ранней комбинированной терапии на старте лечения СД2 с точки зрения патофизиологии заболевания, целей и задач гликемического контроля, преимуществ для пациентов и клинических исходов лечения, а также разработать алгоритм стартовой комбинированной терапии СД2.

РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ

СД2 является мультипатогенетическим заболеванием с многочисленными отклонениями. В настоящее время известно 11 дефектов, участвующих в развитии и прогрессировании заболевания. Вторая особенность СД2 заключается в том, что в момент дебюта все патологические механизмы уже запущены и далеко продвинулись в своем воздействии на органы, системы и организм в целом. Результатом является тот факт, что на протяжении многих лет у пациентов существует неконтролируемая глюкоотоксичность, которая начинает действовать достаточно рано, как только превышает порог физиологических значений, создавая в итоге отрицательный метаболический фундамент. И, как правило, лечение начинается тогда, когда отрицательный метаболический фундамент уже сформировался. Все осложнения являются результатом множества повторяющихся процессов на протяжении всего заболевания. Драйвером осложнений являются те же воздействия и процессы, которые повреждают β-клетки: избыточная продукция глюкозы печенью и гиперглюкагонемия, снижение утилизации глюкозы на уровне клеток-мишеней, повышение уровня триглицеридов и свободных жирных кислот, оксидативный стресс, хроническая гиперактивация иммунной системы метаболическим стрессом, иммунологическое воспаление, что в совокупности поддерживает и способствует нарастанию глюкоотоксичности и повреждению β-клеток. Современная концепция патофизиологии СД2 рассматривает 11 патогенетических дефектов, которые

объединены в β-ориентированную модель, подчеркивая, что именно дисфункция β-клеток является ведущим нарушением в развитии и прогрессировании заболевания [1]. На основании вышеизложенного сформировалась концепция патофизиологического подхода: для коррекции множественных патологических дефектов необходима комбинация препаратов, лечение должно основываться на коррекции патогенетических аномалий, а не просто на снижении уровня HbA_{1c}, терапия должна быть начата рано для предотвращения/замедления прогрессирующей дисфункции β-клеток [2].

Дисфункция β-клеток обратима до определенного этапа, далее начинают включаться процессы, ведущие к потере популяционной идентичности и трансдифференциации, что в дальнейшем приводит к гибели β-клеток. Если β-клетки находятся в состоянии покоя как дедифференцированные клетки, теоретически есть возможность восстановить их активность. И сделать это важно как можно раньше, т.к. вместе со снижением массы функционирующих β-клеток снижается инкретиновый эффект. В норме вклад «инкретинового эффекта» в уровень постпрандиального инсулина составляет около 70%, что имеет огромное клиническое значение, т.к. снижение «инкретинового эффекта» регистрируется уже со стадии нарушения толерантности к глюкозе [3, 4]. Сахароснижающие препараты, направленные на сохранение или даже увеличение функции β-клеток, являются перспективным и оправданным подходом к долгосрочному контролю уровня гликемии. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), действуя глюкозозависимо, способствуют улучшению функции β-клеток преимущественно благодаря повышению чувствительности к глюкозе [5, 6], независимо от степени снижения гипергликемии [7, 8]. Ингибирование ДПП-4 усиливает чувствительность β-клеток к глюкозе в большом диапазоне концентраций глюкозы (от гипогликемических до гипергликемических). Благодаря этому β-клетки могут адаптироваться к имеющейся степени инсулинорезистентности, что способствует большей степени коррекции гликемии натощак и после приема пищи [9, 10]. Смена парадигмы стартовой терапии СД2

на «β-центрическую» будет способствовать более полной, обоснованной и продолжительной терапии пациентов с СД2, в то время как глюкоцентрическая концепция рассматривает пациентов с ранними проявлениями нарушения углеводного обмена, т.е. пациентов с невысоким уровнем гликемии, как имеющих менее тяжелые дефекты, таким образом как бы оправдывая отсрочку интенсификации терапии [11]. Таким образом, терапия, направленная на замедление прогрессирования дисфункции β-клеток, является оправданной с точки зрения патофизиологии заболевания, потенциал такой терапии максимально реализуется на ранних этапах развития заболевания.

