

ISSN 2072-0351  
eISSN 2072-0378

# Сахарный диабет

Diabetes mellitus

ТОМ 23  
выпуск 2 (2020)

научно-практический  
медицинский журнал



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

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:** journal@rae-org.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 Грайвороновский пр-д, дом 4

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

Сдано в набор 24.04.2020 г.  
Подписано в печать 24.05.2020 г.  
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 переулок, 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, №2

Март-Апрель

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)  
МОХОРТ 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)  
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	<b>0.79</b>
	SJR 2018	<b>0.159*</b>
	SNIP 2018	<b>0.374</b>

\*Q3 in "Internal Medicine" category

**EDITORIAL CONTACT**

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

**E-mail:** journal@rae-org.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>

# Diabetes Mellitus

**Vol. 23 Issue 2 March-April 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)

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)

# СОДЕРЖАНИЕ TABLE OF CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		ORIGINAL STUDIES	
О.К. Викулова, А.В. Железнякова, М.А. Исаков, А.А. Серков, М.В. Шестакова, И.И. Дедов <b>ДИНАМИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ HbA<sub>1c</sub> В РЕГИОНАХ РОССИИ: СРАВНЕНИЕ ДАННЫХ МОБИЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО ЦЕНТРА (ДИАМОДУЛЬ) И РЕГИСТРА САХАРНОГО ДИАБЕТА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ</b>	104	Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A., Serkov A.A., Shestakova M.V., Dedov I.I. <b>DYNAMIC MONITORING OF HbA<sub>1c</sub> IN RUSSIAN REGIONS: DATA COMPARISON OF MOBILE MEDICAL CENTER (DIAMODUL) AND NATIONAL DIABETES REGISTER OF RUSSIAN FEDERATION</b>	
М.Б. Анциферов, Н.А. Демидов, М.Ф. Калашникова, О.В. Духарева, О.К. Викулова, М.В. Шестакова <b>ДИНАМИКА ОСНОВНЫХ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, ПРОЖИВАЮЩИХ В МОСКВЕ (2013–2018)</b>	113	Antsiferov M.B., Demidov N.A., Kalashnikova M.F., Duhareva O.V., Vikulova O.K., Shestakova M.V. <b>THE DYNAMICS OF THE MAIN EPIDEMIOLOGICAL INDICATORS AMONG LIVING IN MOSCOW PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS (2013–2018)</b>	
Т.В. Арчакова, Л.В. Недосугова <b>ФАКТОРЫ КАЛЬЦИФИКАЦИИ СОСУДОВ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ПРОГРАММНЫМ ГЕМОДИАЛИЗОМ</b>	125	Archakova T.V., Nedosugova L.V. <b>FACTORS OF VASCULAR CALCIFICATION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS ON LONG-TERM DIALYSIS</b>	
ОБЗОРЫ		REVIEWS	
М.В. Шестакова, Н.Г. Мокрышева, И.И. Дедов <b>САХАРНЫЙ ДИАБЕТ В УСЛОВИЯХ ВИРУСНОЙ ПАНДЕМИИ COVID-19: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ</b>	132	Shestakova M.V., Mokrysheva N.G., Dedov I.I. <b>COURSE AND TREATMENT OF DIABETES MELLITUS IN THE CONTEXT OF COVID-19</b>	
Х. Хаар, Т. Хайзе <b>СВЕРХБЫСТРОДЕЙСТВУЮЩИЙ ИНСУЛИН АСПАРТ: ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ИХ ВЛИЯНИЕ НА КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ</b>	140	Haahr H., Heise T. <b>FAST-ACTING INSULIN ASPART: A REVIEW OF ITS PHARMACOKINETIC AND PHARMACODYNAMIC PROPERTIES AND THE CLINICAL CONSEQUENCES</b>	
В.В. Климонтов, М.М. Лазарев, А.Ю. Лetyагин, Д.М. Булумбаева, Н.П. Бгатова <b>ЛИПОДИСТРОФИИ В МЕСТАХ ИНЪЕКЦИЙ ИНСУЛИНА: СОВРЕМЕННЫЕ ТРЕНДЫ В ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ДИАГНОСТИКЕ И ПРОФИЛАКТИКЕ</b>	161	Klimontov V.V., Lazarev M.M., Letyagin A.Y., Bulumbaeva D.M., Bgatova N.P. <b>LIPODYSTROPHY AT THE INSULIN INJECTION SITES: CURRENT TRENDS IN EPIDEMIOLOGY, DIAGNOSTICS AND PREVENTION</b>	
З.А. Калмыкова, И.В. Кононенко, О.М. Смирнова, М.В. Шестакова <b>СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ ГИБЕЛИ β-КЛЕТОК ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА: РОЛЬ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА</b>	174	Kalmykova Z.A., Kononenko I.V., Smirnova O.M., Shestakova M.V. <b>SIGNALING PATHWAYS OF β-CELL DEATH IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS: THE ROLE OF INNATE IMMUNITY</b>	
Т.Г. Траль, Г.Х. Толибова, Е.В. Мусина, М.И. Ярмолинская <b>МОЛЕКУЛЯРНО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ РАЗНЫМИ ТИПАМИ САХАРНОГО ДИАБЕТА</b>	185	Tral T.G., Tolibova G.K., Musina E.V., Yarmolinskaya M.I. <b>MOLECULAR AND MORPHOLOGICAL PECULIARITIES OF CHRONIC PLACENTAL INSUFFICIENCY FORMATION CAUSED BY DIFFERENT TYPES OF DIABETES MELLITUS</b>	
М.Н. Пешков, Г.П. Пешкова, И.В. Решетов <b>МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ АНДРОГЕН-ДЕПРИВАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ</b>	192	Peshkov M.N., Peshkova G.P., Reshetov I.V. <b>METABOLIC CHANGES IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER WITH ANDROGEN DEPRIVATION THERAPY</b>	
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ		CASE REPORT	
А.Ю. Токмакова, Е.С. Грачева, Е.Л. Зайцева, А.В. Воронцов <b>СОЧЕТАНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОЙ НЕЙРООСТЕОАРТРОПАТИИ И ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ДЕРМАТОПАТИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА</b>	201	Tokmakova A.Y., Gracheva E.S., Zaitseva E.L., Vorontsov A.V. <b>THE COMBINATION OF COMMON NEUROOSTEOARTHROPATHY AND DIABETIC DERMATOPATHY IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS</b>	



## ДИНАМИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ $HbA_{1c}$ В РЕГИОНАХ РОССИИ: СРАВНЕНИЕ ДАННЫХ МОБИЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО ЦЕНТРА (ДИАМОДУЛЬ) И РЕГИСТРА САХАРНОГО ДИАБЕТА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

© О.К. Викулова\*, А.В. Железнякова, М.А. Исаков, А.А. Серков, М.В. Шестакова, И.И. Дедов

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

**ОБОСНОВАНИЕ.** Уровень гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) является ключевым маркером оценки эффективности сахароснижающей терапии у пациентов с сахарным диабетом (СД) и качества диабетологической помощи.

**ЦЕЛЬ.** Провести динамический мониторинг качества контроля углеводного обмена у пациентов с СД на основе комплексного обследования в мобильном медицинском центре (Диамодуле) при повторных выездах в регионы в 2019 г. по сравнению с выездами периода Федеральной целевой программы (ФПЦ) «Сахарный диабет» (2005–2010 гг.) и данными Федерального регистра СД (ФРСД).

**МЕТОДЫ.** Объект исследования: пациенты с СД 1 типа (СД 1) и СД 2 типа (СД 2), обследованные в Диамодуле в 2019 г. в Воронежской области (ВО) и Краснодарском крае (КК) ( $n=600$ ), из них «динамическая выборка» повторно обследованных (ВО  $n=224$ ; КК  $n=113$ ), «случайная выборка» новых пациентов (ВО  $n=72$ ; КК  $n=191$ ); выборка взрослых пациентов из ФРСД с указанными показателями  $HbA_{1c}$  в 2019 г. ( $n=2\,410\,067$ ).

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** По данным Диамодуля показатели контроля  $HbA_{1c}$  значительно хуже репортируемых в регистр: доля пациентов с целевым уровнем  $HbA_{1c} < 7\%$  при СД1 – 13,3% и 11,7%; СД2 – 25,1% и 28,6% в КК и ВО соответственно; в ФРСД: СД1 – 37,4%, СД2 – 52,2%. Показатели средних значений  $HbA_{1c}$  в Диамодуле выше данных ФРСД на 0,95% при СД1 и 1,41% при СД2. При СД1 в динамике выездов отмечается уменьшение доли пациентов с выраженной декомпенсацией ( $HbA_{1c} \geq 9\%$ ): в ВО – с 53,1% в 2005 г. и 55,8% в 2010 г. до 42,9% в 2019 г., в КК – с 53,2% в 2006 г. до 43,8% в 2019 г. и снижение средних значений  $HbA_{1c}$ : в ВО с 9,3% в 2005 г. и 9,4% – в 2010 г. до 8,8% – в 2019 г.; в КК с 9,1% в 2006 г. до 8,7% – в 2019 г. В когорте СД2 при лучших параметрах контроля СД в целом положительные тенденции были выражены в меньшей степени и оцениваются как неухудшение показателей: доля  $HbA_{1c} \geq 9\%$  в ВО: 34,7%–34,7%–36,4%, в КК 40,1%–28,4%; средние значения  $HbA_{1c}$ : 8,2%–8,4%–8,5% и 8,6%–8,4% соответственно.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Результаты проведенного анализа обосновывают необходимость внедрения стандарта исследования  $HbA_{1c}$  на уровне первичного звена с оценкой показателя не менее 1 раза в год у 100% пациентов, с целью мониторинга реальной клинической ситуации, эффективности сахароснижающей терапии и ее своевременной интенсификации для предупреждения риска развития осложнений.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сахарный диабет; мобильный медицинский центр; Диамодуль; гликированный гемоглобин; Федеральный регистр сахарного диабета

## DYNAMIC MONITORING OF $HbA_{1c}$ IN RUSSIAN REGIONS: DATA COMPARISON OF MOBILE MEDICAL CENTER (DIAMODUL) AND NATIONAL DIABETES REGISTER OF RUSSIAN FEDERATION

© Olga K. Vikulova\*, Anna V. Zheleznyakova, Michail A. Isakov, Alexey A. Serkov, Marina V. Shestakova, Ivan I. Dedov

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

**BACKGROUND:** Glikogemoglobin ( $HbA_{1c}$ ) is a key clinical marker for evaluating the effectiveness of glucose-lowering therapy for patients with diabetes mellitus (DM) and the quality of diabetic care.

**AIMS:** to conduct dynamic monitoring of the quality of glycemic control in DM patients based on a comprehensive examination in mobile medical center (Diamodul) during repeated visits to the regions in 2019 compared with visits of Based Federal program “Diabetes Mellitus” (2005–2010) and data of the National diabetes register (NDR).

**MATERIALS AND METHODS:** The object of the study: patients with T1DM and T2DM examined in Diamodul in 2019 in Voronezh region (Vr), Krasnodar region (Kr) ( $n = 600$ ), there were “dynamic” group of re-examined (Vr  $n = 224$ ; Kr  $n = 113$ ), “random” group of new patients (Vr  $n = 72$ ; Kr  $n = 191$ ); group of adult patients from NDR with indicated  $HbA_{1c}$  in 2019 ( $n = 2\,410\,067$ ).

**RESULTS:** According to Diamodul, the  $HbA_{1c}$  levels are significantly worse than they were reported to NDR: the proportion of patients achieved  $HbA_{1c} < 7\%$  for T1DM is 13.3% and 11.7%; T2DM – 25.1% and 28.6%, in Kr and Vr, respectively; in NDR:

T1DM – 37.4%, T2DM – 52.2%. The average HbA<sub>1c</sub> values in the Diamodul are higher than in NDR by 0.95% for T1DM, 1.41% for T2DM patients. The proportion of patients with HbA<sub>1c</sub> ≥ 9% decrease in dynamic of examinations through years in T1: in Vr from 53.1% in 2005 and 55.8% in 2010 to 42.9% in 2019, in Kr from 53.2% in 2006 to 43.8% in 2019; also there were decreases in the average HbA<sub>1c</sub> values in Vr from 9.3% in 2005 and 9.4% in 2010 to 8.8% in 2019; in Kr from 9.1% in 2006 to 8.7% in 2019. In T2DM patients with the best parameters of DM control in a whole, the positive trends were less pronounced and are assessed as non-deterioration: the proportion of HbA<sub>1c</sub> ≥ 9 % in Vr: 34.7%–34.7%–36.4%, in Kr 40.1%–28.4%; average values of HbA<sub>1c</sub>: 8.2%–8.4%–8.5% and 8.6%–8.4%, respectively.

**CONCLUSIONS:** The data of the research clearly indicates the need for 100% inclusion of HbA<sub>1c</sub> in the examination standards in all DM patients at the primary level at least 1 time per year, in order to monitor the real clinical situation, the effectiveness of glucose-lowering therapy and its timely intensification to prevent development of complications.

**KEYWORDS:** *diabetes mellitus; mobile medical center; Diamodule; glikogemoglobin (A1c); the register of diabetes mellitus*

Эпидемический рост распространенности сахарного диабета (СД) продолжается во всех странах мира. По последним данным Международной Федерации Диабета (International Diabetes Federation, IDF), количество пациентов с СД в мире к 2019 г. достигло 463 млн, что опередило ожидаемые темпы на 10–12 лет [1]. В Российской Федерации (РФ), по данным Атласа Федерального регистра СД, количество пациентов с СД по сравнению с 2000 г. увеличилось на 2,5 млн и на 01.01.2019 г. составило 4,58 млн человек (3,1% населения) [2].

Самыми опасными последствиями глобальной эпидемии СД являются его системные сосудистые осложнения – нефропатия, ретинопатия, поражение магистральных сосудов сердца, головного мозга, артерий нижних конечностей. Именно эти осложнения являются основной причиной инвалидизации и смертности пациентов с СД. Среди методов доказательной медицины, продемонстрировавших наиболее высокую эффективность в снижении риска диабетических осложнений, достижение целевого контроля гликемии является наиболее значимым.

Уровень гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) – основной показатель, отражающий состояние компенсации углеводного обмена у пациентов с СД [3]. Его исследование представляет огромное значение для мониторинга эффективности сахароснижающей терапии и своевременного принятия решения о необходимости ее интенсификации. Оценка уровня HbA<sub>1c</sub> является не только важнейшим лабораторным показателем, определяющим стратегию в лечении конкретного пациента, но и ключевым целевым индикатором качества оказания диабетологической помощи в целом.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения РФ (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России) с 2002 г. осуществляет системный клинико-эпидемиологический мониторинг СД в РФ посредством контрольных эпидемиологических выездов Диамодуля в субъекты РФ. Результаты Федеральной целевой программы (ФЦП) «Сахарный диабет» продемонстрировали важнейшее значение этих исследований в качестве наиболее эффективного инструмента выявления фактических показателей качества компенсации СД и оценки распространенности диабетических осложнений [4].

Результаты первых выездов Диамодуля в период реализации ФЦП выявили, что фактическая распространенность сосудистых осложнений СД выше официально зарегистрированной в 3–4 раза, что показало необходимость разработки мер по обеспечению соблюдения стандартов обследования в рутинной клинической практике [4, 5]. Эти данные еще раз подчеркивают приоритетную важность организации клинико-эпидемиологического мониторинга СД, направленного на своевременную диагностику диабетических осложнений на ранних стадиях и улучшение показателей компенсации СД как наиболее эффективной стратегии их профилактики [6].

В настоящее время Диамодуль выезжает в те регионы, которые уже были обследованы (13–14 лет назад). Повторное посещение одного и того же региона позволяет увидеть динамику состояния диабетологической службы и качества оказания помощи за долговременный период, в условиях внедрения современных методов лечения и профилактики при использовании новых сахароснижающих препаратов. Таким образом данные, полученные в результате экспедиций мобильного медицинского центра, могут использоваться для совершенствования лечебно-диагностической помощи пациентам с СД, способствуют внедрению новых методик и технологий лечения СД, дополняют данные регистра пациентов с СД.

## ЦЕЛЬ

Цель работы – провести динамический мониторинг качества контроля углеводного обмена у пациентов с СД на основе комплексного обследования в мобильном медицинском центре (Диамодуле) при повторных выездах в регионы в 2019 г. по сравнению с выездами периода ФЦП «Сахарный диабет» (2005–2010 гг.) и данными Федерального регистра СД (ФРСД).

## МЕТОДЫ

Общий объем исследований в мобильном медицинском центре (Диамодуле) соответствует стандарту обследования, направленного на оценку контроля углеводного обмена и состояния всех органов-мишеней при СД и раннюю диагностику диабетических осложнений согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [3, 5]. Настоящая статья посвящена оценке показателей HbA<sub>1c</sub>.



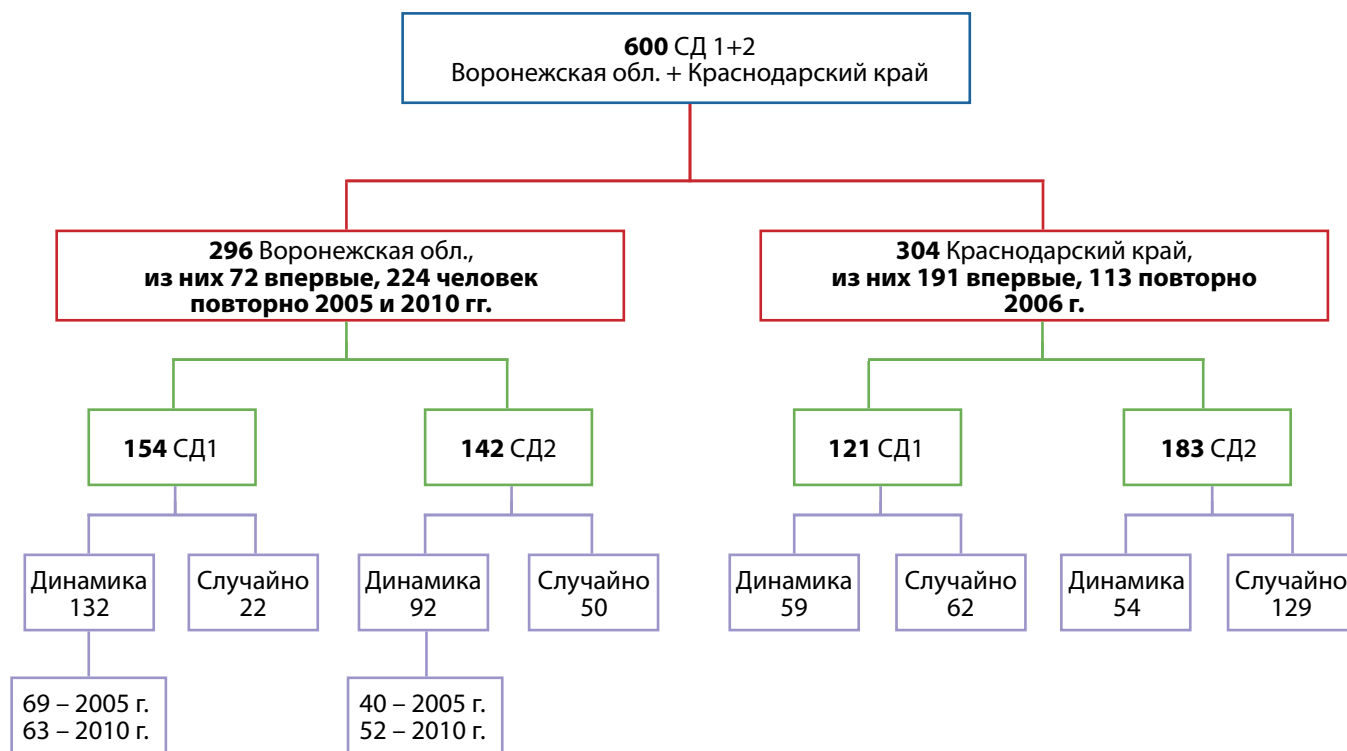


Рис. 1. Схема выборки пациентов для обследования в мобильном медицинском центре в 2019 г. СД1 – сахарный диабет 1 типа; СД2 – сахарный диабет 2 типа; «Динамика» – группа динамического наблюдения по сравнению с выездами в рамках ФЦП «Сахарный диабет»; «Случайно» – случайная выборка, сформирована методом случайных чисел из базы данных региональных сегментов регистра сахарного диабета.

В Диамодуле обследовано 600 взрослых пациентов с СД 1 типа (СД 1) и СД 2 типа (СД 2), из них большую часть, так называемую «динамическую выборку», составили пациенты, которых удалось вызвать для повторного обследования через 13–14 лет – в Воронежской области  $n=224$ , в Краснодарском крае  $n=113$ . Оставшаяся часть пациентов до достижения  $n=300$  в каждом регионе представлена «случайной выборкой» из баз данных региональных сегментов регистра СД (в Воронежской области  $n=72$ , в Краснодарском крае  $n=191$ ), (рис. 1). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в обследовании в Диамодуле.

Сравнительный анализ данных  $HbA_{1c}$ , полученных в Диамодуле, проведен с данными деперсонифицированной выборки из Федерального регистра СД (ФРСД), в которую включались взрослые пациенты ( $>18$  лет) с наличием показателя  $HbA_{1c}$  в регистре в 2019 г.: 58% пациентов с СД1 ( $n=127\ 787$ ) и 52% – с СД2 ( $n=2\ 282\ 280$ ).

#### Методика определения $HbA_{1c}$ в Диамодуле

Определение  $HbA_{1c}$  в мобильном медицинском центре выполнялось иммунохимическим методом на анализаторе DCA Vantage. Данная методика соответствует критериям Национальной программы стандартизации гликогемоглобина США (National Glycohemoglobin Standardization Program, NGSP). Прибор стандартизирован с помощью референсных материалов и методов исследования для измерения  $HbA_{1c}$  рекомендованных Международной федерацией клинической химии и лабораторной медицины (International Federation of Clinical Chemistry, IFCC). Определение показателя осуществлялось в цельной крови (1 мкл образца).

#### Терминология

**Активный скрининг** – выполнение исследования у 100% выборки пациентов, в применении к данной программе – определение  $HbA_{1c}$  всем пациентам, обследованным в мобильном медицинском центре Диамодуле.

**Пассивная обращаемость** – выполнение исследования (и/или его регистрация) у части выборки пациентов, в применении к данной программе – пациенты с указанным значением  $HbA_{1c}$  в базе регистра СД хотя бы однократно в течение текущего года.

#### Этическая экспертиза

Протокол исследования № 20 от 14 декабря 2016 г. был рассмотрен этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ, принято положительное решение.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

##### Клиническая характеристика пациентов

Клиническая характеристика пациентов, обследованных в Диамодуле в 2019 г., представлена в табл. 1. Данные групп пациентов динамической и случайной выборки по длительности СД и возрасту представлены в табл. 2.

##### Комплексный динамический анализ состояния углеводного обмена (по уровню $HbA_{1c}$ )

**Сравнительный анализ распределения пациентов по диапазонам  $HbA_{1c}$  в Диамодуле и ФРСД, 2019 г.**

Сравнительный анализ показателей  $HbA_{1c}$  в мобильном медицинском центре по результатам выездов 2019 г. с данными ФРСД в 2019 г. представлен на рис. 2.

Таблица 1. Клиническая характеристика взрослых пациентов в 2019 г. (n=600)

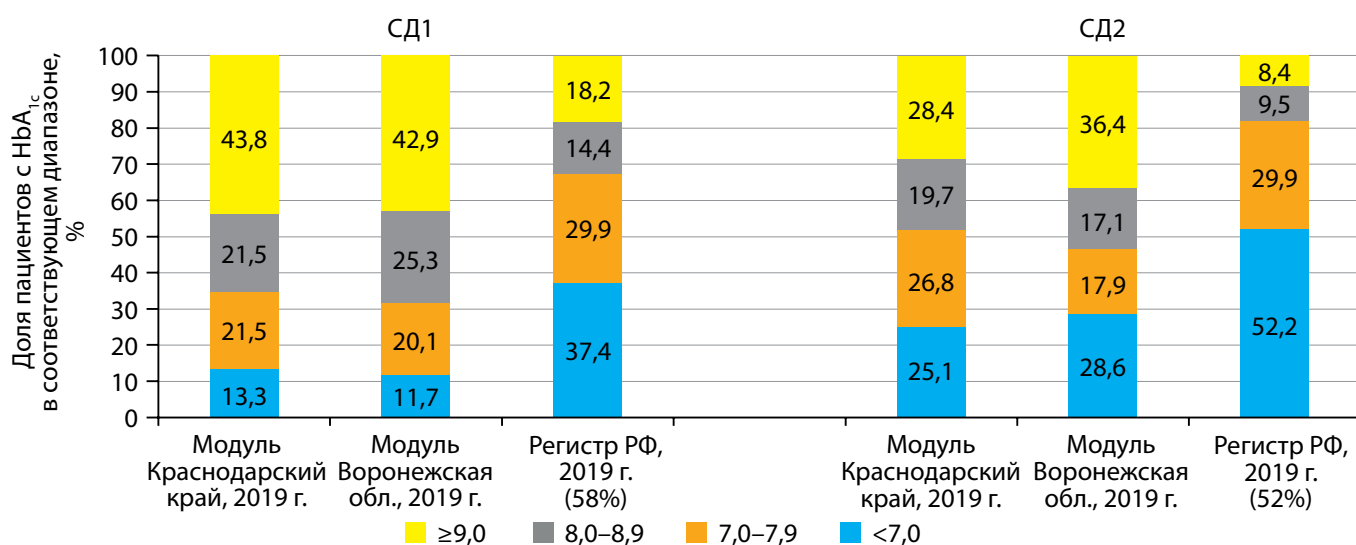
Параметр, среднее значение	Воронежская область		Краснодарский край	
	СД1 (n=154)	СД2 (n=142)	СД1 (n= 121)	СД2 (n=183)
Пол, % мужчины/женщины	44,9/55,1	29,1/70,9	49,6/50,4	29,5/70,5
Возраст, лет	39 [26; 55,75]	66 [61; 71]	34 [28; 50]	67 [59; 71]
Средний возраст развития СД, лет	18 [9,5; 32,5]	53 [46; 59]	16 [10; 28]	51 [43; 56]
Длительность СД, лет	17 [13; 24]	13 [10; 17]	19 [14; 24]	15 [10; 19,5]
HbA <sub>1c</sub> , %	8,7 [7,7; 9,8]	8,3 [6,8; 9,4]	8,7 [7,6; 9,8]	7,9 [6,95; 9,2]
АД, мм рт.ст. САД/ДАД	129/79	150/87	133,9/79,2	151,9/80,7
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,8 [21,2; 28,3]	33,2 [29,7; 37,9]	24,26 [21,7; 27,5]	31,64 [28,1; 34,9]
Креатинин, мкмоль/л	97 [89; 110]	106 [93; 117]	93 [84; 105]	98 [87,5; 111]
СКФ (СКД-ЕPI), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	70,9 [59; 85,5]	50,5 [44,1; 59,8]	77,4 [63,4; 90,2]	56,9 [47,9; 67,7]
Альбуминурия, мг/л	6,7 [5; 18,8]	6 [5; 25,18]	6,7 [5; 28,83]	6,7 [5; 33,4]
Альбумин/креатинин, мг/ммоль	1 [0,6; 2]	1,05 [0,6; 2,88]	1,3 [0,6; 4,05]	1,3 [0,8; 3,52]
Общий холестерин, ммоль/л	4,5 [4,1; 5,25]	4,5 [3,7; 5,2]	4,5 [4,1; 5,3]	4,6 [3,85; 5,4]
Триглицериды, ммоль/л	0,7 [0,5; 1,0]	1,4 [0,98; 2,2]	0,7 [0,5; 1,1]	1,3 [0,9; 2,3]
ЛПВП, ммоль/л	1,5 [1,3; 2,0]	1,2 [1,0; 1,5]	1,6 [1,3; 2]	1,4 [1,1; 1,5]
ЛПНП, ммоль/л	2,6 [2,15; 3,3]	3 [2,2; 3,6]	2,7 [2,2; 3,2]	2,9 [2,3; 3,5]

**Примечания:** Данные представлены в процентах, %, и медиана, Ме [25 перцентиль; 75 перцентиль], АД представлено в виде средних значений. ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; СД1 – сахарный диабет 1 типа; СД2 – сахарный диабет 2 типа; ИМТ – индекс массы тела; АД – артериальное давление; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; HbA<sub>1c</sub> – гликированный гемоглобин

Таблица 2. Различия динамической и случайной выборки в параметрах длительности сахарного диабета и возраста на момент обследования в 2019 г.

Параметр	Динамическая выборка	Случайная выборка	Сравнение, р	Сравнение, р	
				Динамическая выборка	Случайная выборка
<b>Воронежская область</b>					
	<b>СД1</b>			<b>СД2</b>	
Количество пациентов	132	22		92	50
Возраст, лет	42 [27; 57]	39 [30,25; 49,5]	0,776	68 [62; 73]	64 [59; 69]
Длительность СД, лет	20 [15; 23,75]	15 [9,25; 25]	0,192	15 [11; 19]	10 [6; 14,75]
<b>Краснодарский край</b>					
Количество пациентов	59	62		54	129
Возраст, лет	36 [29; 49,5]	34 [28; 50,75]	0,525	70 [63; 72]	65 [58; 69]
Длительность СД, лет	20 [17; 25]	16 [11; 24]	0,007	18 [15,25; 22]	12 [6; 18]

**Примечания:** данные представлены медианой, Ме [25 перцентиль; 75 перцентиль], сравнение групп U-тест - критерий Манна-Уитни.



**Рис. 2.** Распределение пациентов по уровню гликированного гемоглобина по данным выездов мобильного медицинского центра в Воронежскую область и Краснодарский край и данным Федерального регистра сахарного диабета. РФ – Российская Федерация, СД1 – сахарный диабет 1 типа, СД2 – сахарный диабет 2 типа, HbA<sub>1c</sub> – гликированный гемоглобин.



По данным ФРСД, целевой уровень  $HbA_{1c} < 7\%$  зарегистрирован у 37,4% пациентов с СД1 и 52,2% пациентов с СД2, в то время как по данным Диамодуля доля таких пациентов значительно ниже: при СД1 – 13,3% и 11,7%; при СД2 – 25,1% и 28,6%, (рис. 2).

#### Сравнительный анализ распределения пациентов по диапазонам $HbA_{1c}$ в Диамодуле в динамике

При оценке динамики распределения пациентов по уровню  $HbA_{1c}$  в Воронежской области при СД1 отмечено значительное уменьшение доли пациентов с  $HbA_{1c} \geq 9\%$  с 53,1% в 2005 г. и 55,8% в 2010 г. до 42,9% в 2019 г., преимущественно за счет увеличения доли пациентов с уровнем  $HbA_{1c}$  7–9%. При СД2, при лучших параметрах контроля  $HbA_{1c}$  в целом, показатели можно расценивать как неухудшение без положительной динамики: 34,7% – 34,7% – 36,4% (рис. 3), что, возможно, связано с большим охватом динамической когорты в регионе и за счет этого более высоким соотношением декомпенсированных пациентов. В Краснодарском крае отмечено снижение доли пациентов с  $HbA_{1c} \geq 9\%$  как при СД1 с 53,2% до 43,8%, так и при СД2 с 40,1% до 28,4% (рис. 4).

#### Сравнительный анализ средних значений $HbA_{1c}$ по данным Диамодуля и ФРСД в субъектах РФ

Анализ средних значений  $HbA_{1c}$  в случайной и динамической выборке проводился отдельно, для уменьшения влияния на результаты возраста и длительности СД, которые были выше в когорте динамических пациентов (табл. 2).

Средние значения  $HbA_{1c}$  в ФРСД и по данным обследования в Диамодуле в динамической и случайной выборке в Воронежской области и Краснодарском крае представлены на рис. 5 и 6.