В одном из ключевых исследований в области лечения СД2 – UKPDS – было доказано, что хороший гликемический контроль ассоциирован со снижением рисков микрососудистых осложнений. По окончании 10 лет исследования разница по показателю HbA_{1c} составила 0,9% между группами интенсивной и традиционной сахароснижающей терапии, что сопровождалось снижением риска развития микрососудистых осложнений в группе интенсивной терапии на 25% [12]. В течение дальнейшего 10-летнего наблюдения уровни HbA_{1c} в группах сравнивались, но риски микрососудистых осложнений по-прежнему были меньше в группе интенсивной терапии в сравнении с традиционной. Далее, по окончании еще 10 лет наблюдения, было получено статистически значимое снижение рисков развития макрососудистых осложнений: инфаркта миокарда на 15% и общей смертности на 13% [13]. На основании этих данных была сформулирована концепция «метаболической памяти», которая акцентирует необходимость ранней интенсивной сахароснижающей терапии для снижения рисков развития микро- и макрососудистых осложнений СД 2 типа с целью первичной профилактики неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Публикация данных UKPDS и пересмотр алгоритмов лечения на основании результатов UKPDS, в частности включение рекомендации по строгому контролю гликемии, привело к снижению частоты осложнений, связанных с СД2 [14]. В анализе широкомасштабного исследования реальной клинической практики – Diabetes & Aging Study, включавшем около 28 тыс. пациентов с впервые установленным СД2, было показано, что нестабильный контроль и, соответственно, профили HbA_{1c} связаны с большим риском неблагоприятных исходов в сравнении с низким стабильным удержанием HbA_{1c} в диапазоне около 7% [15]. В последующем анализе этого исследования на расширенных данных 35 тыс. пациентов с впервые установленным СД2 установлено, что достижение и стабильное удержание целевых уровней гликемии в течение каждого последующего года с момента постановки диагноза позволяет не только снизить риск развития осложнений СД2, включая смертельные исходы, но и сохранить качество жизни указанных больных в 10-летней перспективе, а также была подчеркнута важность стабильного контроля гликемии, начиная со старта лечения, т.к. уже в течение первого года недостижения гликемического контроля отмечается повышение риска осложнений [16]. Таким образом, поддержание устойчивого гликемического контроля, особенно в первые годы терапии после дебюта заболевания, является залогом успеха лечения пациента в це-

лом, снижая риск развития осложнений и неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов.

Следуя положениям патофизиологического подхода, на старте СД2 должна назначаться комбинированная терапия с целью большей степени коррекции, в первую очередь множественных патогенетических нарушений. Комбинация метформина с иДПП-4 является комбинаторной по механизму действия препаратов, т.к. воздействует на основные звенья патогенеза СД 2 типа: дисфункцию β-клеток и инсулинорезистентность. Другие варианты стартовой комбинированной терапии также применимы и оправданы с точки зрения патогенетической терапии, возможно, старт с трех препаратов будет еще лучше с позиции воздействия на большее число факторов патогенеза. Несмотря на имеющиеся сведения о пользе ранней комбинированной терапии, обусловленной патофизиологической направленностью механизмов действия и более выраженным начальным снижением уровня гликемии по сравнению с монотерапией метформином [17], данных, подтверждающих преимущества стратегии ранней комбинированной терапии в сравнении со стратегией поэтапной интенсификации, было недостаточно до оглашения результатов исследования VERIFY. Исследование VERIFY – первое исследование долгосрочных клинических преимуществ стратегии ранней комбинированной терапии. Благодаря прогрессу в понимании патофизиологических механизмов, лежащих в основе прогрессирования СД 2-го типа, и расширению возможностей лечения, терапия, рассматривавшаяся в UKPDS в качестве интенсивной, использовалась в исследовании VERIFY в качестве сравнения. В исследовании VERIFY сравнивалась стратегия ранней комбинированной терапии со стратегией поэтапной интенсификации монотерапии метформином у пациентов с впервые установленным СД2 (длительность СД2 в среднем 3,3 мес) с относительно низким уровнем HbA_{1c} (среднее значение 6,7%) и глюкозы плазмы натощак (среднее значение 6,9 ммоль/л). Сравнение проводилось по времени удержания гликемического контроля (потерей контроля считалось увеличение HbA_{1c} более 7% по 2 последовательным измерениям через 3 мес каждое).

Исследование VERIFY показало преимущества стратегии ранней комбинированной терапии «вилдаглиптин плюс метформин» для поддержания длительного устойчивого уровня гликемии в течение более 5 лет в сравнении со стратегией поэтапной интенсификации монотерапии метформином: вероятность ускользания контроля ниже на 49%, в среднем на два года дольше удержание стабильного контроля (61,9 мес в группе ранней комбинированной терапии и 36,1 мес в группе монотерапии метформином), вероятность необходимости назначения третьего препарата ниже на 26% [18]. Дополнительная ценность полученных результатов заключается в том, что сравнение проводилось с оптимальной на момент старта исследования стратегией интенсификации: второй препарат назначался сразу же при превышении уровня HbA_{1c} 7%, и даже при таком сравнении вероятность удержания стабильного гликемического контроля оказалась в 2 раза выше при старте терапии сразу с комбинации. Вероятность назначения третьего препарата также была ниже в группе стартовой комбинации. Эта вероятность оценивалась, когда обе группы находились на комби-

нированной терапии, что может говорить в пользу того, что феномен метаболической памяти развивается и фиксируется за гораздо меньшее время, чем принято было считать ранее.

Интересна популяция пациентов исследования: это пациенты с впервые установленным диагнозом, с относительно низкими показателями гликемии, без сердечно-сосудистых событий в анамнезе и с минимальными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, которые, как правило, не рассматривались для участия в исследованиях по оценке сердечно-сосудистых исходов, а также отличались от популяции пациентов, принимавших участие в исследованиях ранней интенсификации терапии, таких как UKPDS и ADOPT. На самом деле эта популяция относительно молодых пациентов, с незначительными клиническими проявлениями СД 2 типа и сопутствующих заболеваний, нуждается в особом внимании, т.к. это менее исследованная группа в РКИ, которая, к тому же, менее активно обращается за медицинской помощью, считая себя относительно здоровыми. В то же время правильная стратегия лечения таких пациентов с самого начала может стать фундаментом их дальнейшего благополучия. Российские алгоритмы оказания специализированной помощи больным сахарным диабетом рекомендуют комбинированную сахароснижающую терапию на старте лечения при уровне HbA_{1c} выше целевого на 1%. Исследование VERIFY дает клиническое обоснование для назначения комбинированной терапии сразу после постановки диагноза СД2, даже если исходный уровень HbA_{1c} не превышает целевой, после комплексной оценки сопутствующих состояний, в частности, наличия множественных факторов сердечно-сосудисто-