В Воронежской области средний уровень  $HbA_{1c}$  в случайной выборке пациентов составил при СД1 8,6%, при СД2 – 8,1% и был выше в динамической выборке при обоих типах СД – 8,83 и 8,55 соответственно (см. рис. 5). При сравнении в динамике с данными выездов 2005 и 2010 гг. отмечалась устойчивая тенденция к улучшению показателей компенсации углеводного обмена в анализируемых субъектах РФ (см. рис. 3), что указывает на повышение качества оказания диабетологической помощи в РФ. Тем не менее при положительных динамических

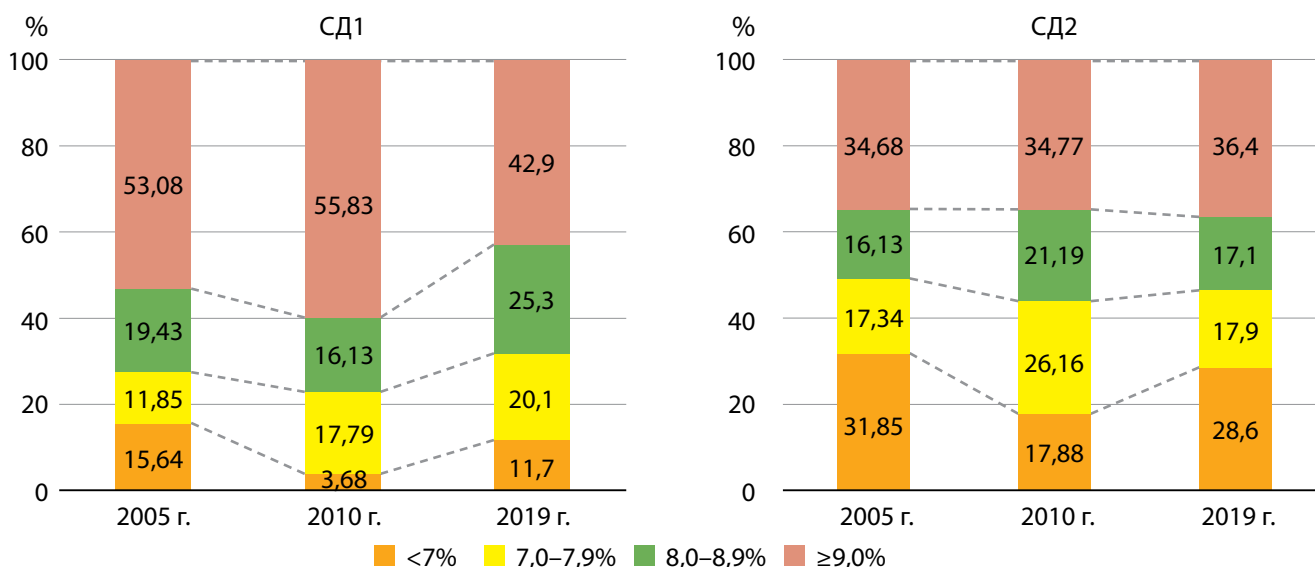


Рис. 3. Динамика распределения пациентов по уровню гликированного гемоглобина в Воронежской области по данным выездов мобильного медицинского центра в 2005 г., 2010 г. и в 2019 г. СД1 – сахарный диабет 1 типа; СД2 – сахарный диабет 2 типа.

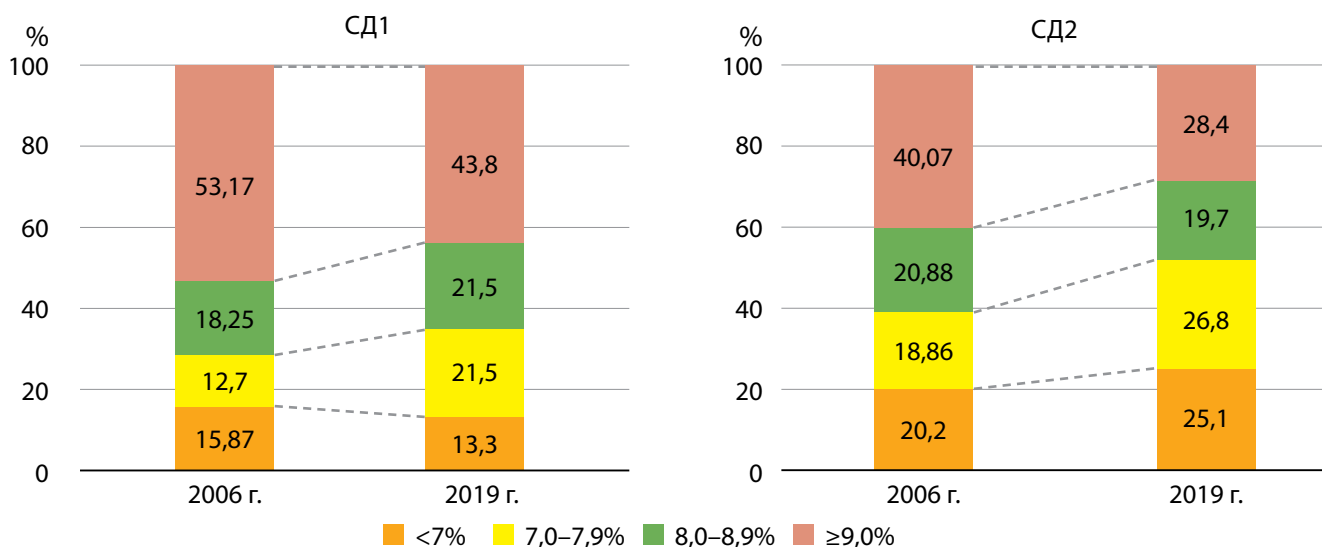


Рис. 4. Динамика распределения пациентов по уровню гликированного гемоглобина в Краснодарском крае по данным выездов мобильного медицинского центра в 2006 г. и в 2019 г. СД1 – сахарный диабет 1 типа; СД2 – сахарный диабет 2 типа.

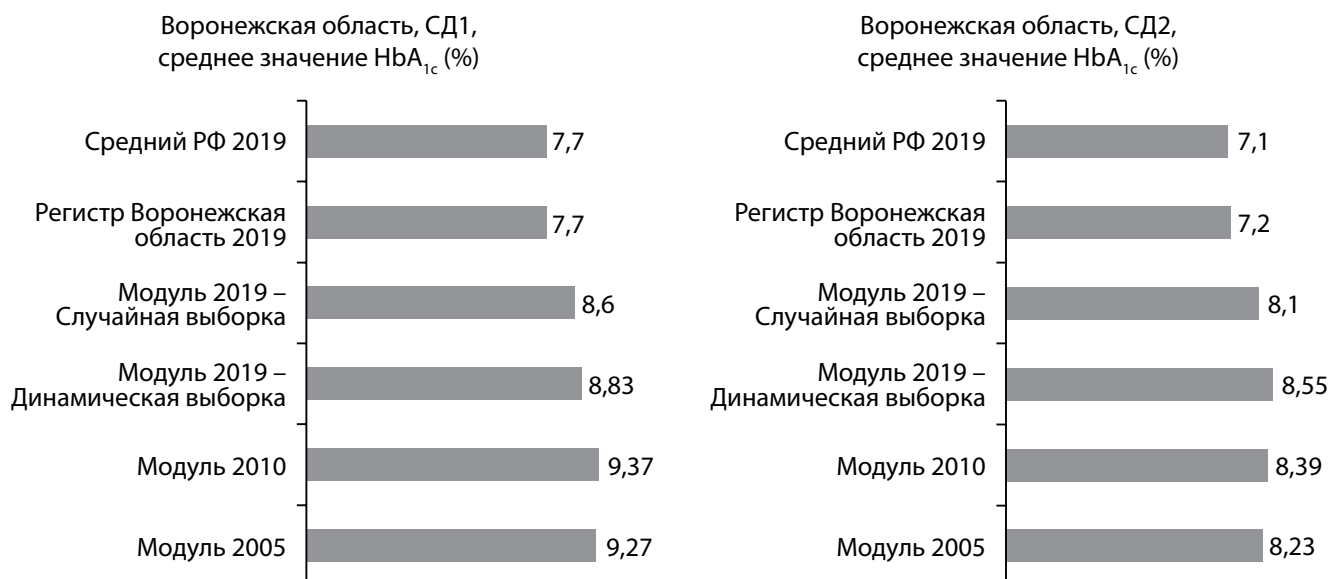


Рис. 5. Показатели средних значений гликированного гемоглобина по типам сахарного диабета в Воронежской области в случайной и динамической выборке пациентов в Диамодуле в 2005 г., 2010 г., 2019 г. и Федеральном регистре сахарного диабета в 2019 г. (региональном сегменте и РФ). РФ – Российская Федерация; СД1 – сахарный диабет 1 типа; СД2 – сахарный диабет 2 типа; HbA<sub>1c</sub> – гликированный гемоглобин.

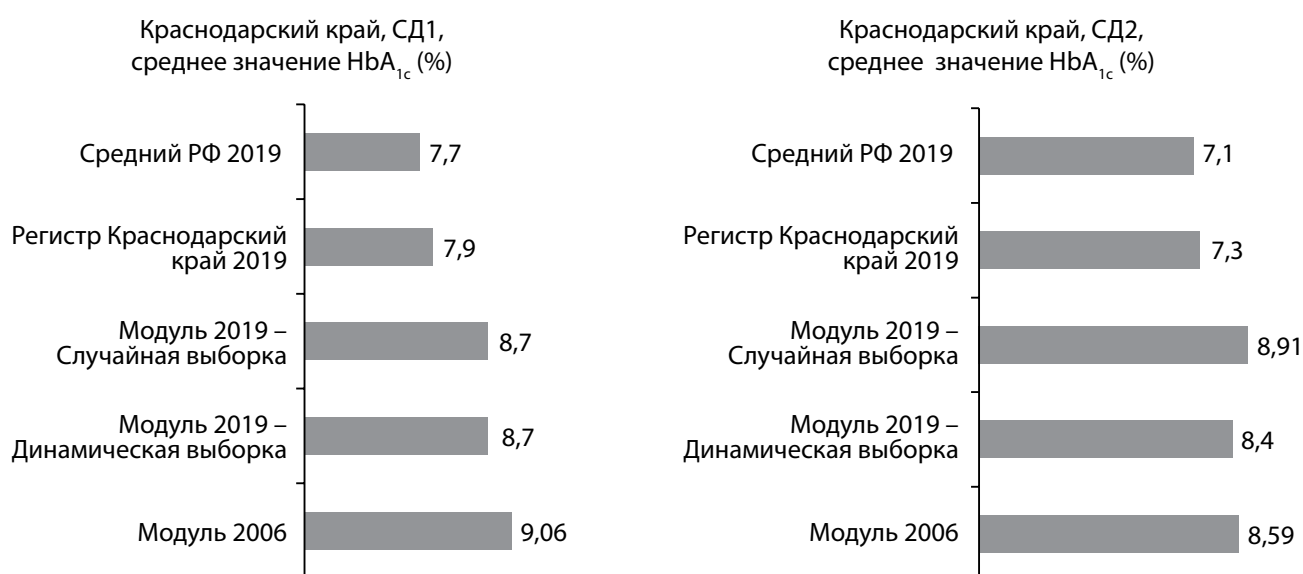


Рис. 6. Показатели средних значений гликированного гемоглобина по типам сахарного диабета в Краснодарском крае в случайной и динамической выборке пациентов в Диамодуле в 2006 г., 2019 г. и Федеральном регистре сахарного диабета в 2019 г. (региональном сегменте и РФ). РФ – Российская Федерация; СД1 – сахарный диабет 1 типа; СД2 – сахарный диабет 2 типа; HbA<sub>1c</sub> – гликированный гемоглобин.

тенденциях улучшения ситуации, показатели средних значений HbA<sub>1c</sub> в Диамодуле были выше средних значений HbA<sub>1c</sub> по данным регистра СД: как в региональном сегменте – на 0,9% (см. рис. 5), так и в среднем в РФ – на 0,9% при СД1 и 1% при СД2. В региональном сегменте регистра в Воронежской области в 2019 г. данные о HbA<sub>1c</sub> указаны у 84,4% пациентов с СД1 и 75,9% с СД2.

В Краснодарском крае: данные среднего значения HbA<sub>1c</sub> в случайной выборке пациентов в 2019 г. составили при СД1 8,7%, при СД2 – 8,91% (см. рис. 6). При динамическом сравнении с данными обследования в 2006 г. отмечалось снижение среднего значения HbA<sub>1c</sub> (см. рис. 6). Показатели средних значений HbA<sub>1c</sub> по данным активного скрининга в мобильном медицинском центре также были выше показателей в регистре СД как

в региональном сегменте – на 0,8% при СД1, на 1,6% при СД2 (см. рис. 6), так и в среднем в РФ – на 1% при СД1 и на 1,8% при СД2. В региональном сегменте регистра в Краснодарском крае в 2019 г. данные о HbA<sub>1c</sub> указаны у 49% пациентов с СД1 и 39% с СД2.

Аналогичная ситуация более высоких значений HbA<sub>1c</sub> при обследовании в Диамодуле отмечалась и в других регионах. За период 2016–2018 гг. выезды выполнены в 7 субъектов РФ, данные представлены в таблице 3. Уровень HbA<sub>1c</sub> в Диамодуле превышал показатели в регистре при СД1 – от 0,5% до 2,45%, в среднем на 0,99%; при СД2 – от 0,05% до 2,23%, в среднем на 1,29% (табл. 3), за исключением одного региона, г. Севастополя, где при СД1 данные среднего значения в регистре были выше, чем в Диамодуле, на 0,37%.



**Таблица 3.** Показатели средних значений гликированного гемоглобина по данным выездов Диамодуля в 7 регионов Российской Федерации в период 2016–2018 гг и региональных сегментов Федерального регистра сахарного диабета (в скобках указано количество пациентов с сахарным диабетом, у которых параметр HbA<sub>1c</sub> в регионе внесен в регистр)

Источник данных	СД1			СД2		
	Модуль	Регистр	Различия	Модуль	Регистр	Различия
РФ на 2018 г.		8,11%			7,36%	
Липецкая область	8,35%	7,85 (1933)	0,50%	8,86%	7,33 (21196)	1,53%
Республика Крым	9,56%	8,5 (942)	1,06%	8,89%	7,9 (3843)	0,99%
г. Севастополь	8,77%	9,14 (59)	-0,37%	9,25%	9,2 (130)	0,05%
Свердловская область	9,03%	8,08% (4633)	0,95%	8,95%	7,2% (63670)	1,75%
Алтайский край	10,41%	7,96% (3123)	2,45%	9,11%	6,88% (63472)	2,23%
Нижегородская область	9,44%	7,89% (5743)	1,55%	8,85%	7,2% (116237)	1,65%
Тюменская область	9,1%	8,3% (2179)	0,80%	8,2%	7,38% (43521)	0,82%
Среднее			<b>0,99%</b>			<b>1,29%</b>

Примечания: РФ – Российская Федерация; СД1 – сахарный диабет 1 типа; СД2 – сахарный диабет 2 типа.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Уровень HbA<sub>1c</sub> является одним из важнейших показателей, ассоциированных с долгосрочным прогнозом пациентов с СД. В крупных исследованиях по оценке интенсивного контроля гликемии показана прямая связь уровня HbA<sub>1c</sub> с риском развития осложнений [7, 8, 9]. Общеизвестным целевым значением для общей популяции пациентов с СД является уровень HbA<sub>1c</sub> <7%, при этом критерии достижения цели должны быть индивидуализированы с учетом длительности СД, возраста, сопутствующих заболеваний и рисков гипогликемических состояний с целью обеспечения безопасности гликемического контроля.

Следует отметить, что в различных регионах мира доля пациентов, которые достигают целевых значений HbA<sub>1c</sub>, остается невысокой и во многом зависит от типа СД, источника данных и применяемой методики сплошной или выборочной оценки HbA<sub>1c</sub> в обследуемой когорте. Так, по данным регистра Англии в период 2015–2016 гг. доля пациентов с HbA<sub>1c</sub> <7,5% составила 30% при СД1 и 66% при СД2 при охвате исследованием 83% с СД1 и 95% пациентов с СД2 [10]. По данным анализа электронной базы медицинских учреждений США, включившего 1742 взрослых с диагнозом СД (без указания типа), у которых были внесены показатели HbA<sub>1c</sub> – целевому уровню соответствовали 64% пациентов [11]. В исследовании в Московской области, где были выборочно обследованы с определением уровня HbA<sub>1c</sub> 1476 больных СД1 и СД2 из 24 муниципальных образований, HbA<sub>1c</sub> <7% выявлен у 28,04% пациентов, средний уровень HbA<sub>1c</sub> составил 8,6%, различий в среднем уровне HbA<sub>1c</sub> между пациентами с СД1 и СД2 не установлено [12].

По данным нашего исследования, целевой уровень HbA<sub>1c</sub> <7% на основе анализа ФРСД регистрировался у 52% пациентов с СД2 и 36% пациентов с СД1, по данным Диамодуля – лишь у 25–28% пациентов с СД2, а доля пациентов с СД1, соответствующих цели, в Диамодуле была почти в 3 раза меньше по сравнению с данными регистра – 11,7–13,7%.

Данный факт может быть обусловлен целым рядом причин, среди которых регистрация HbA<sub>1c</sub> только у части пациентов в ФРСД является одной из наиболее значимых. Так, на период 2013 г. показатель HbA<sub>1c</sub> указывался лишь у 8–10% пациентов [13], в 2018 г. – у половины от общего количества пациентов, состоящих на учете: 51% с СД1 и 43% с СД2 [14] что, к сожалению, может искажать представление о реальной ситуации качества контроля углеводного обмена. Создается впечатление, что оценка HbA<sub>1c</sub> по обращаемости происходит у более активной, а соответственно, и более сохранной части пациентов, в то время как «тяжелые» пациенты «не доходят» до специалистов, и их показатели остаются вне фокуса внимания, что не позволяет полноценно экстраполировать сведения, полученные из регистра, на общую популяцию пациентов с СД. При обследовании в Диамодуле исследование HbA<sub>1c</sub> проводится у 100% пациентов. Кроме того, формирование динамической выборки сопровождается активным вызовом, следовательно, в обследование включаются все категории пациентов с СД, в том числе, в состоянии декомпенсации.

Таким образом, контрольный срез данного показателя в условиях соблюдения стандарта обследования в Диамодуле, позволяет получить объективные сведения, отражающие реальную клиническую практику. Безусловно, мы должны учитывать, что у части больных индивидуальные цели HbA<sub>1c</sub> выше 7%, особенно у коморбидных пациентов старшего возраста с большой длительностью СД. И тем не менее, полученные данные о значительно меньшем количестве пациентов, соответствующих критериям целевого контроля СД при 100% охвате когорты исследованием HbA<sub>1c</sub> вызывают серьезную тревогу.

Результаты проведенного анализа обосновывают необходимость повсеместного внедрения исследования HbA<sub>1c</sub> в рутинную клиническую практику на уровне первичного звена с оценкой показателя не менее 1 раза в год у 100% пациентов, что будет обеспечивать адекватный мониторинг реальной клинической ситуации. У пациентов, не достигающих целевого контроля, исследование HbA<sub>1c</sub> должно осуществляться чаще – 1 раз в 3–6 месяцев – с целью своевременного принятия решения об интенсификации

терапии [3]. Кроме того, необходимо повысить качество регистрации данных HbA<sub>1c</sub> в регистре СД.

Обеспечению доступности исследования HbA<sub>1c</sub> вне зависимости от места жительства пациента, в местах, не имеющих собственной лабораторной базы, может помочь организация централизованных лабораторий на базе областных и краевых учреждений 3-го уровня с обеспечением маршрутизации биологических образцов.

Еще одному аспекту в отношении контроля HbA<sub>1c</sub> хотелось бы уделить особое внимание, а именно: стандартизации результатов тестирования. С целью обеспечения гарантированного качества измерения HbA<sub>1c</sub> ведущие международные и отечественные организации подчеркивают необходимость использования только стандартизованных методов исследования согласно Национальной программе стандартизации гликогемоглобина США (The National Glycohemoglobin Standardization Programme, NGSP) и данным исследования Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). В России также принята NGSP и DCCT стандартизация методов исследования HbA<sub>1c</sub> [3, 15]. Несмотря на наличие стандартов, в настоящее время в регионах РФ используются самые разнообразные аналитические методы определения HbA<sub>1c</sub>, что безусловно, снижает качество его оценки. С этих позиций, централизация лабораторной базы в субъектах РФ с обеспечением соответствующей стандартизации методик исследований и контроля качества приобретает приоритетное значение.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные обследования посредством одномоментного сплошного скрининга HbA<sub>1c</sub> в мобильном медицинском центре (Диамодуле), позволили оценить фактический уровень гликемического контроля пациентов с СД. Следует констатировать, что при наличии положительных тенденций в динамике параметров контроля по сравнению с выездами 2005–2010 гг., показатели HbA<sub>1c</sub> продолжают соответствовать декомпенсации у 30–40% пациентов, а целевого контроля HbA<sub>1c</sub> достигают в среднем 12% пациентов с СД1 и 24,7% пациентов с СД2.

Фактический уровень HbA<sub>1c</sub> при 100% охвате исследованием пациентов в Диамодуле значительно хуже данных, репортируемых в регистр по обращаемости, как в оценке средних значений HbA<sub>1c</sub> (на 0,95% при СД1,

на 1,41% при СД2), так и распределению в диапазонах: по данным Диамодуля количество пациентов с целевым уровнем HbA<sub>1c</sub> ниже, чем в регистре, на 23,5% при СД1 и 25,2% при СД2.

Результаты проведенного анализа обосновывают необходимость повсеместного внедрения стандарта исследования HbA<sub>1c</sub> на уровне первичного звена с оценкой показателя не менее 1 раза в год у 100% пациентов, с целью мониторинга реальной клинической ситуации, эффективности сахароснижающей терапии и ее своевременной интенсификации для предупреждения риска развития осложнений.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Работа проведена в рамках выполнения Государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации № АААА-А19-119060690023-7.

**Конфликт интересов.** Исаков М.А. является сотрудником ЗАО «Астон Консалтинг», обеспечивающего техническое сопровождение Федерального регистра сахарного диабета в онлайн-формате (компания ЗАО «Астон Консалтинг» не являлась спонсором исследования, не принимала участие в анализе данных, их интерпретации и подготовке статьи, не состояла в финансовых отношениях с другими членами авторского коллектива). Остальные авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Участие авторов.** Викулова О.К., Железнякова А.В., Серков А.А. – участие в выездах Диамобили в регионы, анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста статьи; Исаков М.А. – формирование деперсонифицированной выборки пациентов из базы данных ФРСД; Шестакова М.В., Дедов И.И. – финальный анализ результатов и редактирование текста рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Благодарности.** Ждановой Елене Анатольевне – главному диabetологу Воронежской области, Колиббет Ларисе Петровне – заведующей областным диabetологическим центром Воронежской области, Панюшкиной Галине Матвеевне – главному внештатному эндокринологу Воронежской области, Волюнкиной Анне Петровне – главному специалисту эндокринологу по г. Воронежу, Кудлай Инне Степановне – главному внештатному эндокринологу Краснодарского края, а также всем медицинским специалистам (врачам, медицинским сестрам, регистраторам данных), принимавшим участие в работе мобильного медицинского центра Диамобиль в субъектах РФ.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. IDF Diabetes Atlas, 9th edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2019. Available from: <https://www.diabetesatlas.org/en/>
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г. // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №52-2. — С. 4–61. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Atlas of Diabetes Register in Russian Federation, status 2018. *Diabetes mellitus*. 2019;22(52-2):4–61. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12208>
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. 9-й вып. // *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(51-1):1–144. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM22151>
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Сунцов Ю.И., и др. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007–2012 годы» // *Сахарный диабет*. — 2013. — №25. — С. 2–48. [Dedov II, Shestakova MV, Suntsov YI, et al. Federal targeted programme 'Prevention and Management of Socially Significant Diseases (2007–2012)': results of the 'Diabetes mellitus' sub-programme. *Diabetes mellitus*. 2013;(25):2–48. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-3879>
5. Дедов И.И., Сунцов Ю.И., Болотская Л.Л., и др. Скрининг осложнений сахарного диабета как метод оценки лечебно-профилактической помощи больным // *Сахарный диабет*. — 2006. — №4. — С. 38–42. [Dedov II, Suntsov YI, Bolotskaya LL, et al. Skrining oslozheniy sakharnogo diabetakak metod otsenki lechebno-profilakticheskoy pomoshchi bol'nym. *Diabetes mellitus*. 2006;(4):38–42. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6188>



6. Викулова О.К. «Диамобиль» — масштабный профилактический проект // *Медицина: целевые проекты*. — 2019. — №33. — С. 47–48. [Vikulova OK. «Diamobil» — masshtabnyi profilakticheskiy projekt. *Meditsina: tselevye proekty*. 2019;(33):47–48. (In Russ.)]
7. ACCORD study Group; Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2545–2559. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802743>
8. The ADVANCE collaborative Group; Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560–2572. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802987>
9. 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). UK prospective diabetes study (UKPDS) group. *Lancet*. 1998;352(9131):837–853. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07019-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07019-6)
10. National Diabetes Audit, 2015–2016: Report 1, Care Processes and Treatment Targets [cited 2017 January 31]. Available from: <https://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20180328131154/http://digital.nhs.uk/media/30447/National-Diabetes-Audit-2015-2016-Report-1-Care-Processes-and-Treatment-Targets-/Any/nati-diab-rep1-audi-2015-16>
11. Kazemian P, Shebl FM, McCann N, et al. Evaluation of the Cascade of Diabetes Care in the United States, 2005–2016. *JAMA Internal Medicine*. 2019. doi: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.2396>
12. Мисникова И.В., Древалъ А.В., Ковалева Ю.А. Гликированный гемоглобин — основной параметр в контроле сахарного диабета // *Сахарный диабет*. — 2008. — №4. — С. 38–40. [Misnikova IV, Dreval' AV, Kovaleva YA. Glikirovanny gemoglobin – osnovnoy parametrv kontrole sakharnogo diabeta. *Diabetes mellitus*. 2008;(4):38–40. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5588>
13. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития // *Сахарный диабет*. — 2015. — Т. 18. — №3. — С. 5–22. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. National register of diabetes mellitus in Russian Federation: status on 2014. *Diabetes mellitus*. 2015;18(3):5–22. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM201535-22>
14. Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., и др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? // *Терапевтический архив*. — 2019. — Т. 91. — №10. — С. 4–13. [Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Diabetes epidemiology in Russia: what has changed over the decade? 2019;91(10):4–13. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.10.000364>
15. Ильин А.В., Арбузова М.И., Князева А.П. Гликированный гемоглобин как ключевой параметр при мониторинге больных сахарным диабетом. Оптимальная организация исследований // *Сахарный диабет*. — 2008. — №2. — С. 60–64. [Il'in AV, Arbuzova MI, Knyazeva AP. Glikirovanny gemoglobin kak klyuchevoy parametrv pri monitoringe bol'nykh sakharnym diabetom. Optimal'naya organizatsiya issledovaniy. *Diabetes mellitus*. 2008(2):60–64. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5762>

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

**\*Викулова Ольга Константиновна**, к.м.н., доцент [Olga K. Vikulova, MD, PhD, associate professor]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; eLibrary SPIN: 9790-2665; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0571-8882>; e-mail: [gos.registr@endocrincentr.ru](mailto:gos.registr@endocrincentr.ru)

**Железнякова Анна Викторовна**, к.м.н., с.н.с. [Anna V. Zheleznyakova, MD, PhD, senior research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9524-0124>; Scopus ID: 55939275900, eLibrary SPIN: 8102-1779; ResearcherID: J-3455-2017; e-mail: [azhelez@gmail.com](mailto:azhelez@gmail.com)

**Исаков Михаил Андреевич**, к.б.н. [Mikhail A. Isakov, PhD in Biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9760-1117>; eLibrary SPIN: 5870-8933; e-mail: [m.isakov@aston-health.com](mailto:m.isakov@aston-health.com)

**Серков Алексей Андреевич**, вед. инженер [Alexey A. Serkov], ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3398-5603>; eLibrary SPIN: e-mail: [enc.rd2008@gmail.com](mailto:enc.rd2008@gmail.com)

**Шестакова Марина Владимировна**, д.м.н., профессор, 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](mailto:nephro@endocrincentr.ru)

**Дедов Иван Иванович**, д.м.н., профессор, 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](mailto:dedov@endocrincentr.ru)

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Серков А.А., Шестакова М.В., Дедов И.И. Динамический анализ состояния углеводного обмена в субъектах Российской Федерации по данным мобильного медицинского центра (Диамодуль) и регистра сахарного диабета Российской Федерации // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №2. — С. 104–112. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12327>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA, Serkov AA, Shestakova MV, Dedov II. Dynamic analysis of glycaemic control parameters in the regions of Russia according to the data of the mobile medical centre (Diamodul) and Federal Diabetes Register. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(2):104–112. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12327>

## ДИНАМИКА ОСНОВНЫХ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, ПРОЖИВАЮЩИХ В МОСКВЕ (2013–2018)

© М.Б. Анциферов<sup>1</sup>, Н.А. Демидов<sup>2</sup>, М.Ф. Калашникова<sup>3\*</sup>, О.В. Духарева<sup>1</sup>, О.К. Викулова<sup>4</sup>, М.В. Шестакова<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва

<sup>2</sup>Городская больница Департамента здравоохранения города Москвы, Москва

<sup>3</sup>Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва

<sup>4</sup>Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

**ОБОСНОВАНИЕ.** Федеральный регистр больных сахарным диабетом (ФРСД) играет важную роль в процессе динамического анализа эпидемиологических параметров, оценивающих само заболевание и его осложнения, а также способствует анализу качества оказания пациентам специализированной медицинской помощи. Для решения современных научно-практических задач важно проводить анализ данных не только среди всего населения России, но и в крупных административно-территориальных субъектах страны.

**ЦЕЛЬ.** Изучение динамики основных эпидемиологических показателей среди больных сахарным диабетом (СД) 1 типа (СД1) и СД 2 типа (СД2), проживающих в Москве, за период с 2013 по 2018 гг. по данным ФРСД.

**МЕТОДЫ.** Проведен анализ информационной базы данных ФРСД по Москве, в которой на 01.01.2019 г. было зарегистрировано 345,1 тыс. больных СД.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** За период с 2013 по 2018 гг. общее число пациентов с СД увеличилось на 9,8% (с 314,4 тыс. до 345,1 тыс. чел.). На долю СД2 приходится 94% от общего количества больных. Распространенность СД1 на 100 тыс. населения выросла по данным ФРСД на 6,9% (с 152,2 в 2013 г. до 162,7 в 2018 г.); СД2 – на 9,6% (с 2864,7 в 2013 г. до 3139,4 в 2018 г.). Заболеваемость СД1 на 100 тыс. населения снизилась на 6,4% (с 4,7 в 2013 г. до 4,4 в 2018 г.); СД2 – выросла на 4,3% (с 198,1 в 2002 г. до 206,6 в 2018 г.). Заболеваемость СД2 на протяжении всего изучаемого периода была выше среди женщин, тогда как при СД1 отмечена противоположная тенденция. Смертность при СД1 в 2018 г. составила 1,6 чел. на 100 тыс. взрослого населения (в 2017 г. 1,7 чел.); при СД2 смертность составила 56,6 чел. на 100 тыс. взрослого населения (в 2017 г. 65,6 чел.). Среди непосредственных причин смерти больных СД1 и СД2 в 2018 г. первое место занимают сердечно-сосудистые заболевания (57,5% и 67,9% соответственно), второе – онкологические заболевания (9,9% и 12,2%).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Результаты проведенного эпидемиологического анализа продемонстрировали, что с 2013 г. в Москве отмечен рост распространенности СД на фоне стабильных показателей заболеваемости (кроме организационного периода перехода на онлайн-систему ввода данных). Ведущими причинами смерти больных СД являются сердечно-сосудистые и онкологические заболевания.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сахарный диабет; эпидемиология; распространенность; заболеваемость; смертность; Федеральный регистр больных сахарным диабетом

## THE DYNAMICS OF THE MAIN EPIDEMIOLOGICAL INDICATORS AMONG LIVING IN MOSCOW PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS (2013–2018)

© Mikhail B. Antsiferov<sup>1</sup>, Nikolay A. Demidov<sup>2</sup>, Marina F. Kalashnikova<sup>3\*</sup>, Olga V. Duhareva<sup>1</sup>, Olga K. Vikulova<sup>4</sup>, Marina V. Shestakova<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Moscow Health Care Department, Endocrinology Dispanserium, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Moskovskiy City Hospital of Moscow Health Department, Moscow, Russia

<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

<sup>4</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

**BACKGROUND:** State Register of Diabetes Mellitus (SRDM) plays an important role in the dynamic analysis of the epidemiological parameters that evaluate the disease itself and its complications, and also helps to analyze the quality of specialized medical care for patients. To solve modern scientific and practical problems, it is important to analyze data not only among the entire population of Russia, but also in large administrative-territorial subjects of the country.