го риска и сердечно-сосудистых событий в анамнезе. Такой подход дает возможность реализации патофизиологической синергии действия двух исследованных компонентов терапии (вилдаглиптин и метформин), что потенциально может замедлить прогрессирование заболевания и развития осложнений за счет формирования положительной метаболической памяти.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тщательный гликемический контроль с момента постановки диагноза СД2 имеет важное значение для дальнейшего управления заболеванием и замедления прогрессирования осложнений. Комбинированная терапия на старте лечения СД2 является оправданной с точки зрения патофизиологии заболевания, а также имеет преимущества с точки зрения эффективности. Устойчивый длительный гликемический контроль, наблюдавшийся на фоне ранней комбинированной терапии в исследовании VERIFY, подтверждает целесообразность применения этой стратегии лечения в клинической практике. При подготовке нового издания «Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» может быть рекомендовано внесение положения о том, что комбинация ИДПП-4 (вилдаглиптин) с метформином может быть назначена на старте терапии пациентов с СД2 сразу после постановки диагноза, даже если исходный уровень HbA_{1c} не превышает целевой, после комплексной оценки сопутствующих состояний, в частности, наличия множественных факторов риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистых событий в анамнезе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, et al. The Time Is Right for a New Classification System for Diabetes: Rationale and Implications of the β -Cell–Centric Classification Schema. *Diabetes Care*. 2016;39(2):179–186. doi: <https://doi.org/10.2337/dc15-1585>
- DeFronzo RA, Eldor R, Abdul-Ghani M. Pathophysiologic Approach to Therapy in Patients With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(Supplement_2):S127–S138. doi: <https://doi.org/10.2337/dcS13-2011>
- Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, et al. Reduced incretin effect in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*. 1986;29(1):46–52. doi: <https://doi.org/10.1007/BF02427280>
- Nauck MA, Meier JJ. The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: physiology, pathophysiology, and response to therapeutic interventions. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(6):525–536. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00482-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00482-9)
- Mari A, Sallas WM, He YL, et al. Vildagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor, improves model-assessed b-cell function in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(8):4888–4894. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-2460>
- Mari A, Scherbaum WA, Nilsson PM, et al. Characterization of the influence of vildagliptin on model-assessed b-cell function in patients with type 2 diabetes and mild hyperglycemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(1):103–109. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1639>
- Rosenstock J, Foley JE, Rendell M, et al. Effects of the dipeptidyl peptidase-IV inhibitor vildagliptin on incretin hormones, islet function, and postprandial glycemia in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*. 2008;31(1):30–35. doi: <https://doi.org/10.2337/dc07-1616>
- Scherbaum WA, Schweizer A, Mari A, et al. Evidence that vildagliptin attenuates deterioration of glycaemic control during 2-year treatment of patients with type 2 diabetes and mild hyperglycaemia. *Diabetes, Obes Metab*. 2008;10(11):1114–1124. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2008.00875.x>
- He Y-L, Wang Y, Bullock JM, et al. Pharmacodynamics of Vildagliptin in Patients With Type 2 Diabetes During OGTT. *J Clin Pharmacol*. 2007;47(5):633–641. doi: <https://doi.org/10.1177/0091270006299137>
- Vardarli I, Arndt E, Deacon CF, et al. Effects of Sitagliptin and Metformin Treatment on Incretin Hormone and Insulin Secretory Responses to Oral and “Isoglycemic” Intravenous Glucose. *Diabetes*. 2014;63(2):663–674. doi: <https://doi.org/10.2337/db13-0805>
- Saisho Y. How Can We Develop More Effective Strategies for Type 2 Diabetes Mellitus Prevention? A Paradigm Shift from a Glucose-Centric to a Beta Cell-Centric Concept of Diabetes. *EMJ Diabet*. 2018;6(1):46–52.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352(9131):837–853.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577–1589. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0806470>
- Hoerger TJ, Segel JE, Gregg EW, et al. Is Glycemic Control Improving in U.S. Adults? *Diabetes Care*. 2008;31(1):81–86. doi: <https://doi.org/10.2337/dc07-1572>

15. Laiteerapong N, Karter AJ, Moffet HH, et al. Ten-year hemoglobin A1c trajectories and outcomes in type 2 diabetes mellitus: The Diabetes & Aging Study. *J Diabetes Complications*. 2017;31(1):94–100. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.07.023>
16. Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, et al. The Legacy Effect in Type 2 Diabetes: Impact of Early Glycemic Control on Future Complications (The Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care*. 2019;42(3):416–426. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-1144>
17. Phung OJ, Sobieraj DM, Engel SS, et al. Early combination therapy for the treatment of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obes Metab*. 2014;16(5):410–417. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12233>
18. Matthews DR, Paldanius PM, Proot P, et al. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2019;394(10208):1519–1529. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32131-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32131-2)

ИНФОРМАЦИЯ О КОРОНАВИРУСНОЙ БОЛЕЗНИ 2019 ГОДА (COVID-19). РУКОВОДСТВО ДЛЯ ЛИЦ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

© Международная диабетическая федерация (IDF) (адаптировано Российской ассоциацией эндокринологов (РАЭ))

В конце 2019 г. новый коронавирус (специфический вирус, вызывающий заболевания людей и животных) был определен как причина возникновения пневмонии в городе Ухань, в Китайской провинции Хубэй. После этого вирус быстро распространился по всему Китаю, а впоследствии – и по всему миру, и в настоящее время затрагивает почти все континенты. Природа этого вируса и причины столь быстрого его распространения продолжают изучаться.