**AIMS:** To Study the dynamics of the main epidemiological indicators (values) among patients with type 1 diabetes mellitus (DM1) and type 2 diabetes mellitus (DM2) living in Moscow for the period from 2013 to 2018 according to the State Register of Diabetes Mellitus (SRDM).

**MATERIALS AND METHODS:** The analysis of Moscow region of the SRDM database was conducted. According to it there were registered 345.1 thousand patients with diabetes by 01.01.2019.

**RESULTS:** During the period from 2013 to 2018 the total number of patients with DM increased up 9.8% (from 314.4 thousand to 345.1 thousand people). DM2 accounts for 94% of the total number of patients.

According to SRDM the prevalence of DM1 on 100 thousand population has grown up 6.9% (from 152.2 in 2013 to 162.7 in 2018); DM2 – by 9.6% (from 2864.7 in 2013 to 3139.4 in 2018). The incidence of DM1 per 100 thousand people decreased down to 6.4% (from 4.7 in 2013 to 4.4% in 2018); DM2 – grew up 4.3% (from 198.1 in 2002, to 206.6 in 2018).

Throughout the study period the incidence of DM2 was higher among women, while the opposite trend was observed among women with DM1. The mortality among people with DM1 in 2018 was 1.6 per 100 thousand among adult population (in 2017 it was 1.7); among patients with DM2 the mortality was 56.6 people per 100 thousand among adult population (in 2017 it was 65.6).

The first place among the direct causes of death among patients with DM1 and DM2 in 2018 was occupied by cardiovascular diseases (57.5% and 67.9%, respectively), the second place – oncological diseases (9.9% and 12.2%).

**CONCLUSIONS:** The results of the epidemiological analysis showed that since 2013 in Moscow there has been an increase in the prevalence of diabetes, against the background of stable indicators of incidence (except for the organizational period of adapting to the new online data entry system of SRDM). The leading causes of death of patients with diabetes are cardiovascular and oncological diseases.

**KEYWORDS:** *diabetes mellitus; epidemiology; prevalence; incidence; mortality; State Register of Diabetes Mellitus*

Научно обоснованное планирование развития диабетологической службы в Российской Федерации (РФ) стало возможным благодаря созданию Федерального (ранее Государственного) регистра заболевания – электронной автоматизированной информационно-аналитической системы регистрации и мониторинга основных эпидемиологических характеристик и состояния здоровья пациентов с сахарным диабетом (СД) [1, 2].

Медицинские регистры во всем мире играют важную роль при проведении анализа клинической эффективности проводимых лечебных мероприятий [3]. С их помощью рассчитываются прогнозы клинических исходов заболевания и совершенствуются механизмы организации специализированной помощи [4, 5]. Кроме того, оценивается приверженность врачей выполнению разработанных стандартов ведения больных и Национальных клинических рекомендаций [6, 7], а также разрабатываются экономически обоснованные мероприятия по профилактике развития СД и его осложнений [8]. В недавно опубликованном систематическом обзоре, посвященном анализу влияния клинических регистров заболеваний на качество оказания медицинской помощи и клинические исходы, авторы утверждают, что современные усовершенствованные регистры могут напрямую влиять на процесс организации специализированной медицинской помощи [9], обеспечивая «обратную связь» с практическими врачами путем составления статистических аналитических отчетов, выявляя пациентов с высоким риском развития осложнений СД для более тщательного мониторинга, создавая автоматические телефонные напоминания пациентам о дате следующего визита в клинику [10, 11].

Решение о создании информационной эпидемиологической службы в нашей стране было принято Минздравом РФ в 1993 г. [12]. «К 2002 г. масштабная работа по организации регистра больных СД была завершена, и с этого времени и на протяжении всех последующих лет в РФ успешно функционирует единая автоматизи-

рованная информационно-аналитическая система мониторинга эпидемиологической ситуации в отношении распространенности СД, его осложнений, состояния здоровья больных, качества лечебно-профилактической помощи, а также прогнозирования медицинских, социальных и экономических аспектов» [13]. Методологическим и организационным референс-центром Федерального регистра сахарного диабета (ФРСД) в РФ является ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии МЗ РФ» (ранее Эндокринологический научный центр) [14].

В 2014 г. состоялся перевод ФРСД на online-программное обеспечение, не требующее передачи данных локальных регистров на электронных носителях. В настоящее время имеется возможность проведения динамического мониторинга основных эпидемиологических и фармакоэпидемиологических показателей на любом территориальном уровне – от отдельного медицинского учреждения до города, области, территориального центра и РФ в целом [15].

Согласно данным опубликованного клинико-эпидемиологического отчета, общая численность пациентов с СД в РФ на 31.12.2017 г. составила 4 498 955 (3,06% населения РФ), из них: СД 1 типа (СД 1) – 5,7% (256,1 тыс.), СД 2 типа (СД 2) – 92,1% (4,15 млн), другие типы СД – 1,9% (83,8 тыс.), тип СД не указан – 0,3% (13,5 тыс.) [16].

Важной задачей ФРСД является оценка основных эпидемиологических показателей как в целом в РФ, так и в отдельных территориальных субъектах страны, к которым относится Москва.

## ЦЕЛЬ

Изучить динамику основных эпидемиологических показателей (распространенности, заболеваемости, смертности, структуры причин смерти, продолжительности жизни) и выявить основные тенденции изменения показателей среди больных СД1 и СД2, проживающих в Москве, по данным ФРСД за период с 2013 по 2018 гг.



## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Ретроспективное исследование динамики основных эпидемиологических показателей среди больных СД1 и СД2 проведено на основании анализа информационной базы данных ФРСД среди всех пациентов (сплошная выборка), проживающих в Москве и состоящих на учете в лечебно-профилактических учреждениях за период с 2013 по 2018 гг.

Источником анализируемой информации являлась электронная база данных ФРСД, экспорт данных осуществлялся с помощью соответствующих запросов с временной поправкой.

В исследуемой когорте определяли следующие эпидемиологические показатели: общее число пациентов (абсолютная заболеваемость), заболеваемость, смертность, структуру непосредственных причин смерти, возраст дебюта СД в зависимости от пола, среднюю продолжительность жизни и среднюю длительность заболевания (число лет, прошедших с года, когда пациент был поставлен на учет, до 01.01.2019 г.).

При проведении анализа данных в соответствии с требованием Федерального закона от 27.07.2006 «О персональных данных» от 27.07.2006 г. вся информация о пациентах была деперсонифицирована [17].

Распространенность СД рассчитывалась как отношение числа зарегистрированных случаев заболевания (ранее существовавших и возникших в текущем году) к средней численности населения, проживающего в Москве по данным Мосгорстата, умноженное на 100 000 [18].

Заболеваемость СД рассчитывалась как отношение числа пациентов, впервые зарегистрированных за изучаемый календарный год, к средней численности населения, проживающего в Москве, умноженное на 100 000. Показатели заболеваемости стратифицированы по воз-

расту и полу методом прямой стандартизации. Результаты эпидемиологических расчетов представлены в абсолютных значениях.

Смертность оценивалась по числу снятых с учета пациентов как доля лиц, умерших в календарном году от общего числа населения Москвы, умноженная на 100 000.

При изучении эпидемиологических особенностей СД2 среди исследуемой выборки городского населения были использованы методы клинической, аналитической и статистической эпидемиологии с элементами описательного эпидемиологического исследования, использованием специальных статистических методов обработки информации: группировкой данных, измерением заболеваемости, распространенности и их графическим отображением.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Общее число пациентов с сахарным диабетом в Москве

Общее число пациентов с СД, проживающих в Москве, за последние 6 лет выросло на 9,8% (с 314,4 тыс. до 345,1 тыс. чел.). На 01.01.2019 г. по данным ФРСД в Москве зарегистрированы и находились под наблюдением 20,0 тыс. чел. с СД1 и 325,1 тыс. чел. с СД2 (рис. 1, 2).

При этом общее число пациентов с СД1 увеличилось на 7,3% (см. рис. 1), а с СД2 – на 10,3% (см. рис. 2).

При анализе данных обращает на себя внимание снижение в 2016 г. по сравнению с 2015 г. общего числа больных как СД1, так и СД2 (см. рис. 1, 2), что связано с проведением в данный период времени активной работы по выявлению и снятию с учета пациентов, которые по различным причинам уже не наблюдались в лечебно-профилактическом учреждении (ЛПУ) (смена ЛПУ, смена места жительства, смерть и т. п.), а также по удалению из ФРСД дублированных карт пациентов.

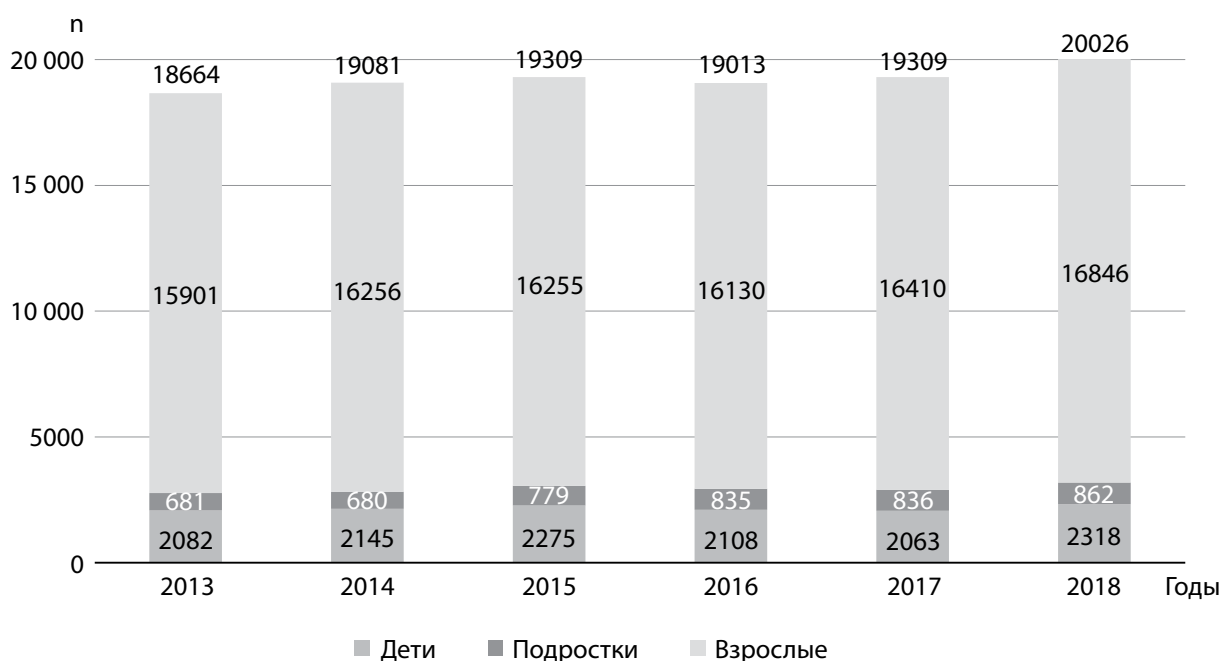


Рис. 1. Динамика общего числа пациентов с сахарным диабетом 1 типа с учетом возраста с 2013 по 2018 гг.

**Распространенность сахарного диабета 1 типа в Москве**

Среди пациентов с СД1 на протяжении всего анализируемого периода около 11,6% составляли дети, 4,3% – подростки и 84,1% – лица старше 18 лет (см. рис. 2). Отмечена тенденция постепенного роста числа больных СД1 независимо от возрастной категории.

На рис. 3. представлены показатели динамики общего числа пациентов с СД1 в Москве в течение последних 6 лет с учетом пола. Отмечался рост распространенности СД1 среди мужчин и женщин с максимальным значением показателя (без учета пола) в 2018 г. – 162,7 чел. на 100 тыс. чел. В течение всего периода наблюдения распространенность СД1 среди мужчин превышала таковую среди женщин (196,3 на 100 тыс. населения среди мужчин и 134,9 на 100 тыс. населения среди женщин в 2018 г.).

Среди взрослых пациентов с СД1, по данным за 2018 г., пик абсолютной заболеваемости отмечался в возрастной группе 30–39 лет (рис. 4).

В 2013 г. наибольшее число пациентов с СД1 относилось к возрастной группе 18–29 лет, тогда как в 2018 г.

пик распространенности СД1 сместился в возрастную группу 30–39 лет. Отмечалась тенденция к росту общего числа пациентов с СД1 в более старших возрастных группах (60–69, 70–79, 80 лет и старше) (рис. 5).

**Распространенность сахарного диабета 2 типа в Москве**

Анализ динамики показателя распространенности СД2 представлен на рис. 2. Общее число больных СД2 в регистре с 2013 по 2018 г. увеличилось на 10,3% (с 297,4 тыс. до 325,1 тыс. чел.). Число женщин с СД2 значительно превышало число мужчин в течение всего периода наблюдения. В то же время отмечена тенденция к увеличению доли мужчин, страдающих СД2, с 31,6% до 33,0% за период 2013–2018 гг.

Динамика распространенности СД2 на 100 тыс. населения в течение анализируемого периода в зависимости от пола представлена на рис. 6.

Распространенность СД2 среди женщин значительно превышала таковую среди мужчин (2315,2 на 100 тыс. среди мужчин и 3819,0 – среди женщин в 2018 г.) (см. рис. 6).

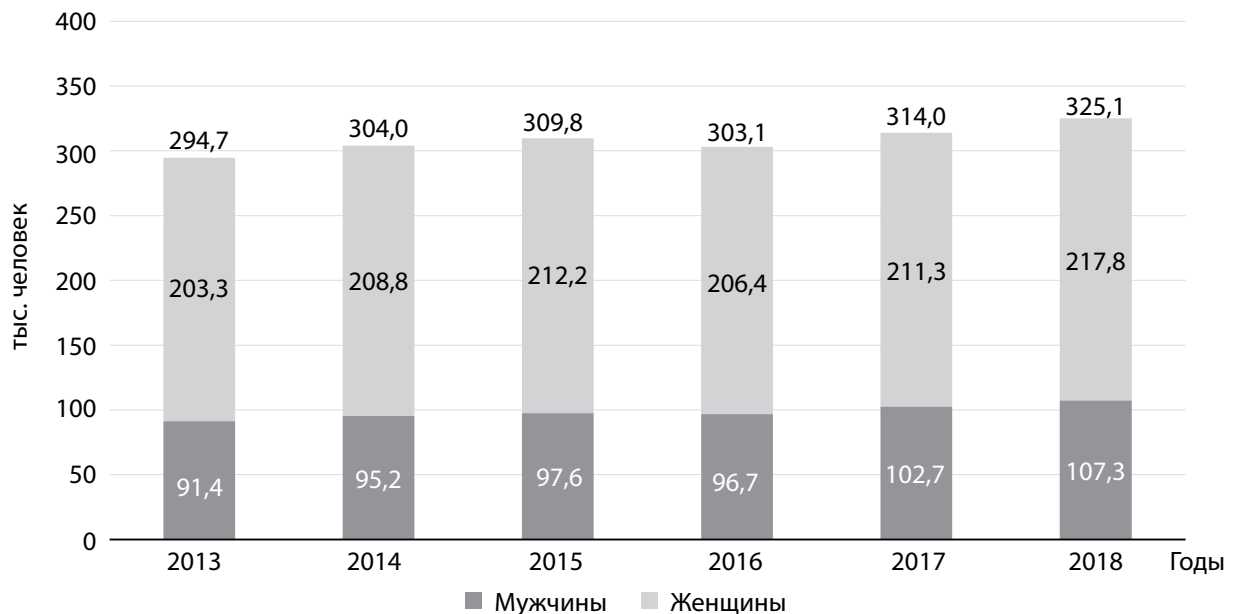


Рис. 2. Динамика общего числа пациентов с сахарным диабетом 2 типа с учетом пола с 2013 по 2018 гг.

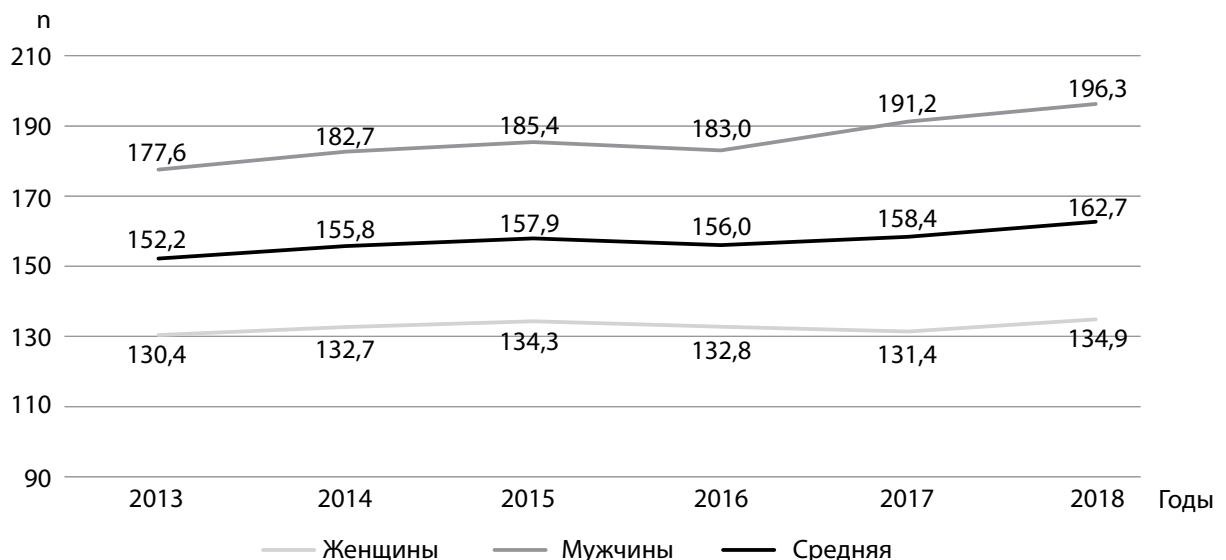


Рис. 3. Динамика распространенности сахарного диабета 1 типа на 100 тыс. населения Москвы с учетом пола с 2013 по 2018 гг.

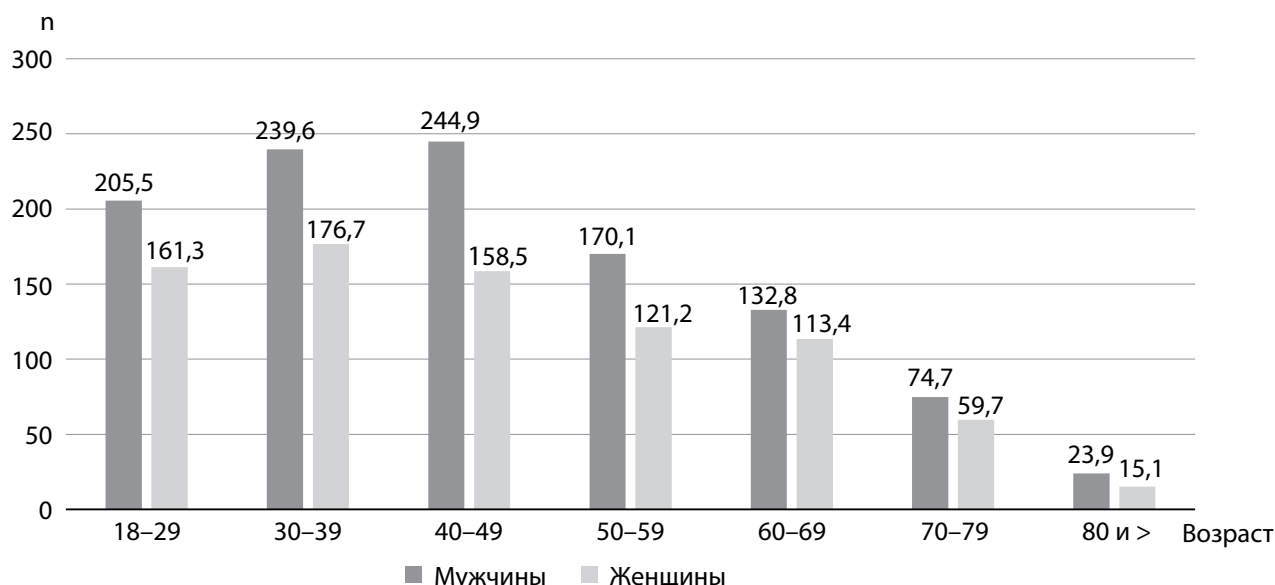


Рис. 4. Распространенность сахарного диабета 1 типа на 100 тыс. населения Москвы с учетом пола и возраста (2018 г.).

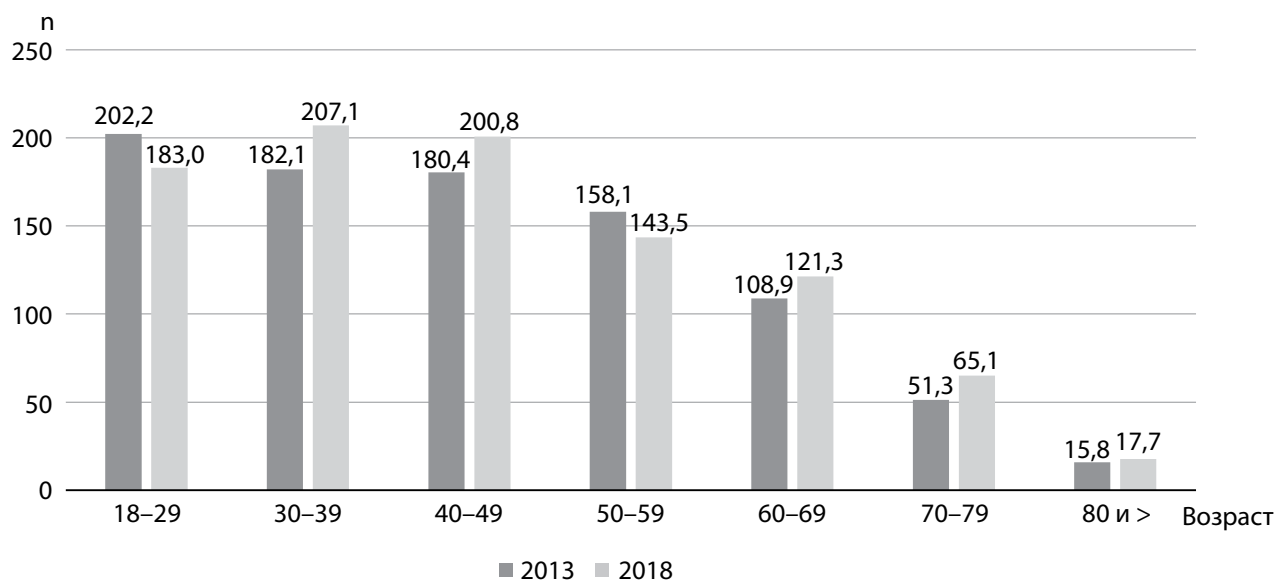


Рис. 5. Динамика распространенности сахарного диабета 1 типа, распределение по возрасту среди взрослых пациентов на 100 тыс. населения Москвы (сравнение показателей 2013 и 2018 гг.).

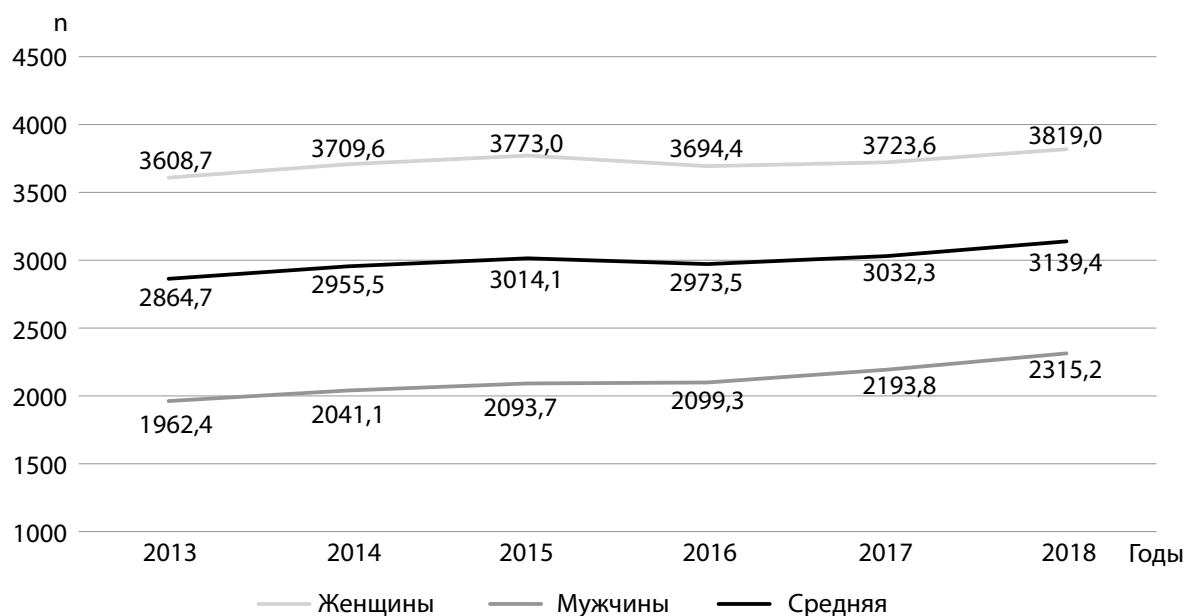


Рис. 6. Динамика распространенности сахарного диабета 2 типа с 2013 по 2018 гг., распределение по полу (на 100 тыс. населения Москвы).



Показатель распространенности СД2 в различных возрастных группах за последние 6 лет демонстрирует тенденцию закономерного роста общего числа пациентов с увеличением возраста (см. рис. 7).

Так, минимальная распространенность зарегистрирована в возрастной группе 18–29 лет (20,7 в 2018 г.), максимальная – в возрастной группе старше 80 лет (12 316,2 в 2018 г., что на 29,6% выше, чем в 2013 г.). За последние 6 лет отмечаются выраженная тенденция роста распространенности СД2 в старших возрастных группах (60–69, 70–79, 80 лет и старше) и сдвиг максимальной распространенности СД2 с возрастной категории 70–79 лет на категорию 80 лет и старше (см. рис. 7), что может быть

ассоциировано с ростом продолжительности жизни пациентов с СД2.

Гендерные различия распространенности СД2 проявлялись во всех возрастных группах, кроме возрастной группы 50–59 лет, когда распространенность среди мужчин и женщин была абсолютно сопоставима. В более молодом возрасте (возрастные группы 18–29, 30–39, 40–49 лет) наблюдалась более высокая распространенность заболевания среди мужчин. Начиная с возрастной группы 60–69 лет отмечался выраженный рост распространенности среди женщин, и в возрастных группах 70–79 и 80 лет и старше распространенность СД2 среди женщин превышала таковую у мужчин на 50 и 44% соответственно (рис. 8).

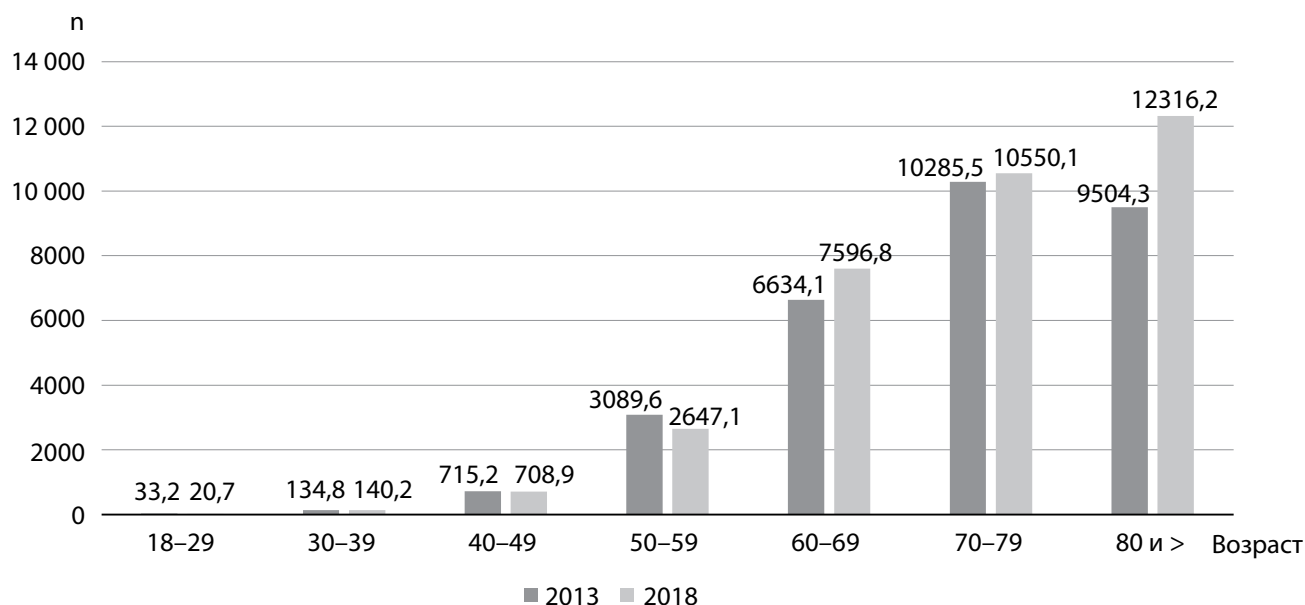


Рис. 7. Динамика распространенности сахарного диабета 2 типа среди взрослых пациентов, распределение по возрасту (на 100 тыс. населения Москвы).

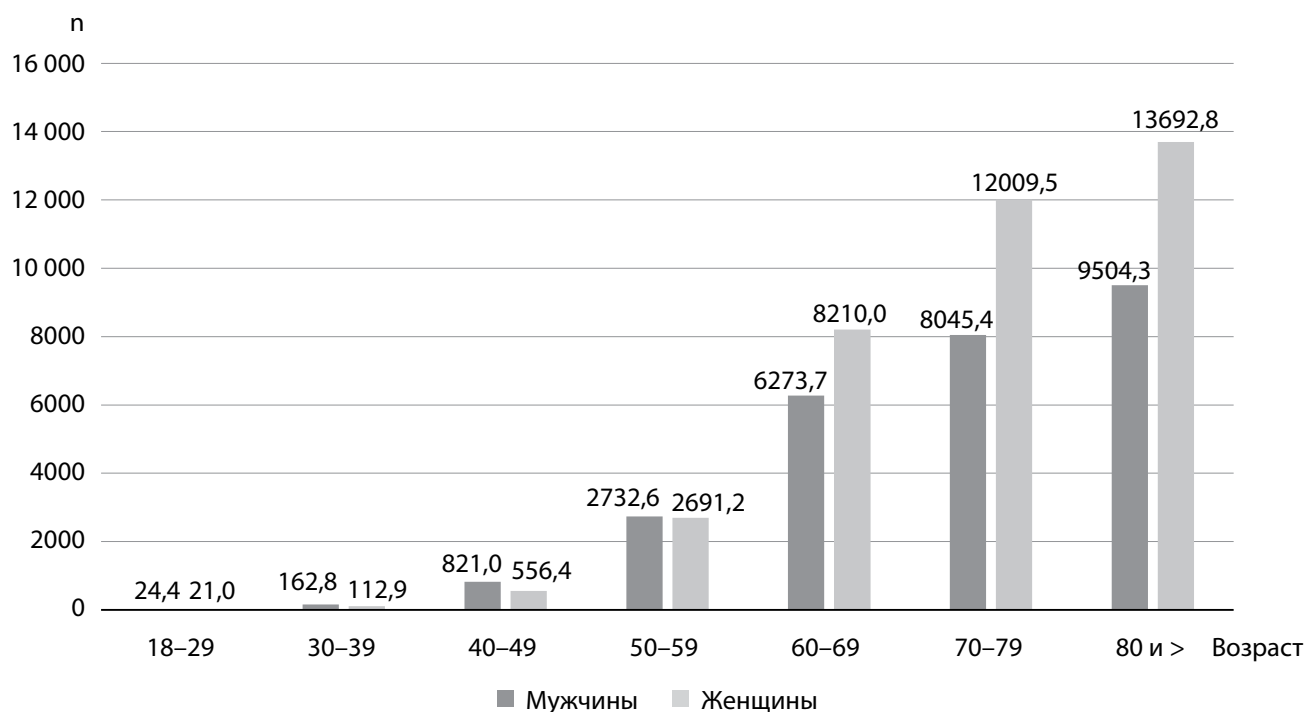


Рис. 8. Распространенность сахарного диабета 2 типа в Москве в 2018 г., распределение по полу и возрасту (на 100 тыс. населения).

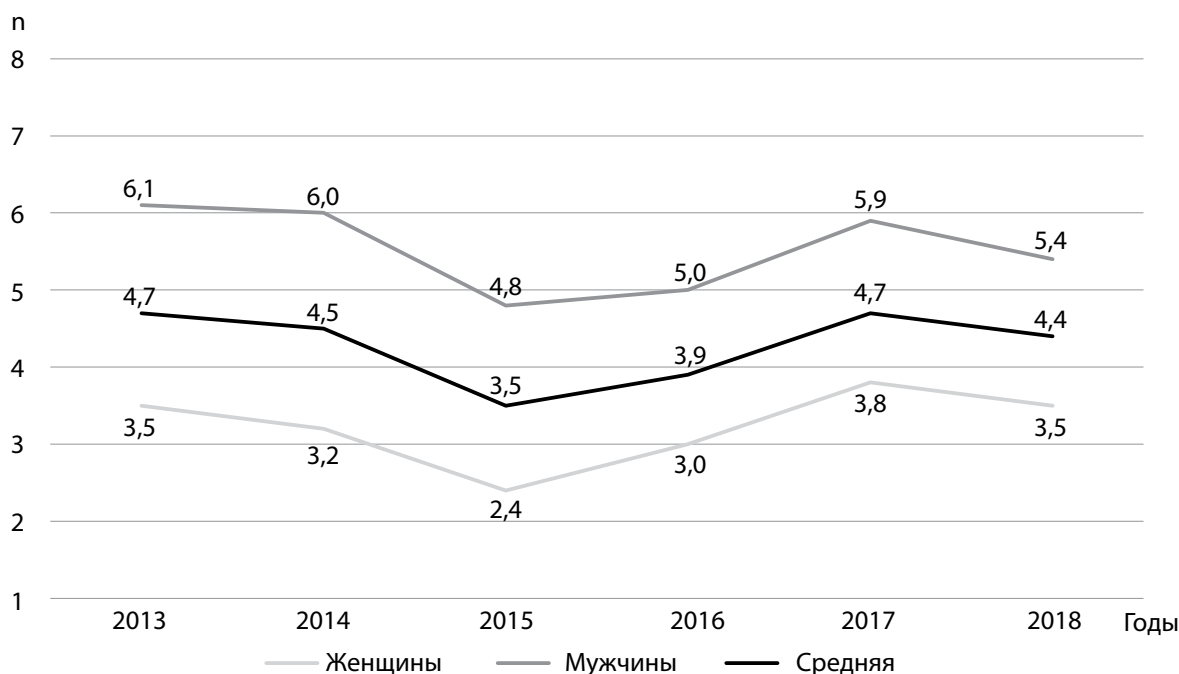


Рис. 9. Динамика заболеваемости сахарным диабетом 1 типа среди взрослого населения Москвы с 2013 по 2018 гг., распределение по полу (на 100 тыс. населения).

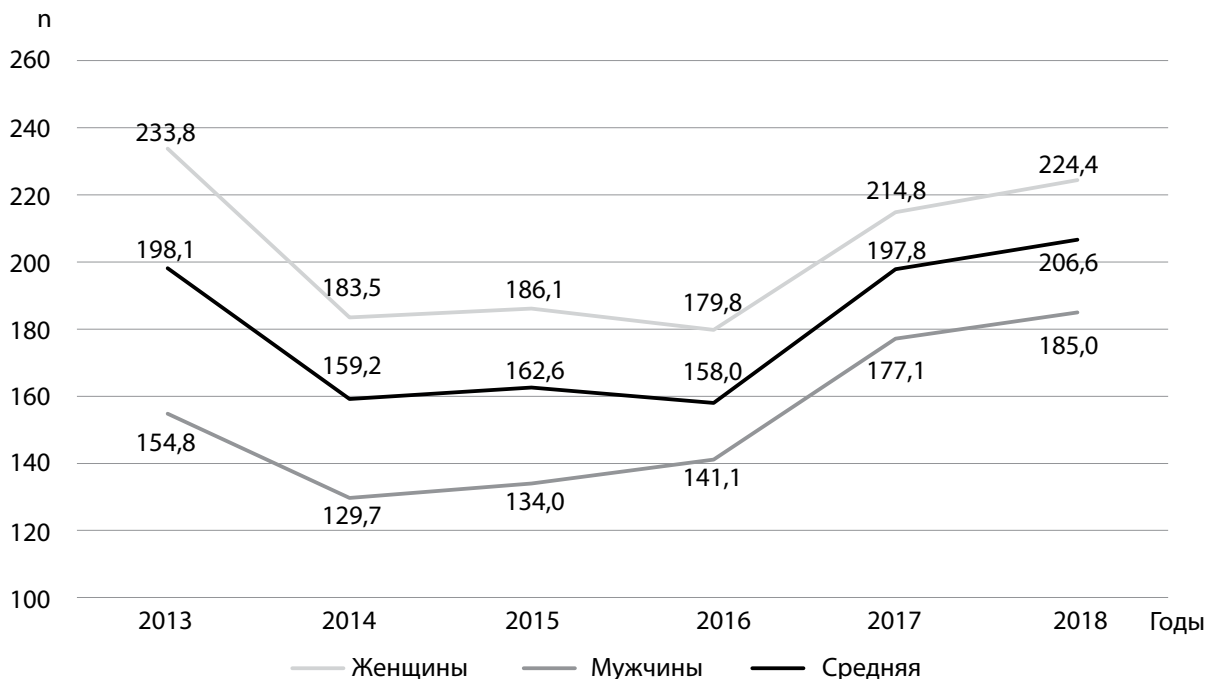


Рис. 10. Динамика заболеваемости сахарным диабетом 2 типа среди взрослого населения Москвы с 2013 по 2018 гг., распределение по полу (на 100 тыс. населения).

#### Анализ заболеваемости сахарным диабетом 1 типа в Москве

За 6 лет наблюдения, по данным ФРСД, показатель заболеваемости СД1 среди взрослых изменился незначительно (4,7 случаев на 100 тыс. населения в 2013 г. и 4,4 случаев на 100 тыс. населения в 2018 г.) (рис. 9).

При этом наблюдался период снижения заболеваемости СД1 с 2013 по 2015 гг., вероятно, связанный с переходом на новую версию ФРСД, что потребовало дополнительного обучения врачей, обновления оборудования и организации подключения к сети Интернет во всех ЛПУ г. Москвы. После завершения перехода на новую систему работы (2015 г.) показатели заболеваемости продемонстрировали тенденцию роста (рис. 9).

На протяжении всего периода наблюдения заболеваемость СД1 была гораздо выше среди мужчин (см. рис. 9).

#### Анализ заболеваемости сахарным диабетом 2 типа в г. Москве

На рис. 10 представлены данные о заболеваемости СД2 среди взрослого населения Москвы с распределением по полу. На протяжении всего периода наблюдения отмечалось преобладание заболеваемости СД2 среди женщин.

Показатели заболеваемости с 2013 по 2014 гг. демонстрировали снижение регистрации новых случаев заболевания, что, скорее всего, объясняется организационными сложностями процесса перехода на онлайн-версию ФРСД, так как, после окончания перехода, отмечена тенденция к росту показателей заболеваемости (см. рис. 10).

### Показатели смертности, средний возраст смерти, длительность заболевания до момента смерти среди пациентов с СД

В 2018 г. было зарегистрировано 6006 умерших пациентов с СД, что на 11,7% меньше, чем в 2017 г. (6800 чел.), из них 166 чел. страдали СД1 (2,8%) и 5828 чел. (97,0%) – СД2, 8 чел. (0,1%) – другими типами СД, 6 чел. (0,1%) имели нарушенную толерантность к глюкозе.

Смертность при СД1 в Москве в 2018 г. составила 1,6 чел. на 100 тыс. населения, что было на 5,9% меньше, чем в 2017 г. (1,7 чел. на 100 тыс. населения). Для сравнения, согласно опубликованным данным, показатель смертности при СД1 в 2017 г. в РФ составил 2,3 чел. на 100 тыс. населения [19].

По данным за 2018 г., смертность больных СД2 в Москве составила 56,6 чел. на 100 тыс. населения, что оказалось на 13,8% меньше, чем в 2017 г. (65,6 чел. на 100 тыс.). Смертность пациентов с СД2 в РФ в 2017 г. составила 68,4 на 100 тыс. населения [19].

Средний возраст смерти пациентов с СД1 в 2018 г. в Москве составил 54,7 года (среди мужчин 54,3 года, среди женщин – 55,4 года), что на 4,0% больше, чем в 2017 г. (в среднем – 52,6 года, среди мужчин – 51,7 года, среди женщин – 54,5 года). При сравнении с усредненным показателем смертности в РФ в 2017 г. возраст смерти среди женщин составил 57,2 года, среди мужчин – 50,2 года [19].

Среди пациентов с СД2 в Москве возраст смерти в 2018 г. составил 77,4 года (среди мужчин 72,8 года, среди женщин 79,8 года), что на 0,7% выше, чем в 2017 г. (средний возраст смерти в 2017 г. составил 76,9 года, среди мужчин –

72,4 года, среди женщин – 79,2 года). По данным ФРСД по РФ, возраст смерти больных СД2 в 2017 г. составил среди мужчин – 71,6 года, среди женщин – 78,4 года [19].

Средняя длительность заболевания от момента постановки на учет до момента смерти у пациентов с СД1 в Москве в 2018 г. составила 21,0 год (в 2017 г. – 20,3 года, в среднем по РФ в 2017 г. – 17,6 года), у пациентов с СД2 в Москве в 2018 г. – 12,6 года (в 2017 г. – 12,5 года, в среднем по РФ в 2017 г. – 11,2 года) [19].

Таким образом, в 2018 г. в Москве отмечено снижение показателя смертности пациентов с СД1 и СД2 по сравнению с 2017 г., тогда как возраст наступления смерти и длительность заболевания до момента смерти возрастали.

### Структура непосредственных причин смерти среди пациентов с СД

Причина смерти пациентов с СД1 в 2018 г. была установлена в 85,5% случаев. Анализ структуры причин смерти среди пациентов с СД1 продемонстрировал, что на долю сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в 2018 г. пришлось большинство зарегистрированных случаев летальных исходов: острые сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – 24,8%, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – 20,6%, инфаркт миокарда (ИМ) – 4,3%, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) – 7,8%. Второе место среди всех причин смерти занимают онкологические заболевания – 7,8%. На долю хронической почечной недостаточности (ХПН) приходится 8,5% (рис. 11).

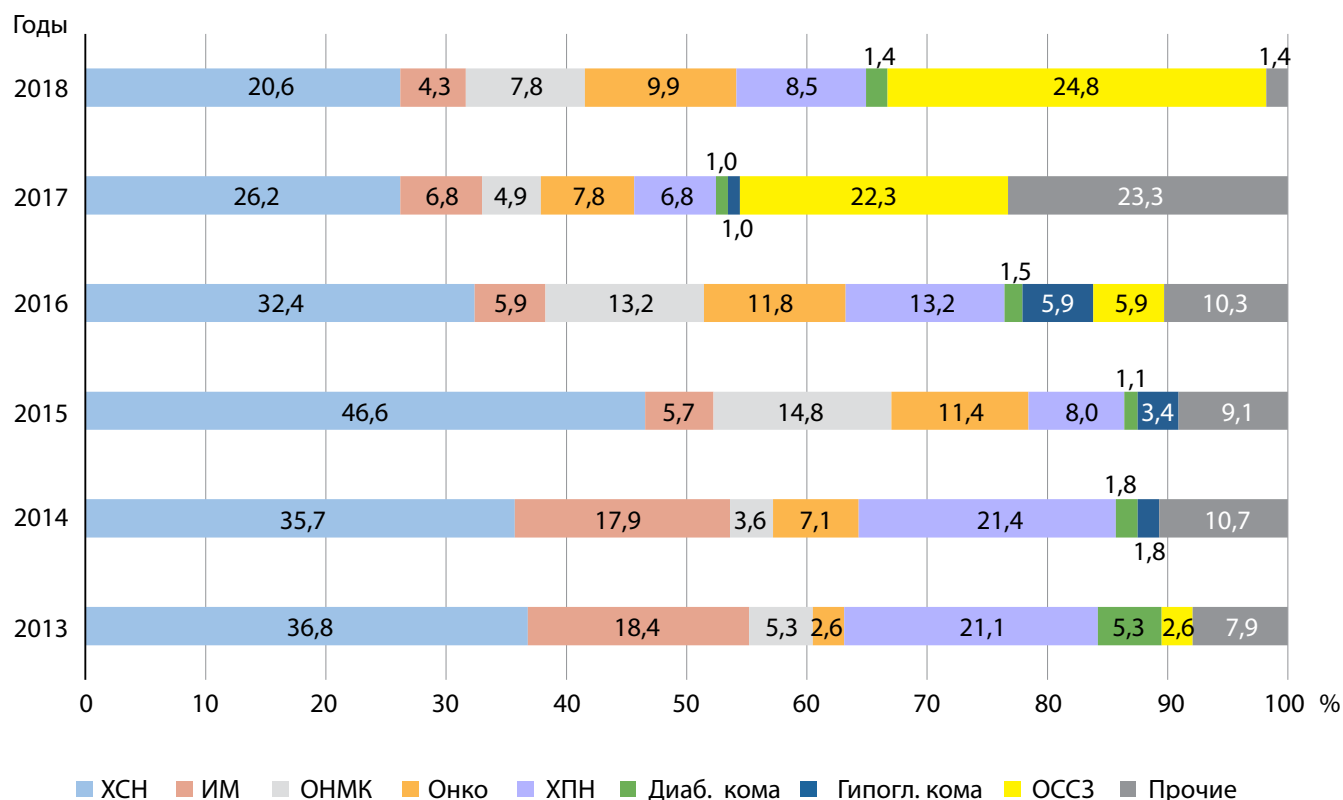


Рис. 11. Динамика и структура основных причин смерти пациентов с сахарным диабетом 1 типа в Москве с 2013 по 2018 гг.

Примечания: ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ИМ – инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; Онко – онкологические заболевания; ХПН – хроническая почечная недостаточность; Диаб. кома – диабетическая кетоацидотическая кома; Гипогл. кома – гипогликемическая кома; ОССЗ – острые сердечно-сосудистые заболевания; прочие – прочие заболевания.





Рис. 12. Структура причин смерти пациентов с сахарным диабетом 1 типа в Москве в 2018 г. в долевом соотношении (в %): ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

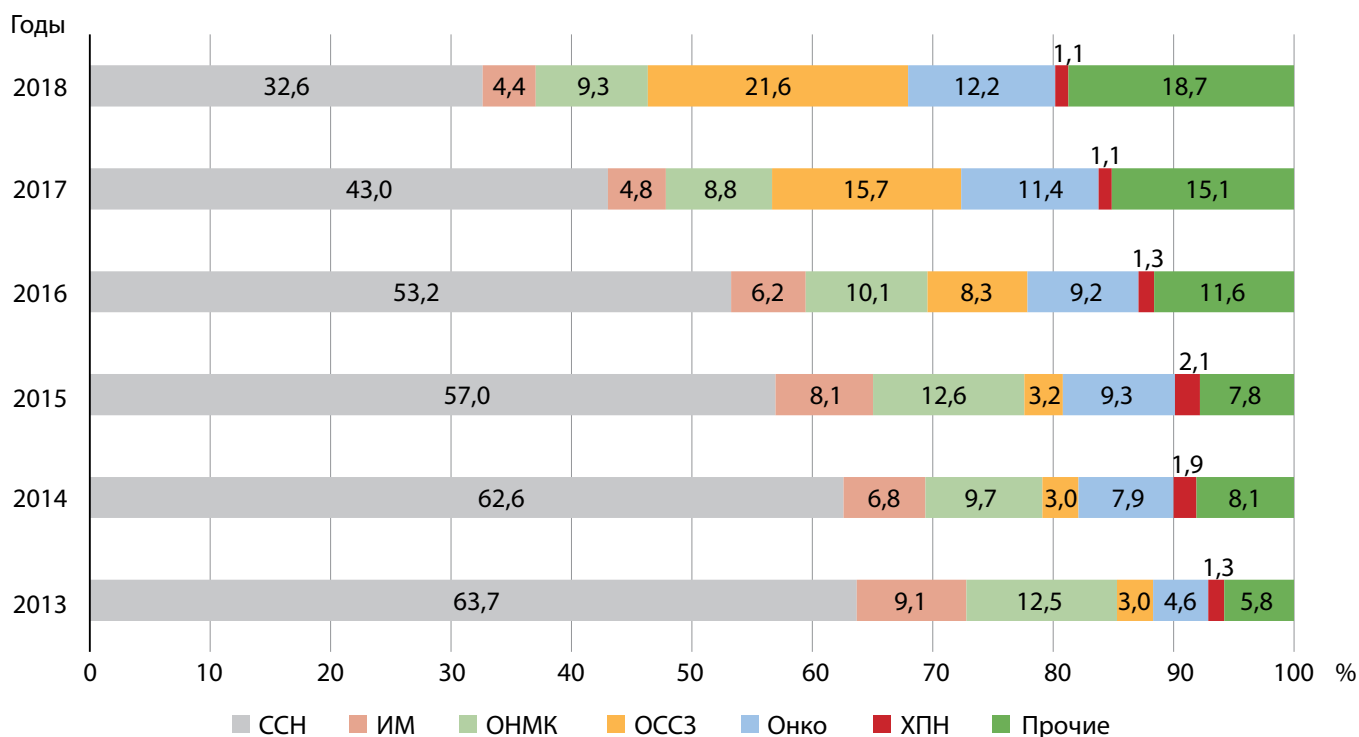


Рис. 13. Структура наиболее частых причин смерти пациентов с сахарным диабетом 2 типа в Москве по данным Федерального регистра сахарного диабета с 2013 по 2018 гг.: ССН – сердечно-сосудистая недостаточность; ИМ – инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; Онко – онкологические заболевания; ХПН – хроническая почечная недостаточность; ОССЗ – острые сердечно-сосудистые заболевания; прочие – прочие заболевания.

Следует отметить, что за последние 6 лет структура причин смерти пациентов с СД1 в долевом отношении значительно изменилась. Обращает на себя внимание тенденция роста доли онкологических заболеваний и острых ССЗ на фоне снижения доли ХПН, а также снижение числа случаев гипогликемической и гипергликемической комы как основной причины смерти пациентов с СД1. Также значительно возросла доля иных причин смерти, обозначенных на рис. 11 как «Прочие».

В разделе «Прочие» наиболее часто встречаются заболевания органов желудочно-кишечного тракта, заболевания легких, отравление алкоголем. Расширенная структура причин смерти пациентов с СД1 в 2018 г. в долевом соотношении представлена на рис. 12.

В 2018 г. среди больных СД2 причины смерти были установлены в 88% случаев. Как среди мужчин, так и среди женщин на долю ССЗ (ХСН, ИМ, ОНМК, острые ССЗ) приходилось большинство зарегистрированных случаев летальных исходов (рис. 13).



Рис. 14. Структура причин смерти пациентов с сахарным диабетом 2 типа в Москве по данным Федерального регистра сахарного диабета в 2018 г.: ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

От ССЗ и их осложнений в 2018 г. умерли 67,9% пациентов с СД2 с установленной причиной смерти. Наблюдается устойчивая тенденция снижения доли сердечно-сосудистых причин в структуре смерти пациентов с СД2, так, в 2013 г. умерли 88,1% пациентов.

В структуре ССЗ отмечена тенденция к снижению доли ХСН с 63,7% в 2013 г. до 32,6% в 2018 г., между тем, отмечен рост острых (фатальных) сердечно-сосудистых осложнений с 3,0% до 21,6%. Одновременно отмечена тенденция к снижению доли нефатального ИМ и нефатального ОНМК.

Кроме того, наблюдается стойкая тенденция роста доли онкологических заболеваний в структуре смертности при СД2 с 4,6% в 2012 г. до 12,2% в 2018 г. и неизменный показатель смерти от ХПН (см. рис. 13).

Помимо этого, с 2013 г. наблюдается увеличение доли других причин смерти, которые на рис. 13 обозначены как «Прочие». Появление возможности внесения в ФРСД дополнительных причин смерти связано с постоянной модернизацией программы регистра. На сегодняшний день спектр заболеваний и состояний, которые лечащий врач может указать как причину смерти, насчитывает более 15 нозологических форм. Чаще всего среди «прочих» причин смерти в 2018 г. встречаются: старость – 13,2%, заболевания легких – 1,3%, сахарный диабет – 0,9%, заболевания желудочно-кишечного тракта – 0,9%. Расширенный перечень причин смерти пациентов с СД2 в 2018 г. представлен на рис. 14.

Таким образом, как в Москве, так и в РФ [15, 16, 19] основной причиной смерти пациентов с СД1 и СД2 являются ССЗ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СД является социально значимым заболеванием, распространенность которого возрастает с каждым годом. В связи с этим для организации и реализации программы оказания специализированной помощи пациентам с СД необходимо иметь достоверную и регулярно обновляемую информацию о структуре, характере и динамике основных эпидемиологических показателей, характеризующих распространенность, заболеваемость, смертность, среднюю продолжительность жизни и др. параметры. Переход на новый формат ФРСД позволил проводить динамический мониторинг эпидемиологических показателей путем введения данных в единую базу с авторизованным онлайн-доступом [19]. Введенные в Форму № 40–99 «Карты регистрации и мониторинга больного сахарным диабетом» изменения в виде создания новых разделов (регистрация уровня артериального давления, данных о проводимой гипотензивной и гиполипидемической терапии; регистрация осложнений СД согласно их современной классификации; дополнительные биохимические параметры, включая определение экскреции белка, креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации, уровня липидов крови и гликемии) позволяют в дальнейшем проводить более глубокий анализ эффективности оказываемой специализированной помощи.

Улучшение качества ввода данных в ФРСД является одним из важнейших и приоритетных направлений совершенствования методов оказания медицинской помощи пациентам с СД1 и СД2, учитывая неуклонный рост общих затрат на лечение СД в РФ [20] и необходимость научно обоснованного планирования распределения финансовых средств на реализацию наиболее эффективных стратегий диагностики и лечения СД и его осложнений.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Работа проведена в рамках выполнения Государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации No AAAA-A18-118051590061-9.

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

**Участие авторов.** Демидов Н.А., Калашникова М.Ф., Духарева О.В.,

Викулова О.К. – анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста статьи; Анциферов М.Б., Шестакова М.В. – финальный анализ результатов и редактирование текста рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Благодарности.** ЗАО «Астон Консалтинг» за техническое сопровождение регистра СД в онлайн-формате. Всем медицинским специалистам (врачам, медицинским сестрам, регистраторам данных), ведущим активную работу по заполнению базы данных регистра СД.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. — М.: Медицинское информационное агентство, 2011. — 801 с. [Sakharnyi diabet. Diagnostika, lechenie, profilaktika. Ed by I.I. Dedov, M.V. Shestakova. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2011. 801 p. (In Russ.)]
- 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 вып. // Сахарный диабет. — 2017. — Т. 20. — №15. — С. 1–121. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, et al. Standards of specialized diabetes care. Ed. by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU. 8th edition. *Diabetes mellitus*. 2017;20(15):1–121. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM2017158>
- Schwamm LH, Fonarow GC, Reeves MJ, et al. Get With the Guidelines — Stroke is associated with sustained improvement in care for patients hospitalized with acute stroke or transient ischemic attack. *Circulation*. 2009;119(1):107–115. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.783688>
- Fonarow GC, Albert NM, Curtis AB, et al. Improving evidence-based care for heart failure in outpatient cardiology practices primary results of the registry to Improve the Use of Evidence-Based Heart Failure Therapies in the Outpatient Setting (IMPROVE HF). *Circulation*. 2010;122(6):585–596. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.934471>
- Bradley EH, Herrin J, Wang Y, et al. Racial and ethnic differences in time to acute reperfusion therapy for patients hospitalized with myocardial infarction. *JAMA*. 2004;292(13):1563–1572. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.292.13.1563>
- Barron HV, Bowlby LJ, Brean T, et al. Use of reperfusion therapy for acute myocardial infarction in the United States Data from the National Registry of Myocardial Infarction. *Circulation*. 1998;97(12):1150–1156. doi: <https://doi.org/10.1161/01.cir.97.12.1150>
- Gibson CM, Pride YB, Frederick PD, et al. Trends in reperfusion strategies, door-to-needle and door-to-balloon times, and in-hospital mortality among patients with ST-segment elevation myocardial infarction enrolled in the National Registry of Myocardial Infarction from 1990 to 2006. *Am Heart J*. 2008;156(6):1035–1044. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2008.07.029>
- Hoque DM, Kumari V, Hoque M, et al. Impact of clinical registries on quality of patient care and clinical outcomes: a systematic review. *PLoS One*. 2017;12(9):e0183667. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183667>
- McNeil JJ, Evans SM, Johnson NP, Cameron PA. Clinical-quality registries: their role in quality improvement. *Med J Aust*. 2010;192(5):244–245. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2009.02068.x>
- Larsson S, Lawyer P, Garellick G, et al. Use of 13 disease registries in 5 countries demonstrates the potential to use outcome data to improve health care's value. *Health Aff (Millwood)*. 2012;31(1):220–227. doi: <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2011.0762>
- Lyu H, Cooper M, Patel K, et al. Prevalence and data transparency of national clinical registries in the United States. *J Healthc Qual*. 2016;38(4):223–234. doi: <https://doi.org/10.1097/JHQ.000000000000001>
- Приказ Минздрава РФ от 19.08.1993 № 197 «О разработке и создании Автоматизированной информационной системы Государственного регистра больных сахарным диабетом». [Federal Law of Russian Federation № 197 «O razrabotke i sozdanii Avtomatizirovannoi informatsionnoi sistemy Gosudarstvennogo registra bol'nykh sakharnym diabetom», dated 1993 August 19. (In Russ.)] Доступно по: <https://www.lawmix.ru/med/17149>. Ссылка активна на 21.12.2019.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Сунцов Ю.И., и др. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007–2012 годы» // Сахарный диабет. — 2013. — Т. 16. — №25. — С. 1–48. [Dedov II, Shestakova MV, Suntsov YI, et al. Federal targeted programme «Prevention and Management of Socially Significant Diseases (2007–2012)»: results of the «Diabetes mellitus» sub-programme. *Diabetes mellitus*. 2013;16(25):1–48. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-3879>
- Дедов И.И. Сахарный диабет в Российской Федерации: проблемы и пути решения // Сахарный диабет. — 1998. — Т. 1. — №1. — С. 7–18. [Dedov II. Sakharnyi diabet v Rossiiskoi Federatsii: problemy i puti resheniya. *Diabetes mellitus*. 1998;1(1):7–18. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6209>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития // Сахарный диабет. — 2015. — Т. 18. — №3. — С. 5–22. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. National register of diabetes mellitus in Russian Federation. *Diabetes mellitus*. 2015;18(3):5–22. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM201535-22>
- 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, статус 2017 г. // 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>
- Приказ Минздрава России от 31 января 2014 г. № 52н «О мерах, направленных на обеспечение выполнения Министерством здравоохранения Российской Федерации обязанностей, предусмотренных Федеральным законом от 27 июля 2006 г. № 152-ФЗ «О персональных данных» и принятыми в соответствии с ним нормативными правовыми актами» [Federal Law of Russian Federation № 52н «O merakh, napravlennykh na obespechenie vypolneniya Ministerstvom zdorvookhraneniya Rossiiskoi Federatsii obyazannostei, predusmotrennykh Federal'nym zakonom ot 27 iyulya 2006 g. № 152-FZ «O personal'nykh dannykh» i prinyatymi v sootvetstvi s nim normativnymi pravovymi aktami», dated 2014 January 31. (In Russ.)] Доступно по: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8034-o-merah-napravle-152-fz-o-personalnyh-dannyh-i-prinyatymi-v->. Ссылка активна на 21.12.2019
- Сайт о странах, городах, статистике населения и пр. [Интернет]. Население России: численность, динамика, статистика. [Sayt o stranakh, gorodakh, statistike naseleniya i pr. [Internet]. Naseleniye Rossii: chislennost', dinamika, statistika. (In Russ.)] Доступно по: <http://www.statdata.ru/russia>. Ссылка активна на 21.04.2020.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-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>



20. Дедов И.И., Калашникова М.Ф., Белоусов Д.Ю., и др. Анализ стоимости болезни сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации: результаты Российского многоцентрового наблюдательного фармакоэпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД2 // *Сахарный диабет*. — 2017. — Т. 20. — №6. — С. 403–419. [Dedov II, Kalashnikova MF, Belousov DY,

et al. Cost-of-illness analysis of type 2 diabetes mellitus in the Russian Federation: results from Russian multicenter observational pharmacoepidemiologic study of diabetes care for patients with type 2 diabetes mellitus (FORSIGHT-T2DM). *Diabetes mellitus*. 2017;20(6):403–419. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.14341/DM9278>

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

**\*Калашникова Марина Федоровна**, д.м.н., доцент [**Marina F. Kalashnikova**, MD, PhD, associate professor]; адрес: Россия, 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2 [address: 8-2, Trubetskaya street, 119992 Moscow, Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1282-2576>; eLibrary SPIN: 3777-4087; e-mail: [marina\\_kalash@mail.ru](mailto:marina_kalash@mail.ru)

**Анциферов Михаил Борисович**, д.м.н., профессор [Mikhail B. Antsiferov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9944-2997>; eLibrary SPIN: 1035-4773; e-mail: [antsiferov@rambler.ru](mailto:antsiferov@rambler.ru)

**Демидов Николай Александрович**, к.м.н. [Nikolay A. Demidov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8289-0032>, eLibrary SPIN: 7715-4508; e-mail: [nicolay13@mail.ru](mailto:nicolay13@mail.ru)

**Духарева Ольга Викторовна**, к.м.н. [Olga V. Duhareva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4619-988X>, eLibrary SPIN: 5372-1537; e-mail: [duhareva@gmail.com](mailto:duhareva@gmail.com)

**Викулова Ольга Константиновна**, к.м.н., доцент [Olga K. Vikulova, MD, PhD, associate professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0571-8882>; eLibrary SPIN: 9790-2665; e-mail: [gos.registr@endocrincentr.ru](mailto:gos.registr@endocrincentr.ru)

**Шестакова Марина Владимировна**, д.м.н., профессор, 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](mailto:nephro@endocrincentr.ru)

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Анциферов М.Б., Демидов Н.А., Калашникова М.Ф., Духарева О.В., Викулова О.К., Шестакова М.В. Динамика основных эпидемиологических показателей у пациентов с сахарным диабетом, проживающих в Москве (2013–2018) // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №2. — С. 113–124. doi: <https://doi.org/10.14341/DM11374>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Antsiferov MB, Demidov NA, Kalashnikova MF Duhareva OV, Vikulova OK, Shestakova MV. The dynamics of the main epidemiological indicators among living in Moscow patients with diabetes mellitus (2013-2018). *Diabetes Mellitus*. 2020;23(2):113-124. doi: <https://doi.org/10.14341/DM11374>

## ФАКТОРЫ КАЛЬЦИФИКАЦИИ СОСУДОВ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ПРОГРАММНЫМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

© Т.В. Арчакова\*, Л.В. Недосугова

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

**ОБОСНОВАНИЕ.** В последнее десятилетие медицина столкнулась с проблемой «двойной эпидемии» – сахарный диабет 2 типа (СД2) и хроническая болезнь почек (ХБП). В последние годы отмечается рост количества больных ХБП на фоне СД2. СД2 и ХБП характеризуются повышенной сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью среди пациентов, одной из причин которых может являться кальцификация сосудов вследствие минерально-костных нарушений.