КАК ЛЮДИ ЗАРАЖАЮТСЯ?

Вирус может передаваться от зараженных животных (что наиболее вероятно случилось в Китае вследствие употребления в пищу диких животных), но теперь преобладает передача вируса от человека человеку. Он распространяется, как и любое другое респираторное заболевание, воздушно-капельным путем при попадании слюны человека при разговоре, кашле или чихании. Вирус живет в окружающей среде от нескольких часов до нескольких дней (в зависимости от поверхностей и условий окружающей среды), и с этих поверхностей может попадать на слизистые носа и рта. Протирание поверхностей спиртовыми растворами убивает вирус.

НАСКОЛЬКО СЕРЬЕЗНОЙ МОЖЕТ БЫТЬ ИНФЕКЦИЯ?

Хорошей новостью является то, что обычно это не тяжелое заболевание, и около 98% пострадавших людей переносят болезнь в легкой форме. У большинства заболевших (>80%) болезнь проявляется в виде легких симптомов гриппа, и люди могут выздороветь самостоятельно. Однако некоторые случаи (около 14%) являются тяжелыми, и очень немногие (около 5%) могут приводить к критическому состоянию. Тяжелыми последствиями COVID-19 являются пневмония или даже смерть. Это чаще встречается у людей, имеющих множественные проблемы со здоровьем, особенно у пожилых людей, людей с сердечно-сосудистыми заболеваниями, хроническими заболеваниями легких и гипертонией. Люди с диабетом также относятся к категориям высокого риска тяжелых последствий заражения коронавирусом.

КАКОВЫ ВОЗМОЖНЫЕ СИМПТОМЫ БОЛЕЗНИ?

Основными симптомами заражения COVID-19 являются лихорадка, кашель, одышка (затрудненное дыхание), чувство усталости и мышечные боли. Проблемы с дыханием возникают, когда инфекция поражает легкие и сопровождается развитием пневмонии. Симптомы обычно начинаются через несколько дней после заражения человека вирусом: в большинстве случаев это происходит примерно через 3–7 дней после заражения, в ряде случаев позже – через 14 дней.

ЧТО ДЕЛАТЬ, ЕСЛИ ВЫ В ЗОНЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИИ?

Если у человека жар, кашель, проблемы с дыханием, и он мог подвергнуться воздействию COVID-19 (если выезжал в другие страны за 14 дней до того, как заболел, или если находился рядом с человеком, носителем коронавируса), нужно позвонить своему врачу или медсестре.

НЕ НУЖНО ИДТИ В ЛЕЧЕБНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ! Это чревато тем, что заболевший человек, контактируя с другими людьми на улице и в медицинском учреждении, станет источником передачи вируса здоровым людям.

НУЖНО СРОЧНО ВЫЗВАТЬ ВРАЧА (СКОРУЮ) НА ДОМ! Врачи в защитных костюмах (масках и перчатках) на дому возьмут необходимые анализы из носоглотки на коронавирус. При легком течении заболевания госпитализация может не потребоваться. Лица, осуществляющие уход за больными, должны также носить плотно прилегающую медицинскую маску, которая закрывает рот и нос, находясь в одной комнате с пациентом.

ЧТО ДЕЛАТЬ ЛЮДЯМ С ДИАБЕТОМ, ЕСЛИ ОНИ ЗАБОЛЕЛИ?

Контроль гликемии может значительно ухудшиться во время болезни. При повышении температуры возрастают риски дегидратации и развития кетоацидоза. Поэтому нужно срочно обратиться к врачу, поскольку может потребоваться коррекция сахароснижающей терапии.

РЕКОМЕНДАЦИИ РОССИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ ЭНДОКРИНОЛОГОВ

1. Часто контролировать уровень глюкозы в крови и вести дневник самоконтроля.
2. При повышении уровня глюкозы крови выше 13–15 ммоль/л определять кетоны в моче по тест-полоскам. При положительном анализе срочно связаться с врачом.
3. Пациентам с сахарным диабетом 2 типа на пероральной терапии может потребоваться добавление инсулинотерапии (по согласованию с врачом).