**ЦЕЛЬ.** Определение маркеров кальцификации сосудов у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом (ПГ) с СД2 и без СД2.

**МЕТОДЫ.** Исследование было проведено у 82 пациентов (51 мужчина, 31 женщина), получавших лечение ПГ, из которых 25 человек (10 мужчин, 15 женщин) имели СД2 и 57 – (33 мужчины, 24 женщины) не болели СД. Всем больным проводилась оценка фосфорно-кальциевого обмена (контроль интактного паратиреоидного гормона (иПТГ), фосфора неорганического, общего кальция). У всех больных изучен уровень фактора роста фибробластов 23 (FGF23) в сыворотке крови с использованием мультиматриксного иммуноферментного набора, также проводилась оценка взаимосвязи между этими параметрами и наличием кальцификации сосудов.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Отмечена положительная корреляционная связь между уровнем FGF23 и сосудистой кальцификацией ( $r=0,429$ ;  $p<0,001$ ), между иПТГ и сосудистой кальцификацией ( $r=0,477$ ;  $p=0,025$ ), между фосфором неорганическим и сосудистой кальцификацией ( $r=0,559$ ;  $p<0,001$ ) в группе пациентов с СД2 и ХБП С5 (Д). Нами выявлена положительная корреляционная связь между уровнем FGF23 и ПТГ в группе пациентов с СД2 ( $r=0,753$ ;  $p<0,001$ ). Также имелась положительная корреляция между длительностью ПГ и повышением уровня FGF23 ( $r=0,373$ ;  $p=0,004$ ) у пациентов с СД2. Сосудистая кальцификация была более выражена у пациентов с СД2 и ХБП С5 (Д).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Полученные нами данные могут свидетельствовать о более выраженном изменении сосудистой стенки у больных СД2 и ХБП С5(Д) в сравнении с больными без СД, что позволяет связать высокую сердечно-сосудистую летальность у больных СД2 на ПГ с ускоренным развитием сосудистой кальцификации.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сахарный диабет 2 типа; сосудистая кальцификация; программный гемодиализ; фактор роста фибробластов 23

## FACTORS OF VASCULAR CALCIFICATION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS ON LONG-TERM DIALYSIS

© Tatyana V. Archakova\*, Ludmila V. Nedosugova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

**PURPOSE:** Defining vascular calcification markers in patients on long-term hemodialysis (LTH) with type 2 diabetes mellitus (type 2 diabetes) and without type 2 diabetes.

**MATERIALS AND METHODS:** The study was conducted in 82 patients with chronic kidney disease (CKD) (51 men, 31 women) on LTH, of which 25 patients (10 men, 15 women) had type 2 diabetes and 57 people (33 men, 24 women) had no diabetes. All patients underwent evaluation of calcium-phosphate metabolism, control of intact PTH (iPTH), inorganic phosphorus, and total calcium. All patients were tested for the level of fibroblast growth factor-23 (FGF23) in blood serum using a multi-enzyme immunoassay kit, and the correlation between these parameters and the presence of vascular calcification was evaluated.

**RESULTS:** A correlation was found between the severity of vascular calcification and the calcium-phosphate metabolism. In the group with type 2 diabetes, there is a correlation between the level of FGF23, iPTH, inorganic phosphorus and vascular calcification. There is also a correlation between the time on LTH and the increase in the level of FGF23 in patients with type 2 diabetes.

**CONCLUSION:** We obtained data that can indicate a more pronounced change in the vascular wall in patients with type 2 diabetes on LTH in comparison with patients without diabetes mellitus on LTH, which allows to associate high cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes on LTH with accelerated development of vascular calcification.

**KEYWORDS:** type 2 diabetes mellitus; vascular calcification; long-term hemodialysis; fibroblast growth factor 23

Известно, что даже незначительное снижение функциональной способности почек ассоциируется с повышенным сердечно-сосудистым риском независимо от других факторов риска. Почечная дисфункция ассоциируется также с более частым развитием осложнений и повышением риска сердечно-сосудистой смерти при остром коронарном синдроме, инфаркте миокарда (ИМ), фибринолитической терапии, чрескожном вмешательстве на коронарных артериях и аорто-коронарном шунтировании.

Хроническая болезнь почек (ХБП) на стадии С5(Д) значительно увеличивает риск развития сердечно-сосудистой патологии [1]. У большинства пациентов, получающих лечение программным гемодиализом (ПГ), развиваются нарушения ритма сердца и внезапная смерть [2]. На терминальной стадии почечной недостаточности (ТПН) частота выявления гипертрофии левого желудочка и ишемической болезни сердца (ИБС) составляет около 75% и 40% соответственно, а примерно у половины пациентов с ТПН развивается ИМ в течение двух лет от начала ПГ. У пациентов на гемодиализе отмечается 5–10-кратное повышение частоты острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) по данным японских и американских исследователей [3].

Исследования последних лет попытались уточнить этиологические факторы и раскрыть патогенетические механизмы возникновения и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии при сахарном диабете 2 типа (СД2) и ХБП. По современным представлениям, у больных с ХБП имеются два взаимосвязанных процесса – атеросклеротическое и артериосклеротическое ремоделирование сосудов артериального русла. Артериосклероз развивается у пациентов, получающих лечение ПГ, и приводит к избыточной кальцификации медиа (Monckeberg's sclerosis). Ранее были продемонстрированы гемодинамические последствия сосудистой кальцификации (СК) – потеря эластичности артерий, развитие левожелудочковой гипертрофии, снижение перфузии коронарных артерий и ишемии миокарда, что может являться главной причиной развития инфаркта миокарда, инфаркта головного мозга и смерти большинства пациентов с ХБП и СД2 [4]. К СК у пациентов с ХБП могут приводить СД2 и нарушения фосфорно-кальциевого обмена [4]. Важными факторами атеросклеротической кальцификации при СД являются окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция, изменения в минеральном обмене, повышенная продукция воспалительных цитокинов и высвобождение остеопрогенерирующих клеток из костного мозга в кровоток [5]. К нарушениям фосфорно-кальциевого обмена также относится гиперфосфатемия, которая является общеизвестным фактором риска развития СК у пациентов с ХБП С5 (Д) [3]. Другие потенциальные механизмы патогенеза СК связывают с фактором роста фибробластов 23 (FGF23, fibroblast growth factor 23), который играет важную роль в системной регуляции гомеостаза фосфатов при ХБП [4]. В ряде исследований была продемонстрирована связь между повышением уровня FGF23 и развитием СК,

атеросклероза, гипертрофии левого желудочка у пациентов с ХБП [4, 5]. Обобщая все вышесказанное, можно сделать вывод, что больные ХБП и СД2 составляют группу высочайшего риска развития минерально-костных нарушений, кардиоваскулярной патологии и смертности, что, собственно, и определяет актуальность проведения дальнейших исследований в этом направлении ХБП С5(Д).

## ЦЕЛЬ

Определение маркеров сосудистой кальцификации у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом с СД2 и без СД.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено наблюдательное одноцентровое проспективное выборочное нерандомизированное исследование на базе диализного центра ГКБ им. С.И. Спасокуцкого.

### Критерии соответствия

Критерии включения в исследование: пациенты с СД и без СД2, получающие лечение ПГ (сопоставимые по возрасту), с высоким сердечно-сосудистым риском.

Критериями исключения явились: СД 1 типа, психические заболевания, тяжелые инфекционные заболевания; острый ИМ в течение 2 мес до момента включения; ОНМК в течение 2 мес до момента включения, злокачественные новообразования, лейкоз; беременность, паратиреоидэктомия.

### Условия проведения

Исследование проводилось на базе ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Набор пациентов проводился амбулаторно на базе диализного центра ГКБ им. С.И. Спасокуцкого.

### Продолжительность исследования

Исследование проводилось в течение 2016–2017 гг.

### Описание медицинского вмешательства

Основная группа наблюдения включала 82 больных, из них 25 пациентов с СД2. Больные получали лечение ПГ (n=82), всем пациентам проводились процедуры гемодиализа 3 раза в неделю по 4,5 ч. Все участники исследования прошли комплексное обследование, включающее лабораторные и инструментальные методы исследования. Один раз в месяц проводился забор крови с целью определения общего анализа крови (гемоглобин); биохимического анализа крови (креатинин, мочевины, кальций общий, фосфор) и определение специфических маркеров сосудистой кальцификации (FGF23). Биохимические и гормональные показатели определяли в биохимической лаборатории

ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого на полуавтоматическом биохимическом анализаторе Multi+ (CORMAY, Польша). О нарушении фосфорно-кальциевого обмена судили по уровню интактного паратиреоидного гормона (иПТГ), определяемого методом иммунохимического анализа (допустимый уровень от 2 до 9 норм. значений при ХБП 5 ст. – 130–585 пг/мл) на анализаторе IMMULITE 2000XpI (Siemens Healthcare Diagnostics Inc, США). У всех больных изучен уровень в сыворотке крови FGF23 с использованием мультиматриксного иммуноферментного набора для количественного определения FGF23 (С-концевой фрагмент) человека в сыворотке, ЭДТА-плазме, гепаринизированной плазме и цитратной плазме. Исследование проводилось по стандартному протоколу специалистами диагностической лаборатории «Вералаб» на автоматическом иммуноферментном анализаторе "Lazurite" компании Dynex Technologies, Inc. (США). Для исследования у больных проводили забор крови в вакуумные пробирки, кровь центрифугировали и полученную сыворотку замораживали и хранили при температуре –28 °С. Стандартные рентгенологические исследования были использованы для количественной оценки степени кальцификации сосудов. Для выявления кальцификации выполнен переднелатеральный обзор брюшной полости и таза. На фотографии таза горизонтальная линия проходит вдоль верхних краев обеих головок костей таза, вертикальная – в середине позвоночного столба. Оценка степени выраженности кальцификации проводилась по полуколичественной балльной шкале от 0 до 8 баллов (0 – кальцификация отсутствовала, 1 – кальцификация была обнаружена на 1 из восьми изученных графиков, затем баллы для всех графиков суммировались). Для этого были использованы рентгенограммы тазовой области, каждая из которых была разделена двумя линиями на 4 секции. В нашей работе оценивались факт наличия и распространенность кальцификации брюшного отдела аорты (КБА) по результатам обзорной рентгенографии брюшной полости в боковой проекции, согласно шкале Каурриа. Исходя из полученных результатов по баллам, кальцификация была условно разделена на легкую (до 6 баллов), среднюю (от 6 до 15 баллов) и тяжелую степени (до 24 баллов) [6].

### Основной исход исследования

За первичную суррогатную точку принимали степень СК у больных на ПГ.

### Этическая экспертиза

Проведение данного исследования было одобрено комитетом по этике Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (выписка из протокола №07-15 от 15.07.2015). Получено информированное согласие на участие в исследовании у всех пациентов.

### Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программы SPSS18 for Windows (SPSS Inc., США) и программы для работы с электронными таблицами MS Excel 2013. Непараметрические данные представлены в виде медианы (Me) и перцентилей Q [25; 75]. Различия между группами выявляли по U-критерию Манна–Уитни. Корреляционную зависимость определяли с помощью линейного коэффициента Пирсона [r]. Статистически значимым считали до 5% уровня значимости ( $p < 0,05$ ).

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование было проведено у 82 пациентов на стадии ТПН (ХБП 5) (51 мужчина, 31 женщина), получающих лечение ПГ, из которых 27 человек, составивших основную группу (14 мужчин, 13 женщин), страдали СД2, и 55 человек (37 мужчин, 18 женщин), не болеющих СД, составили группу сравнения. В основной группе пациентов средний возраст составлял 67 лет [61; 75], в группе сравнения – 67 лет [57; 76]. Характеристика больных представлена в табл. 1. По основным параметрам между обследованными группами пациентов статистически значимых различий не отмечалось.

Уровень FGF23 у пациентов на ПГ без СД составил 11 359 [7192; 26232] пг/мл, у больных СД2 – 10 173 [87 860; 13 866] пг/мл при  $p < 0,135$ .

При оценке степени КБА в группе пациентов с СД2 легкая кальцификация выявлена у 27% пациентов, каль-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Основная группа	Группа сравнения	p
Пол	14 мужчин, 13 женщин	37 мужчин, 18 женщин	0,17
Возраст, лет	67 [61; 75]	67 [57; 76]	0,794
Длительность СД2, лет	10 [10; 12]	-	-
Длительность ГД, лет	7 [5; 8]	8 [6; 10]	0,005
Гемоглобин, г/л	98 [90; 119]	99 [90; 113]	<0,804
Креатинин, мкмоль/л	789 [543; 985]	435 [321; 765]	<0,013
Мочевина, ммоль/л	6 [4,20; 12,0]	6 [4,50; 8,9]	<0,309
Холестерин, ммоль/л	6,3 [5,8; 6,7]	4,1 [3,4; 4,5]	<0,001
иПТГ, пг/мл	453 [315; 678]	784 [321; 1325]	<0,03
Кальций общий, ммоль/л	1,6 [1,43; 1,78]	1,76 [1,43; 2,30]	<0,09
Фосфор неорганический, моль/л	2,1 [1,9; 2,4]	2,1 [1,8; 2,5]	<0,4

Примечания: СД2 – сахарный диабет 2 типа; ГД – программный гемодиализ; иПТГ – интактный паратиреоидный гормон; p – достоверность.



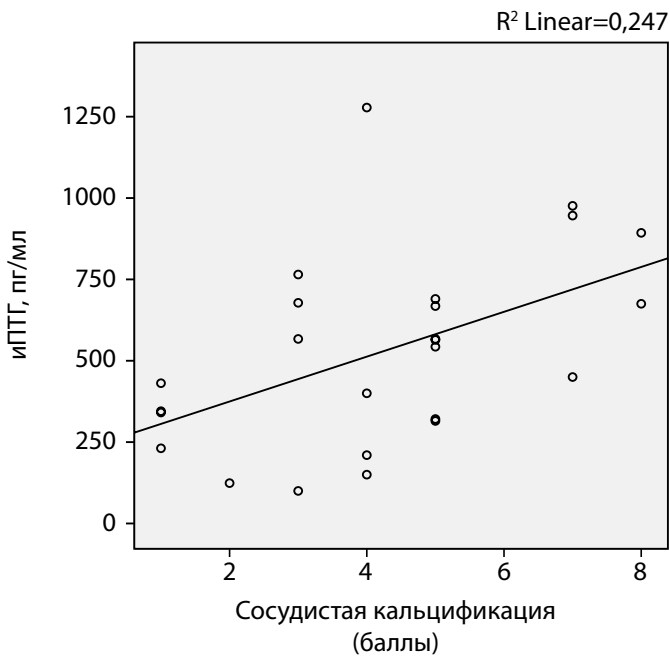


Рис. 1. Взаимосвязь между уровнем интактного паратиреоидного гормона и сосудистой кальцификацией на программном гемодиализе у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

цификация средней и тяжелой степени – у 44% и 40% соответственно. У пациентов с ТПН без СД, напротив, у 40% пациентов отмечалась легкая степень кальцификации, тогда как кальцификация средней и тяжелой степени отмечалась в 25,5% и 34,5% случаев соответственно ( $p=0,05$ ).

В исследовании оценивали корреляцию между выраженностью СК и параметрами фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с СД2 и без СД. Отмечается положительная корреляционная связь между уровнем FGF23 и СК ( $r=0,429$ ;  $p<0,001$ ) и корреляционная связь между iPTH и СК ( $r=0,477$ ;  $p=0,025$ ) (рис. 1), между фосфором неорганическим и СК ( $r=0,559$ ;  $p<0,001$ ) в группе пациентов с СД2. Таким образом, на основании полученных данных можно судить о том, что у пациентов в группе с СД2 кальцификация была более выражена и имела большую взаимосвязь с параметрами фосфорно-кальциевого обмена, что также указывает на роль гипергликемии.

Нами отмечена положительная корреляционная связь между уровнями FGF23 и ПТГ в группе пациентов с СД2 ( $r=0,753$ ;  $p<0,001$ ) (рис. 2). Учитывая полученные данные, можно сделать вывод, что, несмотря на высокий уровень FGF23, направленный на подавление секреции ПТГ, развивается вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ), и уровни FGF23 прямо коррелируют с уровнями фосфора и кальция. Это, по-видимому, связано с наличием относительной резистентности паращитовидных желез к действию FGF23, таким образом, FGF23 может служить показателем развития резистентного ВГПТ при ХБП. Гиперфосфатемия коррелировала с обнаруженной нами кальцификацией сосудов по данным рентгенологического исследования ( $r=0,559$ ;  $p<0,001$ ). У больных, которых мы наблюдали, отмечалось повышение уровня фосфора. Можно предполагать, что нарушение фосфорно-кальциевого обмена и наличие СД2 способствуют формированию медиакальциноза в условиях ТПН.

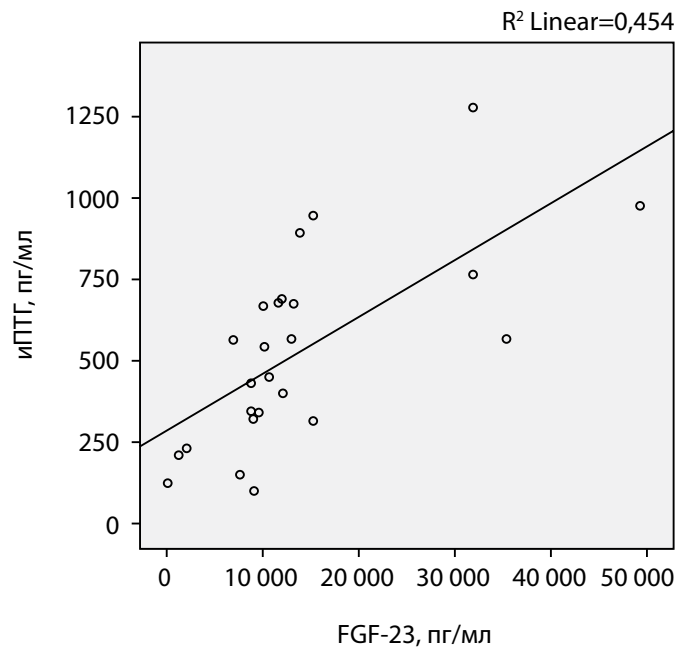


Рис. 2. Взаимосвязь между уровнем интактного паратиреоидного гормона и фактором роста фибробластов 23 у пациентов на программном гемодиализе с сахарным диабетом 2 типа.

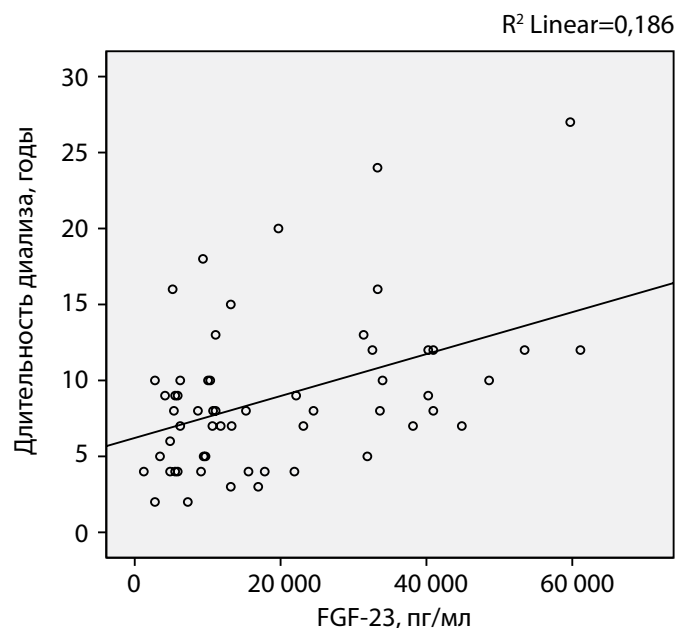


Рис. 3. Показатель взаимосвязи фактора роста фибробластов 23 и длительности диализного лечения у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Также имеется положительная корреляция между длительностью ПГ и повышением уровня FGF23 ( $r=0,373$ ;  $p=0,004$ ) у пациентов с СД2 (рис. 3). Таким образом, можно судить о том, что FGF23 повышается при прогрессировании ХБП до развития ТПН, а, учитывая, что СД2 чаще приводит к развитию и прогрессированию ХБП, можно сделать вывод, что повышение FGF23 и прогрессирование кальцификации будут выше по сравнению с пациентами без СД. Нами также была выявлена положительная корреляционная связь между уровнем фосфора неорганического и случаями ОНМК ( $r=0,722$ ;  $p=0,01$ ), что связывают с повышением риска сердечно-сосудистых событий в группе пациентов без СД.

**Таблица 2.** Взаимосвязь между выраженностью сосудистой кальцификации и параметрами фосфорно-кальциевого обмена у лиц на программном гемодиализе.

Параметры	Корреляция	
	ХБП 5 ст., ПГ + СД2	ХБП 5 ст., ПГ
иПТГ, пг/мл/СК, баллы	( $r=0,477$ ; $p=0,012$ )	( $r=0,497$ ; $p=0,025$ )
FGF23, пг/мл/ СК, баллы	( $r=0,429$ ; $p<0,001$ )	( $r=0,447$ ; $p=0,025$ )
Фосфор, ммоль/л/ СК, баллы	( $r=0,543$ ; $p<0,001$ )	( $r=0,346$ ; $p=0,091$ )

**Примечания:** ПГ – программный гемодиализ; СД2 – сахарный диабет 2 типа; СК – сосудистая кальцификация; ХБП – хроническая болезнь почек; иПТГ – интактный паратиреоидный гормон;  $r$  – коэффициент корреляции;  $p$  – достоверность

Как видно из представленной табл. 1, пациенты с СД2 имели небольшую продолжительность ПГ и менее выраженные нарушения фосфорно-кальциевого обмена, но СК при этом была более выражена и значимо коррелировала с основными параметрами фосфорно-кальциевого обмена (табл. 2).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что сердечно-сосудистые заболевания при ХБП в сочетании с СД2 встречаются в среднем в 20–35 раз чаще, чем в общей популяции [7, 8]. Современные научные исследования направлены на поиск значимых кардиоваскулярных маркеров. На основании результатов нашего исследования можно говорить о том, что изменения фосфорно-кальциевого обмена при ХБП – ВГПТ, гиперфосфатемия и эффекты FGF23, – все эти изменения могут являться триггерами для развития сердечно-сосудистой кальцификации, что, в свою очередь, ассоциируется с повышением риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

В развитии ВГПТ можно выделить несколько звеньев патогенеза: ретенция фосфатов, уменьшение концентрации кальция, потеря нормального подавления ПТГ, уменьшение синтеза и секреции кальцитриола, развитие резистентности к ПТГ. Дальнейшие исследования в области ВГПТ привели к новому открытию – FGF23 (fibroblast growth factor 23). По мере прогрессивного ухудшения функции почек отмечается повышение уровня FGF23. Точкой приложения FGF23 являются почки, где он уменьшает реабсорбцию фосфора, увеличивая его мочевую экскрецию, и ингибирует фермент 1-альфа-гидроксилазу, подавляя синтез кальцитриола. Кроме того, FGF23 напрямую участвует в регуляции синтеза ПТГ через рецепторы в околотитовидных железах. Увеличение продукции FGF23 длительно препятствует развитию гиперфосфатемии. Прогрессирование ХБП способствует формированию резистентности к действию FGF23 и возникновению стойкой гиперфосфатемии [8].

Гиперфосфатемия – доказанный независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ХБП. Одной из наиболее распространенных причин гиперфосфатемии является ПН, леченная гемодиализом, при которой уровень неорганического фосфата в сыворотке крови обычно превышает 2 ммоль/л и ассоциируется с широко распространенной кальцификацией сосудов. Гиперфосфатемия ускоряет прогрессирование кальцификации и кардиальной патологии, что может объяснить корреляцию между кардиоваскулярной заболеваемостью у больных ХБП и уровнем

фосфора [9], что было отмечено также и в нашем исследовании. Кроме того, была показана ассоциация уровня FGF23 с факторами риска сердечно-сосудистых событий, гипертрофией миокарда, эндотелиальной дисфункцией и атеросклеротическим поражением сосудов [10–12].

Развитие гиперфосфатемии и повышение уровня FGF23 – раннее и распространенное нарушение при ХБП. В исследованиях последних лет выявлена прямая взаимосвязь между уровнем FGF23, гиперфосфатемией, сосудистой кальцификацией и высоким риском смерти у пациентов с ХБП [13]. В российских исследованиях редко оценивалась роль этих маркеров у пациентов с СД2, однако было продемонстрировано, что FGF-23 является независимым фактором риска ХПН у пациентов с диабетической нефропатией [14].

Кальцификация меди артерий также связана с развитием артериосклероза и является характерной чертой СД2. В последние годы показано, что медиакальциноз является регулируемым и активным процессом (схожим с костной минерализацией), в котором принимают участие различные белки, связанные с костью. Гиперфосфатемия и гипергликемия изменяют фенотип клеток сосудистой стенки. Фосфор при его избытке в крови пациентов с ХБП при помощи натрий-зависимых транспортеров попадает в сосудистые гладкомышечные клетки (СГМК), где принимает участие в процессах минерализации сосудистых клеток. Высокий уровень фосфатов может усугублять механизмы кальцификации сосудов, опосредованные остеогенными факторами транскрипции. СГМК могут подвергаться остеогенной трансформации в фенотипически отличные остеобластоподобные клетки, которые способны экспрессировать и высвобождать остеондрогенные белки. Увеличение концентрации фосфатов в СГМК индуцирует переход к остеобластоподобному фенотипу, особенно в состояниях избытка фосфора, как это было выявлено у наших пациентов (см. табл. 1). Остеогенно-праймированные СГМК экспрессируют щелочную фосфатазу и секретируют костеассоциированные белки, такие как остеопонтин, коллаген типа 1, остеопротегерин, костный морфогенный белок-2 и остеокальцин [15].

Вследствие данного процесса появляются обломки клеточных мембран и апоптозных телец, которые становятся первичным очагом отложения апатитов. Сочетание ХБП и СД2 способствует развитию тяжелых метаболических нарушений, ухудшая течение как самого СД2, так и ХБП [16], вызывая тяжелейшие изменения в сосудистой стенке, учитывая комбинацию таких факторов, как гипергликемия, изменения фосфорно-кальциевого обмена, и, как видно из нашего исследования, изменениям в сосудистой стенке больше подвержены пациенты с СД2.

Отмечена положительная корреляция между СК и FGF23, кальцием, фосфором именно у пациентов с СД2, что также было показано и в ряде исследований. Vargu и соавт. продемонстрировали связь между наличием СД, повышением концентрации FGF23 в плазме и кальцификацией коронарных артерий [17]. В исследовании Tamei изучались факторы риска аортальной кальцификации у пациентов, находящихся на ПГ, куда также были включены пациенты с СД2 [18]. По результатам исследования индекс кальцификации аорты был значительно выше у пациентов с СД2. В нашем исследовании была получена корреляция между выраженностью СК и FGF23 у пациентов в группе с СД2. Результаты нашего исследования соотносятся с литературными данными: у обследованных нами пациентов с ХБП были получены высокие уровни иПТГ, фосфора и FGF23, что также ассоциировалось с более выраженной кальцификацией сосудов в сравнении с пациентами без СД. Таким образом, несмотря на идентичные показатели фосфорно-кальциевого обмена (иПТГ, неорганический Са и Р, уровень FGF23 – см. табл. 1), нами выявлена выраженная СК, более значимо коррелирующая с уровнем иПТГ, неорганическим Р и FGF23 по сравнению с пациентами без СД (табл. 2).

Полученные различия в выраженности СК у пациентов с ПН на диализе, страдавших и не страдавших СД, могут быть связаны с гипергликемией, являющейся у больных с СД дополнительным фактором развития окислительного стресса. Окислительный стресс обусловлен накоплением свободных радикалов, а именно супероксидного аниона, образующегося в цикле лимонной кислоты в условиях гипергликемии, который способен активировать множество клеточных путей: образование конечных продуктов неферментного гликирования (КПНГ), протеинкиназу С и сосудистое воспаление, опосредованное ядерным фактором каппа В (NF-κB). Повреждающее действие образующихся КПНГ, взаимодействующих со специфическими рецепторами, вызывает в конечном итоге фенотипическое переключение СГМК на остеобластоподобный фенотип, посредством повышения экспрессии Runx2, который действует как первичный транскрипционный регулятор созревания остеобластов в кости, а также регулирует производство белков остеобластов в сосудистых гладкомышечных клетках [19]. Таким образом, полученные нами результаты можно связать с избыточным про-

изводством продуктов окисления, ведущих к прогрессированию клеточных повреждений в первую очередь в сосудистых клетках, приводя в итоге к органоспецифическому повреждению сердечно-сосудистой системы.

#### Ограничения исследования

Ограничением исследования является его дизайн – нерандомизированное одномоментное, количество набранных пациентов в основной группе неравноценное, не оценивалось влияние проводимой медикаментозной терапии на СК.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ данных показал, что СД2 в сочетании с ХБП является независимым фактором риска увеличения СК. Полученные нами данные могут свидетельствовать о более выраженном изменении сосудистой стенки у больных СД2 на ПГ в сравнении с больными без СД на ПГ, что обусловлено не только развитием ВПТТ на фоне гиперфосфатемии и нарастания FGF23, но и развитием окислительного стресса в результате самоокисления глюкозы и повреждающего действия продуктов свободнорадикального окисления, что позволяет связать высокую сердечно-сосудистую летальность у больных СД2 на ПГ также и с ускоренным развитием СК. Собственных данных по окислительному стрессу в статье нет.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Исследование проведено за счет средств авторов.

**Конфликт интересов.** Недосугова Л.В. декларирует отсутствие явного и потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией данной рукописи. Рукопись является частью диссертационной работы Арчаковой Т.В.