4. Лицам, получающим инсулинотерапию, при повышении температуры может потребоваться увеличение дозы инсулина и дополнительные инъекции (по согласованию с врачом).
5. Пить жидкость в достаточном количестве для предупреждения дегидратации.
6. Избегать приема диуретиков (по согласованию с врачом).
7. Контролировать температуру.
2. Избегать тесного контакта с заболевшими. Соблюдайте дистанцию не менее 1,5–2 м от людей.
3. В общественных местах прикрывать рот и нос маской или другими защитными средствами (платком, шарфом и др.).
4. При чихании или кашле прикрывать нос и рот салфеткой или изгибом локтя. Выбросить ткань в мусорное ведро.
5. Как можно чаще мыть и дезинфицировать поверхности бытовыми моющими средствами.
6. При мытье рук предпочтительно использовать одноразовые бумажные полотенца. Если они недоступны, следует использовать чистые полотенца и заменять их, когда они намокнут.

ОБЩИЕ ПРАВИЛА ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

1. Часто мыть руки с мылом и водой или использовать раствор на спиртовой основе, особенно перед едой.

**В ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗРФ
осуществляется дистанционное (телемедицинское) консультирование пациентов**

**Подробности на сайте по ссылке
<https://www.endocrincentr.ru/pacientam/telemedicinskie-uslugi>**

Специально для пациентов, нуждающихся в совете врача, открыта горячая линия:

**НОМЕР ГОРЯЧЕЙ ЛИНИИ:
+7 (495) 7000 200**

ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ

При рассмотрении рукописей журнал «Сахарный диабет» руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), разработанными Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors).

Полные и подробные правила оформления рукописей можно найти на сайте журнала по URL: <http://endojournals.ru/index.php/dia/about/submissions/>

Рукописи к рассмотрению принимаются только через сайт журнала <http://dia.endojournals.ru/>. Редакция настоятельно рекомендует использовать структурно-стилевой шаблонный WORD-документ для создания и форм

атирования рукописей перед отправкой в редакцию, документ можно загрузить со страницы правил оформления.

При подаче рукописи в редакцию журнала необходимо дополнительно загрузить файлы, содержащие сканированные изображения заполненных и заверенных сопроводительных документов (в формате *.pdf). К сопроводительным документам относится сопроводительное письмо от авторского коллектива, содержащее подписи всех авторов. Желательно представить сопроводительное письмо на бланке организации (место работы руководителя авторского коллектива) с печатью и подписью руководителя организации.

Публикация рукописей осуществляется на бесплатной основе для всех авторов.

РУКОПИСИ для публикации следует подавать ЧЕРЕЗ САЙТ.
<http://dia.endojournals.ru/>

Редакция журнала "Сахарный диабет"
Тел./факс: +7 (499) 124-62-03
Адрес: 117036, Россия, Москва, ул. Дм.Ульянова, 11
e-mail: journal@rae-org.ru

ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Журнал «Сахарный диабет» выходит 6 раз в год – каждые 2 месяца – в печатной и электронной форме.

ПОДПИСКА НА ПЕЧАТНУЮ ВЕРСИЮ ЖУРНАЛА

Подписаться на печатную версию журнала можно в любом отделении Почты России по каталогу «Роспечать», а так же через электронный каталог на сайте www.presssafe.ru.

Подписной индекс 20795.

Форма подписки – полугодовая.

- на I полугодие подписка принимается с 1 сентября.
- на II полугодие – с 1 апреля.

Подписка оканчивается в сроки, определяемые Агентством «Роспечать».

ПОДПИСКА НА ЭЛЕКТРОННУЮ ВЕРСИЮ ЖУРНАЛА

Электронная версия журнала «Сахарный диабет» распространяется в сети Интернет на принципах открытого свободного доступа (Free Full Open Access). В электронной форме новые номера журнала доступны сразу после выхода.

Редакция приглашает Вас подписаться на рассылку с последними новостями журнала. Для этого нужно зарегистрироваться на сайте журнала <http://dia.endojournals.ru>. Регистрация позволит Вам стать автором и отправлять рукописи статей для публикации в журнале, а также участвовать в процессе рецензирования рукописей и получать сообщения о публикации новых номеров журнала с их содержанием.