**Участие авторов.** Л.В. Недосугова – концепция и дизайн исследования, редактирование текста, интерпретация результатов, написание и утверждение итогового варианта текста рукописи, интерпретация результатов; Т.В. Арчакова – сбор и обработка материала, статистическая обработка результатов исследования, анализ данных, написание текста. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Шестакова М.В. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: современная диагностика и лечение // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2012. — Т. 67. — №1. — С. 45–49. [Shestakova MV. Diabetes mellitus and chronic kidney disease: modern diagnostics and treatment. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2012;67(1):45–49. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vramn.v67i1.109>
- Iijima K, Hashimoto H, Hashimoto M, et al. Aortic arch calcification detectable on chest X-ray is a strong independent predictor of cardiovascular events beyond traditional risk factors. *Atherosclerosis*. 2010;210(1):137–144. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.11.012>
- Seliger SL. Stroke in ESRD: The other cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis*. 2009;54(3):403–405. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.04.009>
- Heine GH, Seiler S, Fliser D. FGF-23: the rise of a novel cardiovascular risk marker in CKD. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:3072–3081. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs259>
- Mendoza JM, Isakova T, Cai X, et al. Inflammation and elevated levels of fibroblast growth factor 23 are independent risk factors for death in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2017;91(3):711–719. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.10.021>
- Kaupilla LI, Polak JF, Cupples LA, et al. New indices to classify location, severity and progression of calcific lesions in the abdominal aorta: a 25-year follow-up study. *Atherosclerosis*. 1997;132(2):245–250. doi: [https://doi.org/10.1016/s0021-9150\(97\)00106-8](https://doi.org/10.1016/s0021-9150(97)00106-8)
- Милованова Л.Ю., Козловская Л.В., Маркина М.М., и др. Морфогенетические белки — фактор роста фибробластов-23 и Клото в сыворотке крови больных с хронической болезнью почек // *Клиническая медицина*. — 2015. — Т. 93. — №12. — С. 32–38. [Milovanova LY, Kozlovskaya LV, Markina MM, et al. Morphogenetic proteins — fibroblast growth factor and Klotho, in the sera of patients with chronic renal disease. *Klinicheskaja meditsina*. 2015;93(12):32–38. (In Russ.)]

8. Tonelli M, Muntner P, Liiod A, et al. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet*. 2012;380:807–814. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)60572-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)60572-8)
9. Ветчинникова О.Н. Гиперпаратиреоз при хронической болезни почек // *Эффективная фармакотерапия*. — 2013. — №46. — С. 26–39. [Vetchinnikova ON. Hyperparathyroidism in chronic kidney disease. *Effective pharmacotherapy*. 2013;(46):26–39. (In Russ.)]
10. Сабодаш А.Б., Салихова К.А., Макарова О.В., и др. Коррекция гиперфосфатемии у пациентов на гемодиализе: опыт одного центра и анализ возможностей // *Нефрология и диализ*. — 2018. — Т. 20. — №4. — С. 366–377. [Sabodash AB, Salikhova KA, Makarova OV, et al. Hyperphosphatemia correction in hemodialysis patients. A single center study and perspective analysis. *Nephrology and dialysis*. 2018;20(4):366–377. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.28996/2618-9801-2018-4-366-377>
11. Mirza MA, Larsson A, Lind L, Larsson TE. Circulating fibroblast growth factor-23 is associated with vascular dysfunction in the community. *Atherosclerosis*. 2009;205(2):385–390. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.01.001>
12. Mirza MA, Hansen T, Johansson L, et al. Relationship between circulating FGF23 and total body atherosclerosis in the community. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(10):3125–3131. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp205>
13. Gutiérrez OM, Wolf M, Taylor EN. Fibroblast growth factor 23, cardiovascular disease risk factors, and phosphorus intake in the health professionals follow-up study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:2871–2878. doi: <https://doi.org/10.2215/cjn.02740311>
14. Добронравов В.А. Современный взгляд на патофизиологию вторичного гиперпаратиреоза: роль фактора роста фибробластов 23 и Klotho // *Нефрология*. — 2011. — №4. — С. 11–20. [Dobronravov VA. Current view on the pathophysiology of hyperparathyroidism: role of fibroblast growth factor 23 and Klotho. *Nephrology*. 2011;(4):11–20. (In Russ.)]
15. Yahagi K, Kolodgie FD, Lutter C, et al. Pathology of human coronary and carotid artery atherosclerosis and vascular calcification in diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37(2):191–204. doi: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.306256>
16. Новикова М.С., Руденко Т.Е., Котьяшкова О.М., Анциферов М.Б. Минерально-костные нарушения у пациентов с сахарным диабетом и хронической болезнью почек // *Эффективная фармакотерапия*. — 2013. — №46. — С. 46–52. [Novikova MS, Rudenko MS, Kotyashkova OM, Antsiferov MB. Mineral and bone disorder in patients with diabetes and chronic kidney disease. *Effective pharmacotherapy*. 2013;(46):46–52. (In Russ.)]
17. Freedman BI, Divers J, Russell GB, et al. Plasma FGF23 and calcified atherosclerotic plaque in African americans with Type 2 diabetes mellitus. *Am J Nephrol*. 2015;42(6):391–401. doi: <https://doi.org/10.1159/000443241>
18. Tamei N, Ogawa T, Ishida H, et al. Serum fibroblast growth factor-23 levels and progression of aortic arch calcification in non-diabetic patients on chronic hemodialysis. *Atherosclerosis Thrombosis*. 2011;18(3):217–223. doi: <https://doi.org/10.5551/jat.5595>
19. Мокрышева Н.Г., Маганева И.С. Минерально-костные нарушения у пациентов с хронической болезнью почек и сахарным диабетом: реальные возможности кардио- и нефропротекции // *Медицинский совет*. — 2018. — №4. — С. 60–65. [Mokrysheva NG, Maganeva IS. Mineral-bone disorders in patients with chronic kidney disease and diabetes mellitus: the real possibilities of cardio and nephroprotection. *Medicinsky sovet*. 2018;(4):60–65. (In Russ.)]

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Арчакова Татьяна Васильевна**, аспирант [**Tatyana V. Archakova**, PhD student]; адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2 [address: 8/2, Trubetskaya street, 119991 Moscow, Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6034-2799>; eLibrary SPIN: 8074-8415; e-mail: [tat.archackova2010@yandex.ru](mailto:tat.archackova2010@yandex.ru)

**Недосугова Людмила Викторовна**, д.м.н., доцент [**Ludmila V. Nedosugova**, MD, PhD, assistant professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6823-2487>; eLibrary SPIN: 1853-0215; e-mail: [profmila@mail.ru](mailto:profmila@mail.ru)

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Арчакова Т.В., Недосугова Л.В. Факторы кальцификации сосудов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получающих лечение программным гемодиализом // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №2. — С. 125-131. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10145>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Archakova TV, Nedosugova LV. Factors of vascular calcification in patients with type 2 diabetes mellitus on long-term dialysis. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(2):125-131. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10145>



## САХАРНЫЙ ДИАБЕТ В УСЛОВИЯХ ВИРУСНОЙ ПАНДЕМИИ COVID-19: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ

© М.В. Шестакова\*, Н.Г. Мокрышева, И.И. Дедов

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

В 2020 г. мир столкнулся с беспрецедентным вызовом для здоровья людей, связанным со вторжением нового коронавируса SARS COV-2. Это также вызов и для систем здравоохранения всех стран мира. Наиболее уязвимыми в данных условиях оказались пациенты с сахарным диабетом (СД) вследствие особенностей состояния их иммунного статуса и иммунного ответа на вирусную атаку, вследствие чрезмерно высокой активности вируса в условиях гипергликемии, вследствие коморбидности и ожирения, которые часто сопутствуют течению СД. Тяжелое течение заболевания COVID-19 требует обязательного пересмотра привычной сахароснижающей терапии. Крайне важным остается сохранение оптимального контроля гликемии, предупреждение развития кетоацидоза, в связи с чем в большинстве случаев приоритетным препаратом для контроля гликемии становится инсулин. Продолжаются поиски новых препаратов для борьбы с коронавирусной инфекцией, стартуют новые рандомизированные клинические испытания препаратов. В качестве кандидатов на потенциально эффективные средства для борьбы с коронавирусом испытываются в том числе и инновационные антидиабетические средства.

*КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:* коронавирус; COVID-19; сахарный диабет; ангиотензинпревращающий фермент типа 2; глюкокортикоиды

### COURSE AND TREATMENT OF DIABETES MELLITUS IN THE CONTEXT OF COVID-19

© Marina V. Shestakova\*, Natalia G. Mokrysheva, Ivan I. Dedov

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

In 2020, the world is facing a historically unparalleled public health challenge associated with the invasion of the new severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). This is also a challenge for the healthcare systems worldwide. Patients with diabetes mellitus (DM) are most vulnerable to COVID-19 because of the peculiarities of their immune response to a virus attack and due to their high susceptibility to viral activity because of hyperglycemia and other comorbid conditions and obesity that often accompany DM. The severity of the COVID-19 disease requires a mandatory review of the usual anti-hyperglycemic therapy. Maintaining optimal glycemic control and preventing the development of ketoacidosis remain extremely important; therefore, insulin becomes the priority drug for glycemic control in most cases. The search for new drugs to fight against the coronavirus infection continues with new randomised clinical drug trials being launched. Innovative anti-diabetic agents are also being tested as candidates for potentially effective anti-coronavirus agents.

*KEYWORDS:* coronavirus; COVID-19; diabetes mellitus; type 2 angiotensin-converting enzyme; glucocorticoids

Прошло немногим более 150 дней, как новый коронавирус SARS COV-2 начал свою атаку на нашу планету и дал начало новой болезни, получившей название COVID-19. При осложненном течении болезнь приводит к развитию острого респираторного дистресс-синдрома вследствие вирусной пневмонии и к гибели больных от дыхательной недостаточности. Эпидемия, начавшаяся в китайской провинции Ухань в декабре 2019 г., беспрецедентно быстро распространилась по всем без исключения странам и континентам. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на 28.05.2020 г. насчитывается более 5,7 млн заболевших (с лабораторно подтвержденным диагнозом) и более 356 тыс. умерших людей от последствий вирусной пневмонии. Каждый день эта цифра прирастает не менее чем на 70 тыс. новых подтвержденных

случаев коронавирусной инфекции [1]. В России на эту же дату (28.05.2020 г.) зарегистрировано 379 тыс. заболевших и более 4 тыс. умерших людей [1].

В связи со сложившейся неблагоприятной эпидемиологической ситуацией жизнь людей во всем мире поделилась на «ДО» и «ПОСЛЕ» вирусного вторжения! Во избежание передачи вируса воздушно-капельным и контактными путями повсеместно введены режимы карантина или самоизоляции, обязательное ношение средств индивидуальной защиты (масок, перчаток), закрыты рестораны, кафе, клубы, театры, кинотеатры, парки и другие места общего сбора людей, прекращены плановые авиа- и железнодорожные сообщения между странами. В настоящее время такие меры – это единственное эффективное средство профилактики распространения вирусной инфекции.

## ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ COVID-19 И ТЯЖЕСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Наиболее уязвимыми категориями людей, подверженных данному заболеванию, являются пациенты с тяжелыми хроническими заболеваниями, такими как болезни сердца и сосудов (ишемическая болезнь сердца (ИБС), сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, цереброваскулярные заболевания), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), хроническая болезнь почек и, конечно же, сахарный диабет (СД). Анализ, проведенный различными группами ученых из Китая, Италии и США, показал неодинаковую встречаемость подтвержденного инфицирования SARS COV-2 у больных СД. Так, по данным центров профилактики и контроля заболеваний, частота СД среди заболевших COVID-19 составила 5,3% из 20 892 больных в Китае [2], 10,9% из 7162 больных в США [3] и 35,5% из 355 больных в Италии [4]. В России эти данные, поступающие в Федеральный регистр COVID-19, еще предстоит проанализировать. Сбор информации о больных СД в период эпидемии идет в том числе посредством регистрации случаев перенесенной инфекции и ее исходов в базе данных «Российского регистра больных СД» (diaregistry.ru).

Если сравнивать данные о распространенности COVID-19 в Китае и США (5,3% и 10,9% соответственно) с общей распространенностью СД в этих странах (10,9% и 13,3% соответственно) [5], то становится очевидно, что число инфицированных больных СД не превышает общую распространенность диабета в этих странах. Это означает, что риски заболеть этой болезнью у больных СД не превышают таковые риски в общей популяции. Однако если человек с СД уже инфицирован новым коронавирусом SARS COV-2, то болезнь у него течет гораздо тяжелее, чем у пациентов, не имеющих СД, и частота смертельных исходов у пациентов с СД значительно выше. Этот факт подтвержден в ряде исследований китайских коллег, опыт которых суммирован в обзоре [6]. Согласно приведенным в обзоре исследованиям, частота тяжелого течения COVID-19

была в 1,3–3,9 раз выше, а частота летальных исходов в 1,5–4,4 раза выше у людей с СД по сравнению с людьми без СД [6]). Только что опубликованный метаанализ 30 исследований, описывающий исходы пневмонии COVID-19, подтверждает, что у больных СД отмечаются значимо более высокие риски тяжелого течения заболевания (RR=2,45; 95% ДИ 1,79–3,35;  $p<0,001$ ), более частое развитие острого респираторного дистресс-синдрома (RR=4,64; 95% ДИ 1,86–11,58;  $p=0,001$ ) и более высокая смертность (RR=2,12; 95% ДИ 1,44–3,11;  $p<0,001$ ), чем у лиц без СД [7].

## ПОЧЕМУ БОЛЬНЫЕ СД ПОДВЕРЖЕНЫ БОЛЕЕ ТЯЖЕЛОМУ ТЕЧЕНИЮ COVID-19?

Склонность больных СД к более тяжелому течению болезни с большей частотой летальных исходов может быть объяснена особенностями взаимодействия вируса и его рецептора в условиях гипергликемии, особенностями иммунного ответа и состоянием здоровья больных СД в целом.

### Экспрессия АПФ2 (рецептора вируса SARS COV-2) при СД

Вирус SARS COV-2 для того, чтобы внедриться в клетки-мишени человека (прежде всего в альвеолярные клетки легких), должен вступить в контакт со своим рецептором. Установлено, что таким рецептором для нового коронавируса является ангиотензинпревращающий фермент типа 2 (АПФ2) [8]. Экспрессия этого фермента достаточно высока на слизистой полости рта, носоглотки и в ткани легких (в альвеолярных клетках типа 2) [9, 10]. Именно поэтому «входными воротами» для вируса являются верхние дыхательные пути, после чего вирус легко проникает в легкие и поражает альвеолы, вызывая быстрое развитие пневмонии и дыхательной недостаточности. Экспрессия АПФ2 также высока в клетках энтероцитов толстой кишки, клетках миокарда, проксимальных почечных канальцах, печени, поджелудочной железы (рис. 1) [11]. Такая локализация экспрессии рецептора к новому коронавирусу может объяснять и другие проявления заболевания, такие

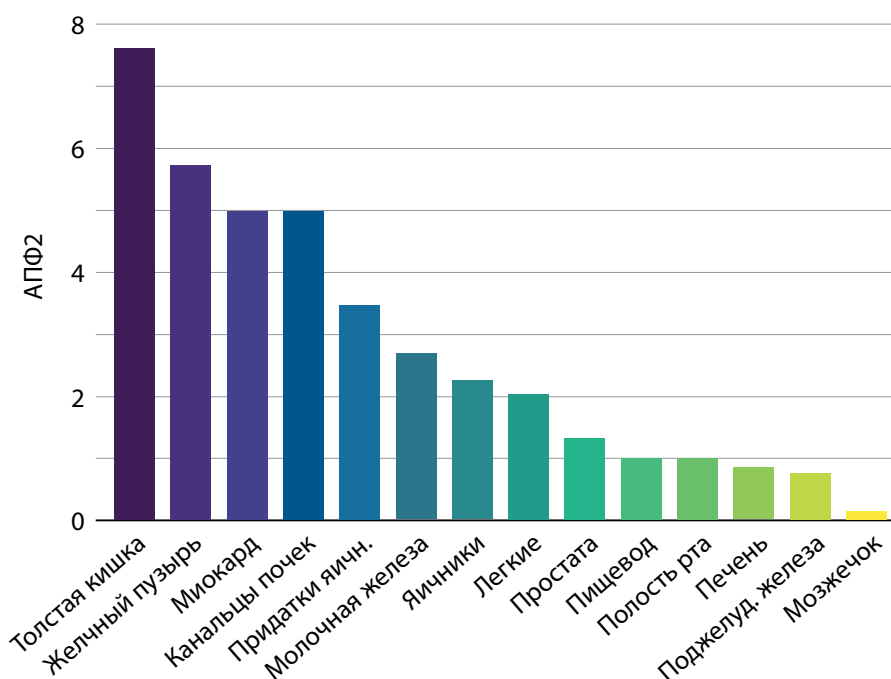


Рис. 1. Локализация экспрессии ангиотензинпревращающего фермента типа 2 в тканях человека (адаптировано [9]): АПФ2 - Ангиотензинпревращающий фермент 2.

как диарея, потеря обоняния, впервые возникшая транзиторная гипергликемия.

После того, как спайк вируса соединился со своим АПФ2-рецептором на поверхности клеток-мишеней, трансмембранная сериновая протеаза (TMPRSS2) «разрезает» АПФ2-рецептор, что приводит к активации спайка вируса, и он вместе с рецептором внедряется в клетку, где и происходит дальнейшая его репликация [11]. В экспериментальных исследованиях на мышах было показано, что в условиях гипергликемии в ряде органов и тканей (почки, печень, поджелудочная железа) экспрессия АПФ2 повышается многократно [12]. При этом доказано, что при наличии гипергликемии в ткани легких активируется процесс гликозилирования рецептора АПФ2 (т.е. связывание белка с глюкозой), что повышает его аффинность к вирусу SARS COV-2 [13]. Следовательно, при СД повышаются не только экспрессия рецептора (во многих тканях), но и его связываемость с коронавирусом. Оба процесса приводят к большей чувствительности больных СД к вирусной атаке.

#### Гипергликемия как «провокатор» цитокинового «шторма»

После внедрения вируса в организм человека происходят его распознавание иммунокомпетентными клетками и индукция так называемого «цитокинового шторма» с выбросом большого количества провоспалительных цитокинов (TNF, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-17 и др.) и хемокинов (MCP1, IP10, MIP1 $\alpha$ ) [14]. Недавние публикации свидетельствуют о том, что в условиях инфицирования вирусом гриппа у больных СД активность маркеров воспалительных реакций (С-реактивный белок, уровень ферритина, фибриногена, IL-6, D-димера) значительно выше, чем у пациентов без СД [15]. Иными словами, при СД выброс цитокинов в ответ на вирусную инфекцию происходит гораздо интенсивнее, чем при нормальном углеводном обмене. Почему так происходит? Ответ был получен в недавнем исследовании, где было показано, что реализация иммунного ответа и активность воспалительных реакций напрямую зависят от обеспеченности этих процессов энергией и количеством поглощенной глюкозы иммунными клетками. Повышенная экспрессия IL-6 и IL-8 у пациентов с вирусной инфекцией показала прямую зависимость от высокого уровня гликемии [16]. Глюкоза является как бы источником энергии, «топливом» для бурных иммунологических реакций! Следовательно, пациенты с СД с неудовлетворительным контролем гликемии подвержены более высокой активности «цитокинового шторма» и риску неблагоприятного исхода вирусной инфекции.

Эта гипотеза подтверждается данными наблюдения китайских врачей, обобщивших опыт лечения атипичной пневмонии у больных СД, вызванной коронавирусом первого поколения – SARS COV – в 2002 г. Они показали, что риск летальности был в 3 раза выше у больных СД с уровнем глюкозы плазмы натощак (ГПН) более 8 ммоль/л по сравнению с пациентами с ГПН менее 6 ммоль/л [17]. Эпидемия нового коронавируса SARS COV-2 демонстрирует те же закономерности. Смертность людей с гликемией 10 ммоль/л (180 мг/дл) в 3 раза выше, чем лиц с гликемией 6,4 ммоль/л (116 мг/дл): 28,8% и 6% соответственно [18]).

#### Коморбидность при СД 2 типа как причина более тяжелого течения COVID-19

СД 2 типа (СД 2) – это тяжелое хроническое заболевание, которое часто сочетается с патологией сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертония, ИБС, сердечная недостаточность, цереброваскулярные заболевания, хроническая болезнь почек), которые развиваются либо как проявление сосудистых осложнений диабета, либо как сопутствующие конкурирующие заболевания. В недавно опубликованном метаанализе Wang и соавт. [19], включавшем 1558 больных с COVID-19, было показано, что эти сопутствующие заболевания существенно повышают риски тяжелого течения вирусного заболевания: наличие артериальной гипертонии повышало эти риски в 2,29 раза ( $P<0,001$ ), ХОБЛ – в 5,97 раза ( $P<0,001$ ), сердечно-сосудистой патологии – в 2,93 раза ( $P<0,001$ ), цереброваскулярной болезни – в 3,89 раза ( $P=0,002$ ). Однако не было найдено такой взаимосвязи с болезнями печени, онкологическими заболеваниями и патологией почек. Таким образом, больные СД в сочетании с перечисленными заболеваниями имеют значимо большие риски тяжелого течения новой коронавирусной инфекции.

#### Ожирение как самостоятельный фактор риска тяжелого течения COVID-19

Установлено, что более 80% больных СД2 страдают избыточным весом и ожирением [20]). По данным недавних публикаций американских и французских исследователей, ожирение оказалось самостоятельным фактором риска тяжелого течения COVID-19. Так, в отчете сети эпиднадзора США (COVID-NET), опубликованном 17 апреля 2020 г. и включающем данные о госпитализации пациентов с 1 по 30 марта в 14 штатах США, почти половина из них (48,3%) имели ожирение [21]. Это несколько выше, чем распространенность ожирения в США, составляющая 42,4% по данным на 2018 г. [22]. Аналогичная ситуация отмечена во Франции, где люди с ожирением составляли 47,6% от всех госпитализированных с диагнозом COVID-19, что в 2 раза превышает показатели официальной распространенности ожирения во Франции – 21,6%. Из них 14,5% имели морбидное ожирение ( $ИМТ > 40 \text{ кг/м}^2$ ) [23]. При этом у лиц с  $ИМТ > 35 \text{ кг/м}^2$  потребность в переводе пациентов на искусственную вентиляцию легких возрастала в 1,6 раза независимо от возраста, наличия артериальной гипертонии и СД. Таким образом, наличие ожирения у больных СД2 является дополнительным независимым фактором риска тяжелого течения COVID-19.

#### КАКАЯ КОРРЕКЦИЯ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ СД ТРЕБУЕТСЯ В УСЛОВИЯХ COVID-19?

Этот вопрос в настоящее время остается открытым, поскольку в столь сжатые сроки (150 дней от начала всемирной эпидемии) убедительных доказательств о пользе или вреде тех или иных групп антигипергликемических препаратов не получено. Основными ориентирами к назначению или отмене препаратов служат инструкции к применению препаратов, информация об их побочных действиях, а также рекомендации по лечению гипергликемии в условиях тяжелых инфекционных заболеваний и в отделениях интенсивной терапии.

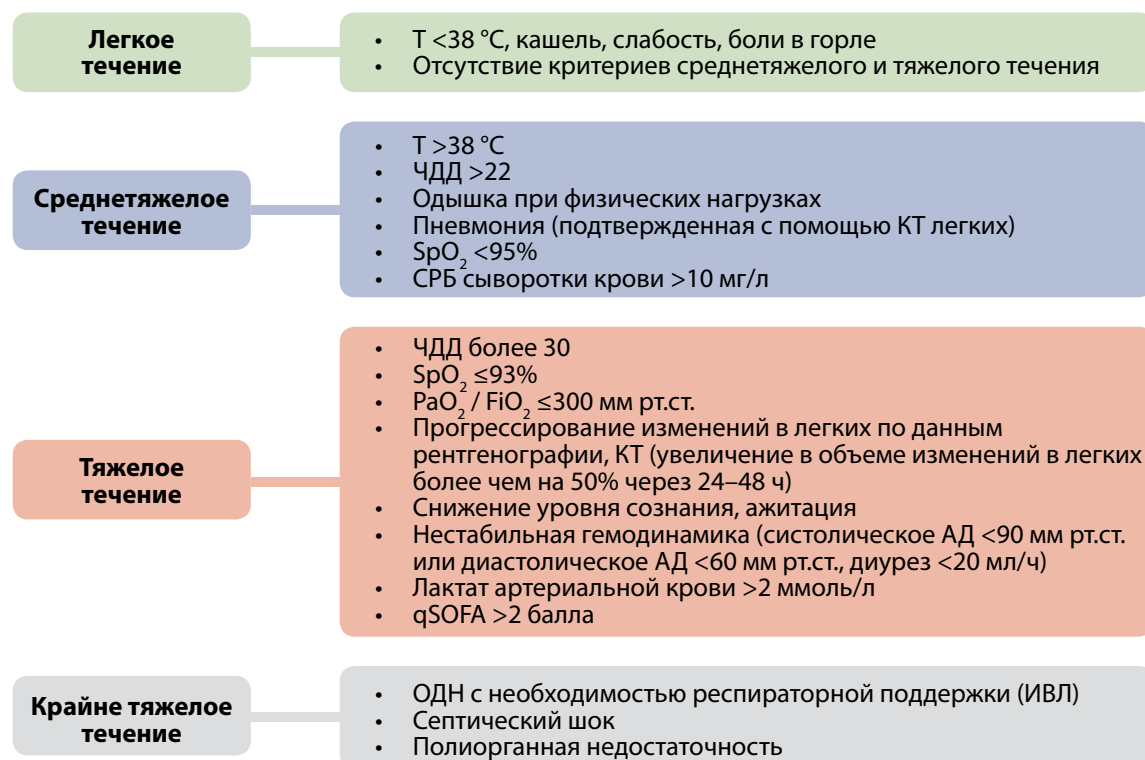


Рис. 2. Классификация COVID-19 по степени тяжести [24].

ЧДД – частота дыхательных движений; КТ – компьютерная томография; ОДН – острая дыхательная недостаточность; СРБ – С-реактивный белок; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; SpO<sub>2</sub> – насыщение крови кислородом; PaO<sub>2</sub> – парциальное давление кислорода; FiO<sub>2</sub> – фракция вдыхаемого кислорода; qSOFA – quick Sequential Organ Failure Assessment, шкала быстрой последовательной оценки органной недостаточности.

Решение вопроса об изменении сахароснижающей терапии у больного СД, заболевшего COVID-19, принимается на основании тяжести течения COVID-19 и качества контроля гликемии.

#### Тяжесть течения COVID-19.

Согласно «Временным методическим рекомендациям: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» МЗ РФ, 6-я версия от 28.04.20 [24], выделяют **4 степени тяжести** течения данного заболевания (рис. 2).

#### Целевые значения гликемии

Основными индикаторами контроля гликемии в условиях острой вирусной инфекции являются в большей степени показатели ежедневного самоконтроля гликемии или систем суточного мониторинга гликемии (CGM, Flash-мониторинг), нежели уровень HbA<sub>1c</sub>.

**При легком и бессимптомном течении** заболевания COVID-19 требования к контролю гликемии остаются прежними (как в доинфекционном периоде). Максимальные значения гликемии в течение суток не должны превышать 8 ммоль/л, при суточном мониторинге гликемии системами CGM время в диапазоне от 4 до 8 ммоль/л должно быть не менее 70% для молодых людей и не менее 50% для пожилых и ослабленных [25].

**При среднетяжелом и тяжелом течении** ориентирами служат рекомендации для больных диабетом в период острых заболеваний [26]. С целью профилактики развития как кетоацидоза, так и гипогликемических состояний важно поддерживать уровни гликемии перед едой 6–7 ммоль/л, в течение дня – до 10 ммоль/л.

#### Пациенты с СД 1 типа

Продолжают терапию инсулином в прежних дозах. Более часто контролируют гликемию (не реже 7–8 раз в сутки). При повышении ГПН более 13–15 ммоль/л измеряют уровень кетонов в моче, увеличивают дозы инсулина короткого (ИКД) и ультракороткого действия (ИУКД) во время плановых инъекций перед едой. Не рекомендуется делать инъекции чаще чем 1 раз в 3–4 ч (для ИКД) или 2–3 ч (для ИУКД), следует сначала оценить действие предыдущей дозы.

Идеальным решением для удержания гликемического контроля в целевых значениях могло бы быть применение инсулиновых помп с функциями обратной связи (или с функцией остановки подачи инсулина при развитии гипогликемии), что позволило бы достигать оптимальных параметров гликемии без рисков гипогликемических состояний.

#### Пациенты с СД 2 типа

**При нетяжелом течении** заболевания (температура <38,5 °С, отсутствие одышки, достаточная сатурация крови кислородом SpO<sub>2</sub> >93%) и ГПН <13 ммоль/л, отсутствии кетонурии.

Больные СД2 продолжают текущую терапию (любые классы препаратов). Метформин остается базовым препаратом при его переносимости. Опубликовано несколько масштабных исследований, свидетельствующих о том, что лечение метформином больных с хроническими респираторными заболеваниями [27] и даже с обструктивной болезнью легких [28] в течение нескольких лет приводило к значимому снижению риска смертности по сравнению с больными, не получавшими этот препарат.



**При среднетяжелом и тяжелом течении заболевания (лихорадка, одышка, пневмония, снижение сатурации крови кислородом  $SpO_2 < 93\%$ ) и ГПН  $< 13$  ммоль/л, отсутствии кетонурии.**

Как отечественные (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ) [29, 30], так и международные эксперты [25, 31, 32] рекомендуют отмену метформина, препаратов сульфонилмочевины (с высоким риском гипогликемии), агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) и глифлозинов. При среднетяжелом течении условно можно продолжить терапию ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (ДПП4), препаратами сульфонилмочевины с низким риском гипогликемии (гликлазид МВ). При отмене вышеуказанных препаратов к терапии добавляется инсулин в дозах, позволяющих удерживать целевые значения гликемии.

**КАКИЕ ОПАСЕНИЯ ВОЗНИКАЮТ В СВЯЗИ С ПРИМЕНЕНИЕМ РЯДА САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ?**

*Метформин.* В условиях гипертермии, дегидратации и гипоксии, вызванной поражением альвеол, применение метформина повышает риски развития лактацидоза, что требует его отмены. Важно помнить, что метформин противопоказан при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ)  $< 30$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, при развитии острой почечной недостаточности, при септическом шоке и других состояниях, сопровождающихся выраженной гипоксией. Однако имеются данные, полученные на большой когорте пациентов с СД2 (n=7404), находившихся в отделениях интенсивной терапии Дании по разным причинам, в том числе с тяжелой пневмонией, что применение этого препарата за 90 дней до развития критически тяжелого состояния снижало летальность на 17–20% по сравнению с больными, не получавшими метформин [33].

*Препараты сульфонилмочевины (ПСМ).* При гипертермии дозы этих препаратов следует увеличивать до максимальных. Однако нужно помнить, что применение ПСМ сопряжено с высоким риском развития гипогликемических состояний (особенно прием глибенкламида). Гипогликемии являются одним из наиболее опасных факторов риска развития тяжелых сердечно-сосудистых исходов. Поэтому у всех лиц с высоким риском гипогликемии (пожилые, больные с нарушенной функцией почек, сердечно-сосудистыми заболеваниями) применение ПСМ не рекомендуется, за исключением препаратов с низким риском гипогликемии (например, гликлазид МВ).

*Агонисты рецепторов ГПП-1.* Частыми побочными эффектами этих препаратов являются тошнота, рвота, потеря аппетита. Эти симптомы могут усугубить имеющуюся дегидратацию у больных с тяжелой формой COVID-19. Кроме того, эти же симптомы могут «замаскировать» развивающийся кетоацидоз, что приведет к позднему назначению инсулина и тяжелой декомпенсации заболевания. Поэтому при появлении диспепсических симптомов агонисты рецепторов ГПП-1 следует отменить. При хорошей переносимости препаратов они могут быть продолжены.

*Ингибиторы натрийглюкозного транспортера 2 (НГЛТ2) (глифлозины).* В условиях гипертермии и дегидратации эти препараты могут спровоцировать раз-

витие зугликемического кетоацидоза, поэтому их рекомендовано отменять. Однако американские ученые предположили, что, возможно, эта группа препаратов может оказать защитный эффект у больных COVID-19, замедлить прогрессирование заболевания и снизить частоту летальных исходов. Американский Институт сердца Святого Луки и компания «Астра Зенека» инициировали беспрецедентно смелое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование 3-й фазы (DARE-19) по применению ингибитора НГЛТ2 дапаглифлозина в качестве препарата для предупреждения тяжелых исходов COVID-19 не только у больных СД2, но и у пациентов с ИБС, сердечной недостаточностью или патологией почек даже в отсутствие СД2 [34]. Поводом для такого решения послужили данные масштабного исследования DECLARE [35], продемонстрировавшие защитное действие дапаглифлозина на сердце и почки у пациентов с СД2, а также исследование DAPA-HF [36], показавшее снижение прогрессирования сердечной недостаточности у лиц в том числе без СД2. В исследовании примут участие больные с легкой и среднетяжелой стадиями COVID-19. Длительность терапии дапаглифлозином в дозе 10 мг составит 30 дней. В качестве исходов будет оценено время до наступления смерти либо до развития функциональной недостаточности органов и систем [34].

*Ингибиторы ДПП4.* Препараты в целом имеют хорошую переносимость. Предположительно их прием можно продолжить при среднетяжелом течении заболевания. Исключение составляет препарат саксаглиптин, который в исследовании SAVOR-TIMI 53 приводил к более частой госпитализации больных в связи с сердечной недостаточностью. Также необходимо помнить, что в редких случаях препараты могут вызвать симптомы острого панкреатита. В этом случае они немедленно отменяются.

*Тиазolidиндионы (глитазоны).* Не рекомендуются вследствие опасности задержки жидкости, развития отеочного синдрома и прогрессирования сердечной недостаточности.

**При любой степени тяжести заболевания и ГПН  $> 13$ – $15$  ммоль/л.** Рекомендовано начало инсулинотерапии. Схемы перевода пациентов с СД2 на инсулинотерапию подробно изложены в «Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, 9-й выпуск» [37].

**ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ СД В УСЛОВИЯХ COVID-19**

**Вопрос применения глюкокортикоидов (ГК)**

Синтетические ГК уже давно применяются для лечения аутоиммунных заболеваний в связи с их выраженной иммуносупрессивной активностью. ГК являются мощными регуляторами воспаления. В воспаленной ткани они взаимодействуют с макрофагами и подавляют синтез эйкозаноидов, которые являются медиаторами, вызывающими расширение сосудов и повышение их проницаемости. ГК ингибируют экспрессию многих провоспалительных цитокинов, включая интерлейкины (IL) IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-11, IL-12, IL-13, IL-16, IL-17, интерферон- $\gamma$  (IFN $\gamma$ ), фактор некроза опухоли (TNF), а также ослабляют передачу сигнала от цитокинового рецептора. ГК иници-

ируют программы генов в моноцитах и макрофагах, которые способствуют фагоцитозу «умерших» клеток и остального клеточного мусора. Все эти эффекты ГК подробно освещены в обзоре Petrillo и соавт. [38].

Учитывая столь мощный противовоспалительный потенциал ГК, эти препараты широко начали применяться в лечении COVID-19 с целью подавления «цитокинового шторма». Однако в процессе назначения этих препаратов возникли опасения в связи с более частым развитием осложнений заболевания, включая острый респираторный дистресс-синдром, или усилением репликации вируса, выявленной по более высокой концентрации вирусной РНК через 2–3 нед после начала лечения ГК (по сравнению с группой плацебо) [39]. Детальный анализ этих исследований позволяет предположить, что наиболее важным для получения позитивного противовоспалительного эффекта ГК в лечении COVID-19 является время назначения препаратов и их дозы. Высокие «пульсовые» 1–2 дозы препаратов в острой фазе инфекции могут очень эффективно подавить воспалительную реакцию, в то время как длительное введение ГК может провоцировать интенсивную репликацию вируса. Эта гипотеза подтверждается исследованиями, где высокие дозы стероидов оказывали благоприятный эффект на течение острого респираторного дистресс-синдрома, но не в условиях коронавируса [40].

#### Вопрос применения блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС)

Вопрос о применении блокаторов РАС горячо обсуждается в отечественной и мировой литературе в связи с приходом пандемии COVID-19. Такие препараты, как ингибиторы АПФ (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), являются наиболее эффективными и назначаемыми при артериальной гипертензии, диабетической нефропатии, сердечной недостаточности. При этом хорошо известно, что эти группы препаратов значительно повышают экспрессию фермента АПФ2, который одновременно является рецептором нового коронавируса SARS-CoV-2 [8]. Поэтому, чисто теоретически, возникло опасение, что эти препараты могут спровоци-

ровать более интенсивное связывание вируса со своими рецепторами – АПФ2, которых стало больше на блокаторах РАС, и более активное проникновение вируса в клетки. Однако за прошедшие 150 дней от начала коронавирусной атаки не поступило ни одного убедительного доказательства об ухудшении течения COVID-19 у людей, получающих блокаторы РАС. В ретроспективном анализе 112 китайских инфицированных больных не было достоверных различий в приеме блокаторов РАС между выжившими и умершими [41].

Ведущие международные и российские медицинские ассоциации сделали единодушные заявления, что в связи с отсутствием каких-либо доказательств о вреде иАПФ или БРА в контексте пандемии COVID-19 сохраняются настоятельные рекомендации продолжить терапию препаратами, блокирующими РАС [42, 43].

Представленные в обзоре данные в основном базируются на результатах наблюдений китайских, американских и итальянских врачей-исследователей, поскольку в этих странах в сложившейся ситуации накопился наибольший опыт борьбы с коронавирусной инфекцией. В России вся информация об инфицированных больных стекается в единый Федеральный регистр COVID-19. В свою очередь, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ инициировало сбор информации о больных СД (1 и 2 типов), перенесших пневмонию с февраля 2020 г. (в рамках Регистра больных сахарным диабетом). Анализ полученных в Регистре сахарного диабета данных будет представлен в ближайших выпусках журнала «Сахарный диабет».

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

**Участие авторов.** Шестакова М.В. – написание, редактирование и финальное утверждение рукописи; Мокрышева Н.Г. – редактирование и финальное утверждение рукописи; Дедов И.И. – 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

- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
- Epidemiology Working Group for Ncip Epidemic Response. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. (In Chinese)]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020;41(2):145–151. doi: <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003>
- CDC. Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with coronavirus disease 2019 – United States, February 12 – March 28, 2020. *MMWR*. 2020;69(13):382–386.
- Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683>
- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th dn. Brussels, Belgium; 2019.
- Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):303–310. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.004>
- Huang J, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia – a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):395–403. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.018>
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271–280.e8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- Xu H, Zhong L, Deng J, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci*. 2020;12(1):8. doi: <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0074-x>
- Zou X, Chen K, Zou J, et al. The single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to Wuhan 2019-nCoV infection. *Front Med*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0>
- Rabi FA, Al Zoubi MS, Kasasbeh GA, et al. SARS-CoV-2 and coronavirus disease 2019: what we know so far. *Pathogens*. 2020;9(3):231–235. doi: <https://doi.org/10.3390/pathogens9030231>
- Roca-Ho H, Riera M, Palau V, et al. Characterization of ACE and ACE2 287 expression within different organs of the NOD mouse. *Int J Mol Sci*. 2017;18(3). pii: E563. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms18030563>

13. Brufsky A. Hyperglycemia, hydroxychloroquine, and the COVID-19 epidemic. *J Medical Virology*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.25887>
14. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection – a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):727–732. doi: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1746199>
15. Wang Q, Fang P, He R, et al. O-GlcNAc transferase promotes influenza A virus-induced cytokine storm by targeting interferon regulatory factor-5. *Sci Adv*. 2020;6(16):eaz7086. doi: <https://doi.org/10.1126/sciadv.aaz7086>
16. Guo W, Li M, Dong Y, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;e3319. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3319>
17. Yang JK, Feng Y, Yuan MY, et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet Med*. 2006;23(6):623–628. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01861.x>
18. Bode B, Garrett V, Messler J, et al. Glycemic characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol*. 2020;1932296820924469. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296820924469>
19. Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(7):6049–6057. doi: <https://doi.org/10.18632/aging.103000>
20. Daousi C, Casson IF, Gill GV, et al. Prevalence of obesity in type 2 diabetes in secondary care: association with cardiovascular risk factors. *Postgrad Med J*. 2006;82(966):280–284. doi: <https://doi.org/10.1136/pmj.2005.039032>
21. Garg S, Kim L, Whitaker M, et al. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019 – COVID-NET, 14 states, march 1–30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(15):458–464. doi: <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6915e3>
22. Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of obesity and severe obesity among adults: United States, 2017–2018. *NCHS Data Brief No. 360*, February 2020. Available from: <https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db360-h.pdf>
23. Simmonet A, Chetboun M, Poissy J, et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity (Silver Spring)* 2020. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/oby.22831>
24. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), 6-я версия от 28.04.20 (static-1.rosminzdrav.ru). — Минздрав России, 2020. [Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii: profilaktika, diagnostika i lecheniye novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19), 6-ya versiya ot 28.04.20 (static-1.rosminzdrav.ru). Minzdrav Rossii; 2020. (In Russ.)] Доступно по: [https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attach/000/050/122/original/28042020\\_%D0%9CR\\_COVID-19\\_v6.pdf](https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attach/000/050/122/original/28042020_%D0%9CR_COVID-19_v6.pdf). Ссылка активна на 28.04.2020.
25. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020. pii: S2213-8587(20)30152-2. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30152-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30152-2)
26. Egi M. Acute glycemic control in diabetics. How sweet is optimal? Con: Just as sweet as in nondiabetic is better. *J Intensive Care*. 2018;6:70. doi: <https://doi.org/10.1186/s40560-018-0337-1>
27. Mendy A, Gopal R, Alcorn JF, Forno E. Reduced mortality from lower respiratory tract disease in adult diabetic patients treated with metformin. *Respirology*. 2019;24(7):646–651. doi: <https://doi.org/10.1111/resp.13486>
28. Ho T, Huang C, Tsai Y, et al. Metformin use mitigates the adverse prognostic effect of diabetes mellitus in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2019;20(1):69. doi: <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1035-9>
29. Мокрышева Н.Г., Галстян Г.Р., Киржаков М.А., и др. Рекомендации для врачей по лечению эндокринных заболеваний в условиях пандемии COVID-19. Пандемия COVID-19 и эндокринопатии. — М.: ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», 2020. [Mokrysheva NG, Galstyan GR, Kirzhakov MA, et al. Rekomendatsii dlya vrachey po lecheniyu endokrinnykh zabolevaniy v usloviyakh pandemii COVID-19. Pandemiya COVID-19 i endokrinopatii. Moscow: FGBU «NMITs endokrinologii»; 2020. (In Russ.)] Доступно по: <https://www.endocrincentr.ru/rekomendacii-dlya-vrachey-po-lecheniyu-endokrinnykh-zabolevaniy-v-usloviyakh>. Ссылка активна на 28.04.2020.
30. Гринева Е.Н., Халимов Ю.Ш., Бабенко А.Ю., и др. Рекомендации по ведению больных COVID-19 и эндокринными заболеваниями в период пандемии. — М.: ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», 2020. [Grineva EN, KHalimov YuSh, Babenko AYU, et al. Rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh COVID-19 i endokrinnyimi zabolevaniyami v period pandemii. Moscow: FGBU «NMITs im. V.A. Almazova»; 2020. (In Russ.)] Доступно по: <http://www.almazovcentre.ru/?p=62944>. Ссылка активна на 28.04.2020.
31. Royal Australian College of General Practitioners (RACGP). Diabetes management during the coronavirus pandemic: be proactive and prepared. Available from: [https://www.racgp.org.au/getmedia/97a5abb4-1290-42cb-91c0-eabcaa8ca590/Diabetes-management-during-coronavirus-pandemic\\_1.pdf.aspx](https://www.racgp.org.au/getmedia/97a5abb4-1290-42cb-91c0-eabcaa8ca590/Diabetes-management-during-coronavirus-pandemic_1.pdf.aspx)
32. Hartmann-Boyce J, Morris E, Goyder C, et al. Managing diabetes during the COVID-19 pandemic. [cited 8 April 2020] Available from: <https://www.cebm.net/covid-19/managing-diabetes-during-the-covid-19-pandemic/>
33. Christiansen C, Johansen M, Christensen S, et al. Preadmission metformin use and mortality among intensive care patients with diabetes: a cohort study. *Crit Care*. 2013;17(5):R192. doi: <https://doi.org/10.1186/cc12886>
34. Dapagliflozin in Respiratory Failure in Patients With COVID-19 (DARE-19). [cited 17 April 2020] Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04350593>
35. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347–357. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>
36. McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. DAPA-HF trial committees and investigators. dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995–2008. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>
37. 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. — №S1-1. — 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(S1-1):1–144. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM22151>
38. Petrillo MG, Bortner C, Cidowski JA. Glucocorticoids: inflammation and immunity. *The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Health and Disease*. 2017;43–63. doi: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-45950-9\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-319-45950-9_3)
39. Russell B, Moss C, Rigg A, Hemelrijk MV. COVID-19 and treatment with NSAIDs and corticosteroids: should we be limiting their use in the clinical setting? *Eancer*. 2020;14:1023. doi: <https://doi.org/10.3332/ecancer.2020.1023>
40. Zhao Z, Zhang F, Xu M, et al. Description and clinical treatment of an early outbreak of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangzhou, PR China. *J Med Microbiol*. 2003;52(Pt 8):715–720. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.05320-0>
41. Peng YD, Meng K, Guan HQ, et al. [Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV. (In Chinese)]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2020;48:E004. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112148-20200220-00105>
42. European Society of Cardiology. Position statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers. [cited 13 March 2020] Available from: [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang)
43. American Heart Association. HFSA/ACC/AHA statement addresses concerns re: using RAAS antagonists in COVID-19. [cited 20 March 2020] Available from: [https://professional.heart.org/professional/ScienceNews/UCM\\_505836\\_HFSAACCAHA-statement-addresses-concerns-re-using-RAAS-antagonists-in-COVID-19.jsp](https://professional.heart.org/professional/ScienceNews/UCM_505836_HFSAACCAHA-statement-addresses-concerns-re-using-RAAS-antagonists-in-COVID-19.jsp)

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]**

\***Шестакова Марина Владимировна**, д.м.н., профессор, академик РАН [**Marina V. Shestakova**, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 117036 Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: [nephro@endocrincentr.ru](mailto:nephro@endocrincentr.ru)

**Мокрышева Наталья Георгиевна**, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; eLibrary SPIN: 5624-3875; e-mail: [nm70@mail.ru](mailto:nm70@mail.ru)

**Дедов Иван Иванович**, д.м.н., профессор, 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](mailto:dedov@endocrincentr.ru)

**ЦИТИРОВАТЬ:**

Шестакова М.В., Мокрышева Н.Г., Дедов И.И. Сахарный диабет в условиях вирусной пандемии COVID-19: особенности течения и лечения// *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №2. — С. 132-139. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12418>

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Shestakova MV, Mokrysheva NG, Dedov II. Course and treatment of diabetes mellitus in the context of COVID-19. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(2):132-139. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12418>



Директор ФГБУ НМИЦ эндокринологии –  
член-корр. РАН Мокрышева Наталья Георгиевна

Основные направления деятельности Института:  
диагностика, лечение и профилактика сахарного диабета

### Преимущества лечения в Институте диабета ФГБУ НМИЦ эндокринологии

Принцип системного обследования и лечения / комплексная  
помощь всех специалистов в области диабетологии и смежных  
специальностей

Принцип максимальной органопротекции / максимально  
эффективные методы лечения при минимальной травматизации

Принцип непрерывного наблюдения / возможность  
пожизненного амбулаторного наблюдения и профилактической  
помощи в условиях НМИЦ эндокринологии

### Отделение терапии сахарного диабета с референс-центром обучения управлению диабетом

- Обучение пациентов, врачей, медицинских сестер принципам  
управления сахарным диабетом и его осложнениями
- Обучение принципам помповой инсулинотерапии  
(в том числе беременных с сахарным диабетом)
- Наблюдение психотерапевта и психосоциальная реабилитация

### Отделение эпидемиологии и регистра сахарного диабета

- Организационно-методическое сопровождение мониторинга  
сахарного диабета на территории Российской Федерации
- Информационно-аналитическая база данных всех  
клинических сведений о пациентах с сахарным диабетом в РФ
- Изучение ключевых демографических показателей  
(распространенности, заболеваемости, смертности)  
у пациентов с сахарным диабетом
- Программы обследования пациентов с сахарным диабетом  
в регионах РФ в мобильном лечебно-диагностическом модуле  
«Диабет-центр»

### Отделение диабетической ретинопатии и офтальмохирургии

- Лазерная коагуляция сетчатки  
(90–95% эффективности при своевременном обращении)
- Хирургическое лечение катаракты методом  
факоэмульсификации хрусталика с имплантацией  
современных моделей  
эластичных интраокулярных линз
- Операции при глаукоме



**Действуем**

# ДИАБЕТА

и его осложнений с использованием  
высокотехнологичных методов медицинской  
помощи

Директор института диабета –  
д.м.н., проф., акад. РАН  
Шестакова Марина Владимировна



## Отдел кардиологии и сосудистой хирургии

- Современная диагностика сердечно-сосудистой патологии, включая коронарографию
- Интервенционные методы лечения (баллонная ангиопластика со стентированием коронарных артерий)
- Программа клиничко-диспансерного наблюдения и лечения больных с прогрессирующей сердечной недостаточностью



## Отделение диабетической стопы

- Консервативное лечение ран стопы и голеней, профилактика ампутаций (90-95% эффективности при своевременном обращении)
- Хирургическое закрытие и пластика длительно не заживающих ран стопы
- Внутрисосудистое восстановление кровотока по артериям нижних конечностей
- Консультация врача-ортопеда с изготовлением индивидуальных стелек и обуви, подиатрический уход за кожей стопы



## Отделение диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации

- Определение генетического риска, ранняя диагностика диабетической нефропатии и других заболеваний почек
- Профилактика прогрессирования диабетической нефропатии
- Заместительная почечная терапия (хронический гемодиализ)
- Посттрансплантационная реабилитация

**на опережение!**

117036, Москва,  
ул. Дмитрия Ульянова, 11  
м. Академическая  
+7495 500-00-90  
[www.endocrincentr.ru](http://www.endocrincentr.ru)



# Эндокринологическая помощь в домашних условиях



**ФГБУ НМИЦ эндокринологии – уникальный ведущий в Российской Федерации и странах СНГ современный лечебно-диагностический и научно-исследовательский комплекс эндокринологического профиля**

Центр аккумулирует самые современные научные достижения отечественных и зарубежных специалистов в области эндокринологии, проводит экспертный анализ научных достижений и координирует работу региональных эндокринологических – диабетологических центров

**Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии предлагает услуги по предоставлению медицинской помощи на дому врача-эндокринолога**

**Консультации оказывают специалисты** в области диагностики и лечения заболеваний щитовидной железы, сахарного диабета, синдрома диабетической стопы, а также детские эндокринологи. В домашних условиях пациентам выполняются УЗИ щитовидной железы, УЗДГ артерий нижних конечностей, ЭКГ и необходимые лабораторные исследования.

Консультации на дому проводят специалисты, имеющие степени **доктора медицинских наук, кандидата медицинских наук**, а также врачи высшей категории.



**В домашних условиях пациентам проводятся:**

- лабораторная **диагностика нарушений углеводного обмена** (включая гликозилированный гемоглобин – HbA<sub>1c</sub>);
- **коррекция таблетированной сахароснижающей терапии** и инсулинотерапии;
- **лечение трофических язв** различной природы, в том числе при развитии синдрома диабетической стопы;
- терапия **диабетической остеоартропатии** (стопы Шарко) с наложением индивидуальной разгрузочной гипсовой повязки;
- **диагностика и лечение заболеваний щитовидной железы**, включая ультразвуковое и гормональные исследования;
- **консультирование** по всему спектру **эндокринной патологии** (заболеваний гипопифиза, надпочечников, половых желез) и др.

**Вызов врача на дом возможен по Москве и Московской области ежедневно с 8.30 до 16.00, кроме субботы и воскресенья.**

**Оформить заявку и уточнить стоимость консультации можно по телефону:**

**8 (916) 996-74-60 или 8 (499) 500-00-90.**





## СВЕРХБЫСТРОДЕЙСТВУЮЩИЙ ИНСУЛИН АСПАРТ: ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ИХ ВЛИЯНИЕ НА КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

© Х. Хаар<sup>1\*</sup>, Т. Хайзе<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Отдел клинической фармакологии, «Ново Нордиск», Соброрг, Дания

<sup>2</sup>«Профиль», Нейсс, Германия

**Сверхбыстродействующий инсулин аспарт представляет собой инсулин аспарт (иАсп) с добавлением двух вспомогательных веществ, никотинамида и L-аргинина, для обеспечения ускоренного всасывания и стабильности состава после подкожного введения по сравнению с ранее разработанными аналогами инсулина ультракороткого действия.** Фармакокинетические/фармакодинамические свойства сверхбыстродействующего инсулина аспарт были охарактеризованы в клинико-фармакологических исследованиях с сопоставимой общей методологией. У пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1) или 2 типа (СД2) профили сывороточной концентрации иАсп и снижение уровня глюкозы смещены по временной шкале влево у сверхбыстродействующего инсулина аспарт по сравнению с иАсп. Кроме того **применение сверхбыстродействующего инсулина аспарт обеспечивает более раннее начало действия, в 2 раза большую концентрацию и увеличение в 2,5 раза сахароснижающего эффекта в течение 30 минут после подкожной инъекции, а также более раннее окончание действия.** Аналогичные результаты были продемонстрированы при постоянной подкожной инфузии инсулина (ППИИ). Улучшенные фармакологические свойства сверхбыстродействующего инсулина аспарт по сравнению с иАсп одинаковы для всех групп населения, включая пожилых людей, детей\*, подростков и японцев. **Таким образом, фармакологические характеристики сверхбыстродействующего инсулина аспарт в большей степени соответствуют секреции инсулина у здоровых людей, что дает сверхбыстродействующему инсулину аспарт больший потенциал для улучшения постпрандиальной гликемии у пациентов с СД.** Так, по сравнению с исходными значениями изменение концентрации глюкозы через 1 ч после приема пищи значимо лучше у сверхбыстродействующего инсулина аспарт по сравнению с иАсп при его использовании в базис-болюсной или помповой инсулинотерапии в исследованиях III фазы у пациентов с СД1 или СД2. В данном обзоре обобщены опубликованные в настоящее время результаты клинико-фармакологических исследований сверхбыстродействующего инсулина аспарт и обсуждаются его клинические преимущества по сравнению с уже существующими аналогами инсулина ультракороткого действия.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сверхбыстродействующий инсулин аспарт; фармакокинетика; фармакодинамика; клэмп

### FAST-ACTING INSULIN ASPART: A REVIEW OF ITS PHARMACOKINETIC AND PHARMACODYNAMIC PROPERTIES AND THE CLINICAL CONSEQUENCES

© Hanne Haahr<sup>1\*</sup>, Tim Heise<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinical Pharmacology Department, Novo Nordisk A/S, Søborg, Denmark

<sup>2</sup>Profil, Neuss, Germany

Fast-acting insulin aspart (faster aspart) is insulin aspart (IAsp) with two added excipients, L-arginine and niacinamide, to ensure formulation stability with accelerated initial absorption after subcutaneous administration compared with previously developed rapid-acting insulins. The pharmacokinetic/pharmacodynamic properties of faster aspart have been characterised in clinical pharmacology trials with comparable overall methodology. In subjects with type 1 (T1D) or type 2 (T2D) diabetes, the serum IAsp concentration-time and glucose-lowering effect profiles are left-shifted for faster aspart compared with IAsp. In addition, faster aspart provides earlier onset, doubling of initial exposure, and an up to 2.5-fold increase in initial glucose-lowering effect within 30 min of subcutaneous injection, as well as earlier offset of exposure and effect. Similar results have been shown using continuous subcutaneous insulin infusion (CSII). The improved pharmacological properties of faster aspart versus IAsp are consistent across populations, i.e. in the elderly, children, adolescents and the Japanese. Thus, the faster aspart pharmacological characteristics more closely resemble the mealtime insulin secretion in healthy individuals, giving faster aspart the potential to further improve postprandial glucose control in subjects with diabetes. Indeed, change from baseline in 1-h postprandial glucose increment is in favour of faster aspart versus IAsp when used as basal-bolus or CSII treatment in phase III trials in subjects with T1D or T2D. This review summarises the currently published results from clinical pharmacology trials with faster aspart and discusses the potential clinical benefits of faster aspart compared with previous rapid-acting insulin products.

**KEYWORDS:** faster aspart; pharmacokinetic; pharmacodynamic; clamp

\* – На 01.05.2020 данное показание не одобрено на территории Российской Федерации. – *Примечание редакции.*

Несмотря на преимущества аналогов инсулина ультракороткого действия по сравнению с человеческим инсулином короткого действия в отношении их фармакокинетических/фармакодинамических характеристик, все еще существует потребность в более ускоренном всасывании и действии инсулина, чтобы лучше имитировать физиологическую секрецию инсулина во время приема пищи.

У сверхбыстродействующего инсулина аспарт фармакокинетический/фармакодинамический профили смещены влево, что соответствует более раннему началу, вдвое большему первоначальному действию и 2,5-кратному увеличению сахароснижающего эффекта в течение первых 30 минут, а также более раннему прекращению действия и сахароснижающего эффекта по сравнению с инсулином аспарт.

В исследованиях III фазы было показано более близкое сходство фармакологических характеристик сверхбыстродействующего инсулина аспарт по отношению к эндогенной секреции инсулина у здоровых индивидуумов во время приема пищи, что приводит к улучшению постпрандиальной гликемии у пациентов с диабетом по сравнению с ранее разработанными аналогами инсулина ультракороткого действия.

## ВВЕДЕНИЕ

У пациентов с (СД) снижение постпрандиального уровня глюкозы (ППГ) является важным аспектом оптимизации общего гликемического контроля и достижения гликемических целей [1, 2]. У здоровых людей секреция инсулина происходит сразу после приема пищи, контролируя тем самым уровень ППГ [3]. Стремление достичь лучшего контроля постпрандиальной гликемии у пациентов с СД предполагает введение инсулина во время приема пищи с профилем абсорбции, который имитирует эндогенную секрецию инсулина после приема пищи в здоровом состоянии [4–6].

Аналоги инсулина ультракороткого действия используются у пациентов с СД 1 типа (СД1) в режимах базис-болюсной терапии или при непрерывной подкожной инфузии инсулина (НПИИ), а также у пациентов с СД 2 типа (СД2), которым необходимо интенсифицировать лечение путем добавления инъекций инсулина перед приемом пищи к базальному инсулину в сочетании с приемом пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) [7]. Ранее разработанные аналоги инсулина ультракороткого действия (инсулин аспарт [иАсп], инсулин лизпро и инсулин глулизин) обеспечивают более быстрое всасывание и более раннее начало снижения уровня глюкозы крови, что приводит к улучшению контроля ППГ по сравнению с человеческим инсулином короткого действия [8, 9]. Однако скорость их всасывания недостаточна для оптимизации ППГ при введении инсулина в начале приема пищи [10, 11]. В большинстве случаев, наибольшее снижение ППГ достигается при введении этих инсулинов за 15–30 минут до еды [10, 11]. В соответствии с утвержденными инструкциями, а также для простоты и, исходя из практических соображений, многие пациенты с диабетом используют минимальный интервал между введением инсулина и началом приема пищи или вообще не используют его [12]. **Таким образом, существует**

**клиническая потребность в применении прандиальных инсулинов со сверхбыстрой абсорбционной способностью, чтобы дополнительно минимизировать отличия от постпрандиальной секреции инсулина в здоровом состоянии.**

Сверхбыстродействующий инсулин аспарт (иАсп) представляет собой иАсп с добавлением никотинамида для достижения ускоренного всасывания после подкожного введения по сравнению с существующими аналогами инсулина ультракороткого действия [13–15]. Фармакологические свойства сверхбыстродействующего иАсп были продемонстрированы в нескольких клинических фармакологических исследованиях [16–27]. Кроме того, в исследованиях III фазы были исследованы эффективность и безопасность применения сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп у пациентов с СД1 или СД2 [28–35]. В настоящем обзоре обобщены результаты исследований клинической фармакологии сверхбыстродействующего иАсп и обусловленные этими результатами его клинические преимущества по сравнению с иАсп на основании результатов исследований III фазы.

## СВЕРХБЫСТРОДЕЙСТВУЮЩИЙ ИНСУЛИН АСПАРТ

иАсп – аналог человеческого инсулина, где пролин в положении В28 заменен на аспарагиновую кислоту. По сравнению с иАсп сверхбыстродействующий иАсп был модифицирован путем добавления двух вспомогательных веществ – никотинамида (витамин В3) для увеличения скорости всасывания после подкожного введения и L-аргинина (аминокислота) для обеспечения стабильности состава. В растворе инсулина большинство молекул иАсп существуют в виде гексамеров, которые слишком велики, чтобы абсорбироваться [13]. В условиях, имитирующих подкожножировую клетчатку, никотинамид увеличивает долю мономеров, тем самым частично устраняя стадию, ограничивающую скорость всасывания, диссоциации гексамера на мономеры [13]. Соответственно, никотинамид способствует трансэндотелиальному транспорту иАсп [13]. Кроме того, исследования на свиньях показывают, что никотинамид может усиливать кровоток в коже через транзиторную локальную вазодилатацию, которая также может способствовать абсорбции иАсп после подкожного введения [13].

Никотинамид и L-аргинин включены в базу данных FDA США неактивных ингредиентов в препаратах для инъекций в более высоких концентрациях, чем в сверхбыстродействующем инсулине аспарт, и в базу данных безопасных пищевых веществ (GRAS) [36, 37]. В течение нескольких десятилетий исследования фармакологических доз перорального приема никотинамида у людей показали хороший профиль безопасности [38]. Локальные побочные эффекты никотинамида в месте инъекции маловероятны, так как было показано, что период полувыведения никотинамида из подкожного депо у свиней составляет всего ~5 мин [13]. Аминокислота L-аргинин содержится в пище, богатой белками, и было показано, что применение ее в виде пищевых добавок, в 5–10 раз превышающее среднесуточное потребление с пищей, безопасно и хорошо переносится [39].

Прежде чем выбрать вспомогательные вещества сверхбыстродействующего иАсп, предназначенные для дальнейшей клинической разработки, была предпринята системная фармакокинетическая оценка действия различных составов у людей, чтобы принять обоснованное решение относительно оптимального состава для баланса между скоростью всасывания и стабильности состава [27]. Никотинамид увеличивает скорость абсорбции, частично за счет ускорения образования мономеров [13], что, однако, также отрицательно влияет на стабильность состава. Напротив, другое вспомогательное вещество, цинк, удерживает мономер инсулина в гексамере инсулина и, следовательно, отрицательно влияет на скорость абсорбции, но важно для обеспечения стабильности состава [40]. На рис. 1 показана концептуальная модель, основанная на клинических фармакокинетических данных, описывающих, как скорость абсорбции зависит от различных концентраций никотинамида и цинка в составе сверхбыстродействующего иАсп. В клиническом фармакологическом исследовании были испытаны несколько составов сверхбыстродействующего иАсп с различными комбинациями концентраций никотинамида и цинка, и среди тех, которые имели приемлемую стабильность состава, для дальнейшей разработки был выбран препарат с наиболее высокой скоростью абсорбции. Недавние исследования показывают, что L-аргинин также способствует повышению стабильности инсулина за счет снижения агрегации инсулина в растворах с высокой ионной силой [41].

## МЕТОДОЛОГИЯ

Настоящий обзор включает 12 клинических фармакологических исследований [16–27] и 10 других

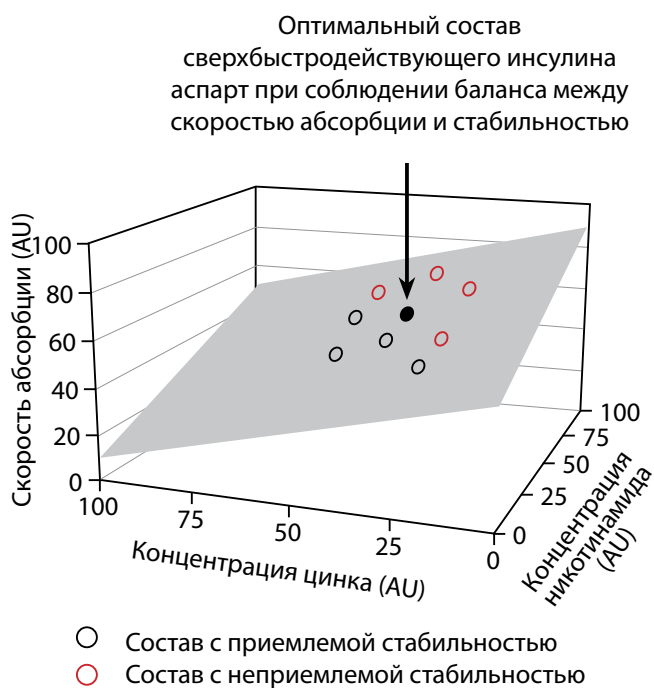


Рис. 1. Концептуальная модель, демонстрирующая влияние различных концентраций цинка и никотинамида в составе сверхбыстродействующего инсулина аспарт на скорость абсорбции после подкожного введения. AU – произвольные единицы измерения.

клинических исследований (большинство из них являются частью программы «Onset III фазы клинической разработки») [28–35, 42, 43] сверхбыстродействующего иАсп, идентифицированных в PubMed по терминам «клиническое исследование сверхбыстродействующего иАсп» и «начало действия сверхбыстродействующего иАсп», а также на сайте ClinicalTrials.gov для I фазы исследований, с использованием термина «сверхбыстродействующий иАсп». Чтобы быть включенным в этот обзор, требовалось, чтобы исследования были опубликованы в виде статьи, однако с двумя исключениями, где включение было расценено как весьма актуальное для полноты обзора [27, 33].

В исследованиях, характеризующих фармакологические свойства сверхбыстродействующего иАсп, общий дизайн и методология были максимально стандартизированы, при этом допускались незначительные различия в зависимости от конкретной популяции и целей исследования. Для обеспечения единообразия в отношении экспериментальных процедур и анализа данных все исследования были одноцентровыми, и только несколько центров были задействованы в рамках программы изучения клинической фармакологии сверхбыстродействующего иАсп. Во всех исследованиях использовалось однократное введение сверхбыстродействующего иАсп, и иАсп включался в качестве препарата сравнения, где это было уместно.

## Фармакокинетика

Забор образцов крови проводили непосредственно перед введением дозы и в установленные временные точки с высокой частотой до 12 ч после введения в большинстве исследований, с целью наиболее полной фиксации продолжительности действия у индивидуумов. Во всех исследованиях концентрация свободного сывороточного иАсп измерялась с использованием проверенного иАсп-специфичного фермент-связанного иммуносорбентного метода, применявшегося после осаждения полиэтиленгликолем (ПЭГ). В отдельных исследованиях концентрацию иАсп в сыворотке крови измеряли с использованием того же метода, но без осаждения ПЭГ [21].

## Фармакодинамика

В большинстве исследований клинической фармакологии сверхбыстродействующего иАсп сахароснижающий эффект оценивали с помощью эугликемического клэмп-теста с использованием либо ClampArt (Profil, Neuss, Германия) [19, 20, 24], Biostat (MTB Medizintechnik, Amstetten, Германия) [18], STG-22 глюкозоконтролируемой системы инфузии инсулина (Искусственная эндокринная поджелудочная железа; NIKKISO Co. Ltd., Токио, Япония) [25] или неавтоматизированного клэмп-теста [17]. Чтобы избежать влияния эндогенного инсулина на результаты клэмп-теста, во все исследования с использованием данного метода включались только пациенты с СД1, кроме одного исследования, специально проведенного для изучения фармакологических свойств сверхбыстродействующего иАсп у пациентов с СД2 [17]. Чтобы минимизировать секрецию эндогенного инсулина, целевой уровень глюкозы крови (ГК) был ниже у пациентов с СД2 (5,0 ммоль/л) [17], чем у пациентов с СД1 (5,5 ммоль/л) [18–20, 24, 25]. Тем не менее,

как и во всех других исследованиях с использованием клэмп-теста у пациентов с СД2, существует риск секреции эндогенного инсулина, который может усложнить интерпретацию полученных результатов [44]. В двух исследованиях, посвященных клинической фармакологии [22, 23] и в нескольких исследованиях III фазы [28–33] был проведен 4–6-часовой тест со стандартной пищевой нагрузкой для оценки динамики уровня ППГ при применении сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп. Во всех исследованиях, чтобы оценить фармакодинамику сверхбыстродействующего иАсп, используемый инсулин у участников исследования заменялся, и весь инсулин своевременно отменялся, чтобы избежать какого-либо влияния экзогенного инсулина на фармакодинамические результаты.

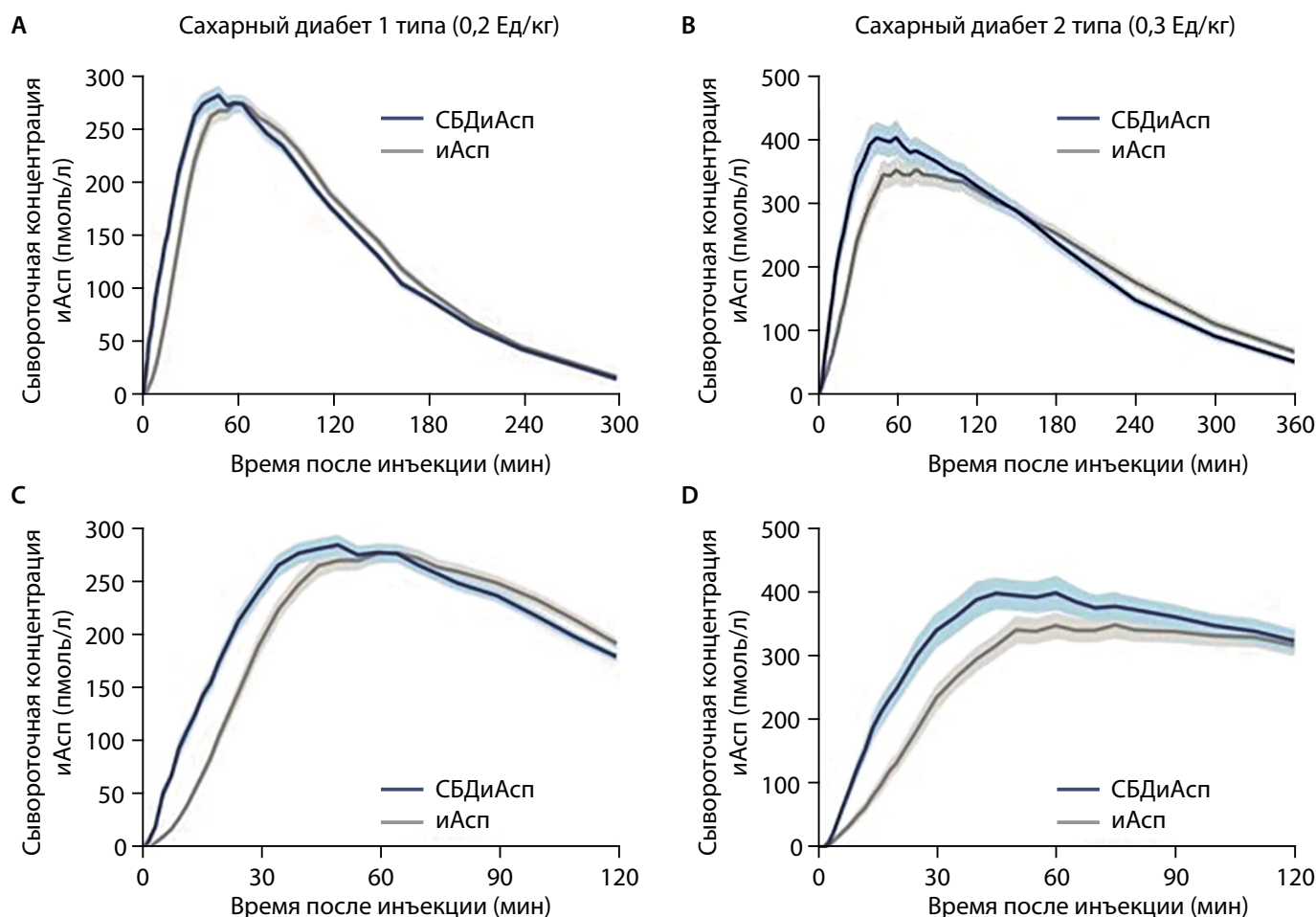
### ФАРМАКОКИНЕТИКА СВЕРХБЫСТРОДЕЙСТВУЮЩЕГО ИНСУЛИНА АСПАРТ

Фармакокинетика сверхбыстродействующего иАсп в сравнении с иАсп после подкожной инъекции была исследована в объединенном анализе 218 взрослых пациентов с СД1 на основе шести клинико-фармакологических исследований [16] и у 61 пациента с СД2 на основе одного исследования [17]. **Фармакокинетический профиль был**

**смещен влево в случае сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп во всех исследованиях у пациентов как с СД1, так и с СД2 (рис. 2), свидетельствуя о том, что фармакокинетический профиль сверхбыстродействующего иАсп более близко имитирует физиологическую секрецию эндогенного инсулина по сравнению с ранее разработанными ультракороткими инсулинами.**

#### Начало и ранняя фаза действия

**В объединенном анализе среди взрослых с СД1 начало появления сверхбыстродействующего иАсп в кровотоке происходило на ~5 минут раньше, время до достижения 50% максимальной концентрации ( $t_{\text{ранняя } 50\% \text{ Cmax}}$ ) было на ~10 минут короче, а время до достижения максимальной концентрации ( $t_{\text{max}}$ ) было на 7 минут короче по сравнению с иАсп (рис. 3А) [16].** В проведенных исследованиях по клинической фармакологии для оценки начала действия использовались показатели начала появления в кровотоке,  $t_{\text{ранняя } 50\% \text{ Cmax}}$  и  $t_{\text{max}}$ . Начало появления в кровотоке определялось как время от введения дозы до достижения концентрации иАсп в сыворотке крови  $\geq 10$  пмоль/л (нижний предел количественного определения), что наилучшим образом отражает истинное начало действия, тогда как  $t_{\text{ранняя } 50\% \text{ Cmax}}$  и  $t_{\text{max}}$



**Рис. 2.** Фармакокинетические профили при применении сверхбыстродействующего инсулина аспарт в сравнении с инсулином аспарт у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и сахарного диабета 2 типа. Средняя 5-часовая (А), 6-часовая (В) или 2-часовая (С, D) сывороточная концентрация иАсп в зависимости от времени после подкожной инъекции дозы 0,2 Ед/кг при СД1 (А, С) и 0,3 Ед/кг при СД2 (В, D). Пределы колебания вариабельности показывают стандартную ошибку. СБДиАсп – сверхбыстродействующий инсулин аспарт; иАсп – инсулин аспарт; СД1 – сахарный диабет 1 типа; СД2 – сахарный диабет 2 типа. Адаптировано из Heise и соавт. [16] в соответствии с условиями международной лицензии Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) и из Pieber и соавт. [17]



## А Конечная точка

	МНК (мин)		Различия между видами лечения <sup>а</sup> [95% ДИ]	Значение р <sup>б</sup>
	СБДиАсп	Инсулин аспарт		
<b>Начало появления в кровотоке</b>				
Сахарный диабет 1 типа	4,1	8,9	-4,9 [-5,3; -4,4]	<0,001
Сахарный диабет 2 типа	3,3	4,4	-1,2 [-1,8; -0,5]	0,001
<b>t<sub>ранняя 50% C<sub>max</sub></sub></b>				
Сахарный диабет 1 типа	22,6	32,1	-9,5 [-10,7; -8,3]	<0,001
Сахарный диабет 2 типа	19,3	27,9	-8,5 [-10,8; -6,3]	<0,001
<b>t<sub>max</sub></b>				
Сахарный диабет 1 типа	62,4	69,8	-7,3 [-11,1; -3,6]	<0,001
Сахарный диабет 2 типа	70,0	86,9	-16,9 [-27,9; -5,9]	0,003

-30 -25 -20 -15 -10 -5 0  
В пользу СБДиАсп ← → В пользу иАсп  
Различия между видами лечения СБДиАсп – иАсп

## В Конечная точка

	МНК (пмоль*час/л)		Соотношение между видами лечения <sup>с</sup> [95% ДИ]	Значение р <sup>б</sup>
	СБДиАсп	Инсулин аспарт		
<b>AUC<sub>иАсп, 0-15 мин</sub></b>				
Сахарный диабет 1 типа	11,5	3,0	3,83 [3,41; 4,29]	<0,001
Сахарный диабет 2 типа	18,5	7,4	2,48 [1,97; 3,13]	<0,001
<b>AUC<sub>иАсп, 0-30 мин</sub></b>				
Сахарный диабет 1 типа	52	26	2,01 [1,87; 2,17]	<0,001
Сахарный диабет 2 типа	80	42	1,89 [1,56; 2,28]	<0,001
<b>AUC<sub>иАсп, 0-1 ч</sub></b>				
Сахарный диабет 1 типа	177	134	1,32 [1,26; 1,39]	<0,001
Сахарный диабет 2 типа	263	189	1,39 [1,22; 1,58]	<0,001
<b>AUC<sub>иАсп, 0-1,5 ч</sub></b>				
Сахарный диабет 1 типа	300	258	1,16 [1,12; 1,21]	<0,001
Сахарный диабет 2 типа	445	355	1,26 [1,12; 1,41]	<0,001
<b>AUC<sub>иАсп, 0-2 ч</sub></b>				
Сахарный диабет 1 типа	401	365	1,10 [1,06; 1,14]	<0,001
Сахарный диабет 2 типа	613	516	1,19 [1,07; 1,31]	0,001

1 2 4  
В пользу иАсп ← → В пользу СБДиАсп  
Соотношение между видами лечения СБДиАсп / иАсп

Рис. 3. Начало действия (А) и концентрация в определенные промежутки времени (В) для сверхбыстродействующего инсулина аспарт в сравнении с инсулином аспарт после подкожного введения дозы 0,2 Ед/кг для пациентов с сахарным диабетом 1 типа и 0,3 Ед/кг для пациентов с сахарным диабетом 2 типа. <sup>а</sup>Сверхбыстродействующий инсулин аспарт – инсулин аспарт. <sup>б</sup>Для сравнения терапии сверхбыстродействующим инсулином аспарт против инсулина аспарт. <sup>с</sup>Сверхбыстродействующий инсулин аспарт/иАсп. AUC – площадь под кривой; ДИ – доверительный интервал; СБДиАсп – сверхбыстродействующий инсулин аспарт; иАсп – инсулин аспарт; МНК – среднее значение метода наименьших квадратов; СД1 – сахарный диабет 1 типа; СД2 – сахарный диабет 2 типа; t<sub>ранняя 50% C<sub>max</sub></sub> – время до достижения 50% максимальной концентрации в ранней фазе фармакокинетического профиля; t<sub>max</sub> – время до достижения максимальной концентрации; Ед – единицы. Данные Heise и соавт. [16] и Pieber и соавт. [17].

представляют собой совокупность времени до начала появления в кровотоке и скорость абсорбции [45]. Тем не менее  $t_{\text{ранняя } 50\% C_{\text{max}}}$  и  $t_{\text{max}}$  также были рассчитаны для обеспечения сопоставимости с предыдущими исследованиями аналогов инсулина ультракороткого действия, в которых данные параметры использовались в виде одной или обеих конечных точек [46–49].

В соответствии со смещенным влево фармакокинетическим профилем более выраженное действие было отмечено в течение первых 2 ч после введения для сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп в объединенном анализе взрослых с СД1 (рис. 3В) [16]. **В течение 30 мин после инъекции концентрация сверхбыстродействующего иАсп была в два раза выше по сравнению с иАсп.**

У пациентов с СД2 более раннее начало действия и больший сахароснижающий эффект также были продемонстрированы для сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп [17]. Время появления в кровотоке было на 1,2 мин раньше,  $t_{\text{ранняя } 50\% C_{\text{max}}}$  – на 8,5 мин короче, а концентрация в течение первых 30 мин после инъекции ( $AUC_{\text{иАсп}, 0-30 \text{ мин}}$ ) – на 89% больше при применении сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп (рис. 3). **Следовательно, увеличение скорости абсорбции сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп происходит у пациентов как с СД1, так и с СД2.**

#### Поздняя фаза и окончание действия

Приближение профиля действия к секреции инсулина у здоровых лиц в ответ на прием пищи подразумевает не только более раннее появление в кровотоке и более высокую скорость абсорбции, но также более раннее окончание действия и более низкую концентрацию в поздней фазе, чтобы снизить риск поздней постпрандиальной гипогликемии [5]. В объединенном анализе взрослых пациентов с СД1 снижение концентрации происходило в более ранние сроки для сверхбыстродействующего иАсп, чем для иАсп. **Время до достижения 50% максимальной концентрации иАсп в поздней фазе фармакокинетического профиля ( $t_{\text{поздняя } 50\% C_{\text{max}}}$ ) было на 12,2 мин короче ( $p < 0,001$ ), а концентрация, начиная с 2 ч после инъекции ( $AUC_{\text{иАсп}, 2-t}$ ), была на 11% меньше ( $p < 0,001$ ) для сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп [16].** У пациентов с СД2 аналогичные различия окончания действия и концентрации поздней фазы составили 36,4 мин ( $p < 0,001$ ) и 12% ( $p = 0,002$ ) соответственно, в пользу сверхбыстродействующего иАсп [17]. **Таким образом, фармакокинетический профиль сверхбыстродействующего иАсп лучше соответствует постпрандиальной секреции эндогенного инсулина у здоровых людей как в ранней, так и в поздней фазах.**

#### Общее воздействие

В объединенном анализе среди взрослых пациентов с СД1 общая концентрация ( $AUC_{\text{иАсп}, 0-t}$ ) и максимальная концентрация ( $C_{\text{max}}$ ) были сопоставимы между сверхбыстродействующим иАсп и иАсп. Соотношение между видами лечения сверхбыстродействующий иАсп/иАсп составило 1,01 (95% доверительный интервал [ДИ] 0,98–1,04;  $p = 0,470$ ) и 1,04 (95% ДИ 1,00–1,08;  $p = 0,085$ ) соответственно [16]. У пациентов с СД2  $AUC_{\text{иАсп}, 0-t}$  была сопоставима для

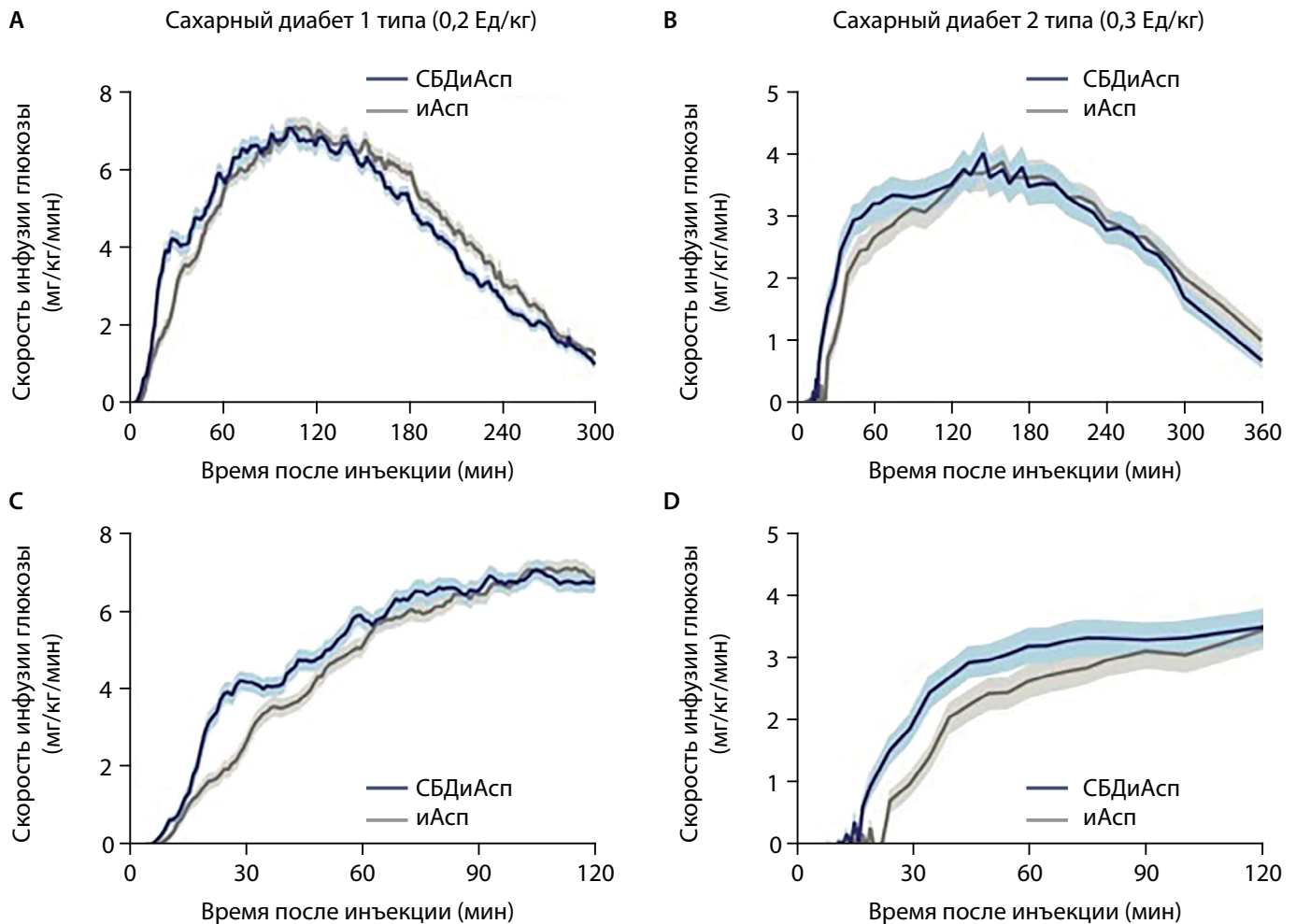
сверхбыстродействующего иАсп и иАсп, с соотношением между видами лечения 0,99 (95% ДИ 0,94–1,04;  $p = 0,646$ ), в то время как  $C_{\text{max}}$  была немного выше для сверхбыстродействующего иАсп, чем для иАсп, с соотношением между видами лечения 1,13 (95% ДИ 1,02–1,24;  $p = 0,018$ ) [17]. Для интерпретации значений  $t_{\text{ранняя } 50\% C_{\text{max}}}$  и  $t_{\text{поздняя } 50\% C_{\text{max}}}$  важно, чтобы  $C_{\text{max}}$  была сопоставима между сверхбыстродействующим иАсп и иАсп [45]. Более высокая  $C_{\text{max}}$  для сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп у пациентов с СД2 означает, что как  $t_{\text{ранняя } 50\% C_{\text{max}}}$  так и  $t_{\text{поздняя } 50\% C_{\text{max}}}$  были искусственно увеличены для сверхбыстродействующего иАсп. Если бы  $C_{\text{max}}$  была одинаковой для сверхбыстродействующего иАсп и иАсп, различия в лечении для  $t_{\text{ранняя } 50\% C_{\text{max}}}$  и  $t_{\text{поздняя } 50\% C_{\text{max}}}$  в пользу сверхбыстродействующего иАсп, вероятно, были бы еще больше [17].

Абсолютная биодоступность сверхбыстродействующего иАсп была определена у здоровых добровольцев, получавших препарат подкожно в область живота, предплечья и бедра, а также внутривенно [26]. Абсолютная биодоступность сверхбыстродействующего иАсп составила ~80% независимо от области инъекции (живот 83%; плечо 77%; бедро 77%) [26].

Зависимость концентрации от дозы введенного сверхбыстродействующего иАсп исследована у пациентов с СД1 в диапазоне доз от 0,1 до 0,4 Ед/кг [19]. Анализ пропорциональности дозы показал, что увеличение  $AUC_{\text{иАсп}, 0-t}$  и  $C_{\text{max}}$  при увеличении дозы было незначительно больше, чем само увеличение дозы, и предполагало увеличение общей концентрации и  $C_{\text{max}}$  на 12% после 10% увеличения дозы сверхбыстродействующего иАсп [19]. Сопоставимые результаты были получены для иАсп, на основе чего был сделан вывод, что такое незначительное отклонение пропорциональности дозы не должно влиять на титрацию дозы в клинических условиях [19].

#### Фармакокинетика, измеренная в виде свободного или общего инсулина аспарт

Инсулин может существовать в кровотоке в связанном или свободном виде. Связанная форма возникает из-за обратимого связывания с антителами к инсулину и, следовательно, имеет первостепенное значение для определения у пациентов, ранее получавших лечение инсулином [50, 51]. Оценка фармакокинетики инсулина у пациентов с диабетом должна учитывать потенциальное влияние, вызванное наличием антител к инсулину [51]. Во всех исследованиях клинической фармакологии сверхбыстродействующего иАсп измеряли свободный иАсп после удаления антител к инсулину с помощью осаждения методом ПЭГ. В отдельных исследованиях также измерялся общий иАсп, поскольку он дополняет данные и соответствует запросам регулирующих органов [18, 22, 24, 25]. В объединенном анализе четырех исследований клинической фармакологии у взрослых пациентов с СД1 проведено сравнение фармакокинетических параметров сверхбыстродействующего иАсп и иАсп на основании измерения общего и свободного иАсп. Более раннее начало действия, большая концентрация в течение первых 30 минут и более быстрое окончание действия были характерны для сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп, вне зависимости от определения на основе свободного или общего иАсп [21]. Различия сверхбыстро-



**Рис. 4.** Фармакодинамические профили сверхбыстродействующего инсулина аспарт и инсулина аспарт у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и сахарным диабетом 2 типа. Усредненные показатели 5-часового (А), 6-часового (В) и 2-часового (С, D) профиля снижения уровня глюкозы после подкожной инъекции 0,2 Ед/кг при СД1 (А, С) и 0,3 Ед/кг при СД2 (В, D). Пределы колебания вариальности показывают стандартную ошибку. СБДиАсп – сверхбыстродействующий инсулин аспарт; иАсп – инсулин аспарт; СД1 – сахарный диабет 1 типа; СД2 – сахарный диабет 2 типа; Ед – единицы. Адаптировано из Heise и соавт. [16] в соответствии с условиями международной лицензии Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) и из Pieber и соавт. [17]

действующий иАсп – иАсп в  $t_{\text{ранняя 50\% Cmax}}$  составило -8,8 мин для свободной формы и -7,6 мин для общего иАсп (в обоих случаях  $p < 0,001$ ).  $AUC_{\text{иАсп}^r}$  0–30 минут была на 88% и 77% больше для сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп при измерении как свободного, так и общего иАсп соответственно (в обоих случаях  $p < 0,001$ ). В дополнение ко всему, разница сверхбыстродействующий инсулин аспарт – иАсп для  $t_{\text{поздняя 50\% Cmax}}$  составила -13,8 мин для свободного и -14,0 мин для общего иАсп (в обоих случаях  $p < 0,001$ ) [21].

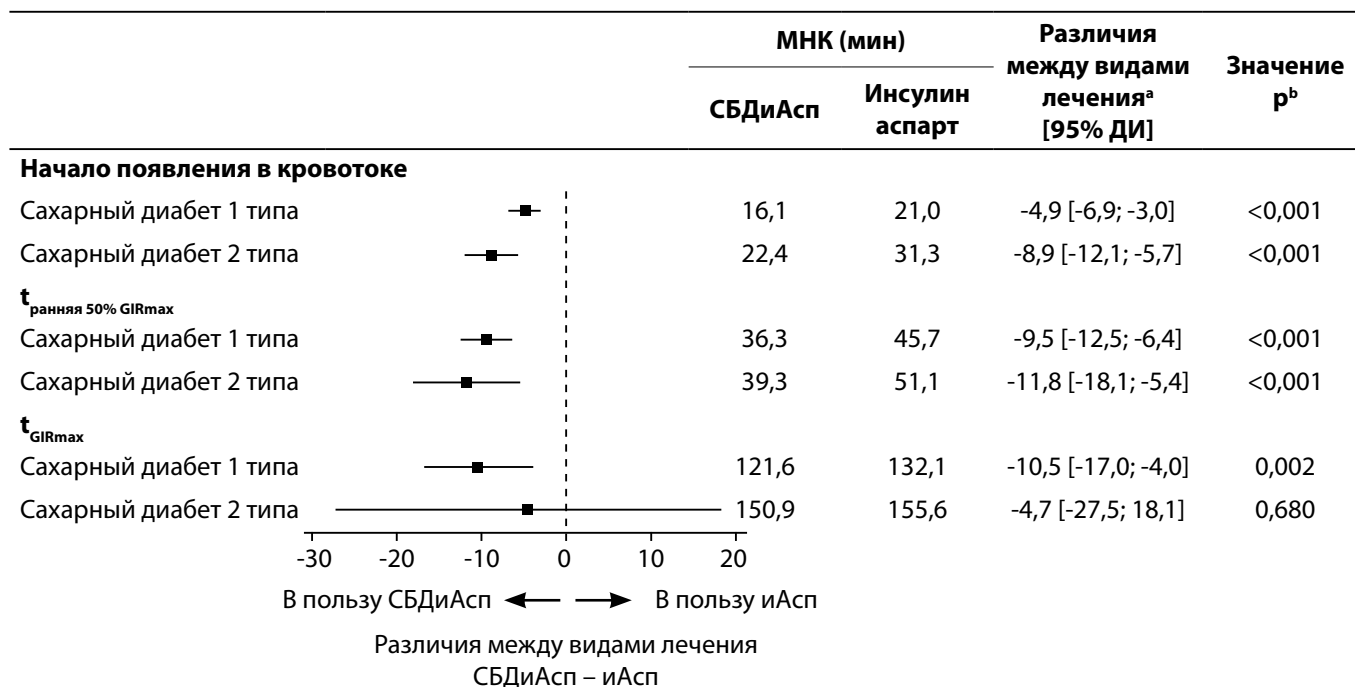
#### ФАРМАКОДИНАМИКА СВЕРХБЫСТРОДЕЙСТВУЮЩЕГО ИНСУЛИНА АСПАРТ

Фармакодинамика сверхбыстродействующего иАсп в сравнении с иАсп после подкожной инъекции была продемонстрирована в объединенном анализе трех исследований с использованием клэмп-метода, включавшем 119 взрослых с СД1 [16], и одном клэмп-исследовании, включавшем 61 пациента с СД2 [17]. В соответствии с фармакокинетическим профилем график скорости инфузии глюкозы был смещен влево при применении сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп у пациентов с СД1 и СД2 (рис. 4).

#### Начало действия и снижение уровня глюкозы в ранней фазе

**В объединенном анализе исследований у взрослых пациентов с СД1 начало действия было на ~5 мин раньше, время до 50% максимальной скорости инфузии глюкозы (GIR) в ранней фазе профиля GIR ( $t_{\text{ранняя 50\% GIRmax}}$ ) было на 9,5 мин короче и время до максимальной GIR ( $t_{\text{GIRmax}}$ ) было на 10,5 мин короче для сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп (рис. 5а) [16].** Начало действия было использовано в качестве наиболее точной оценки разницы в эффекте снижения уровня глюкозы между двумя инсулинами. Начало действия определяли как время от введения дозы до тех пор, пока уровень глюкозы крови не уменьшался на  $\geq 0,3$  ммоль/л по сравнению с исходным уровнем в условиях клэмп-метода, при отсутствии введения глюкозы за 60 мин до инъекции дозы инсулина до момента начала его действия [19]. Это определение включает начальную скорость действия и, следовательно, может переоценивать время начала действия [45]. Кроме того, клэмп-метод представляет собой искусственно созданную среду, и поэтому начало действия, определяемое его использованием, может не отражать истинное начало действия. Тем не менее, такое определение является относительно

## А Конечная точка



## В Конечная точка

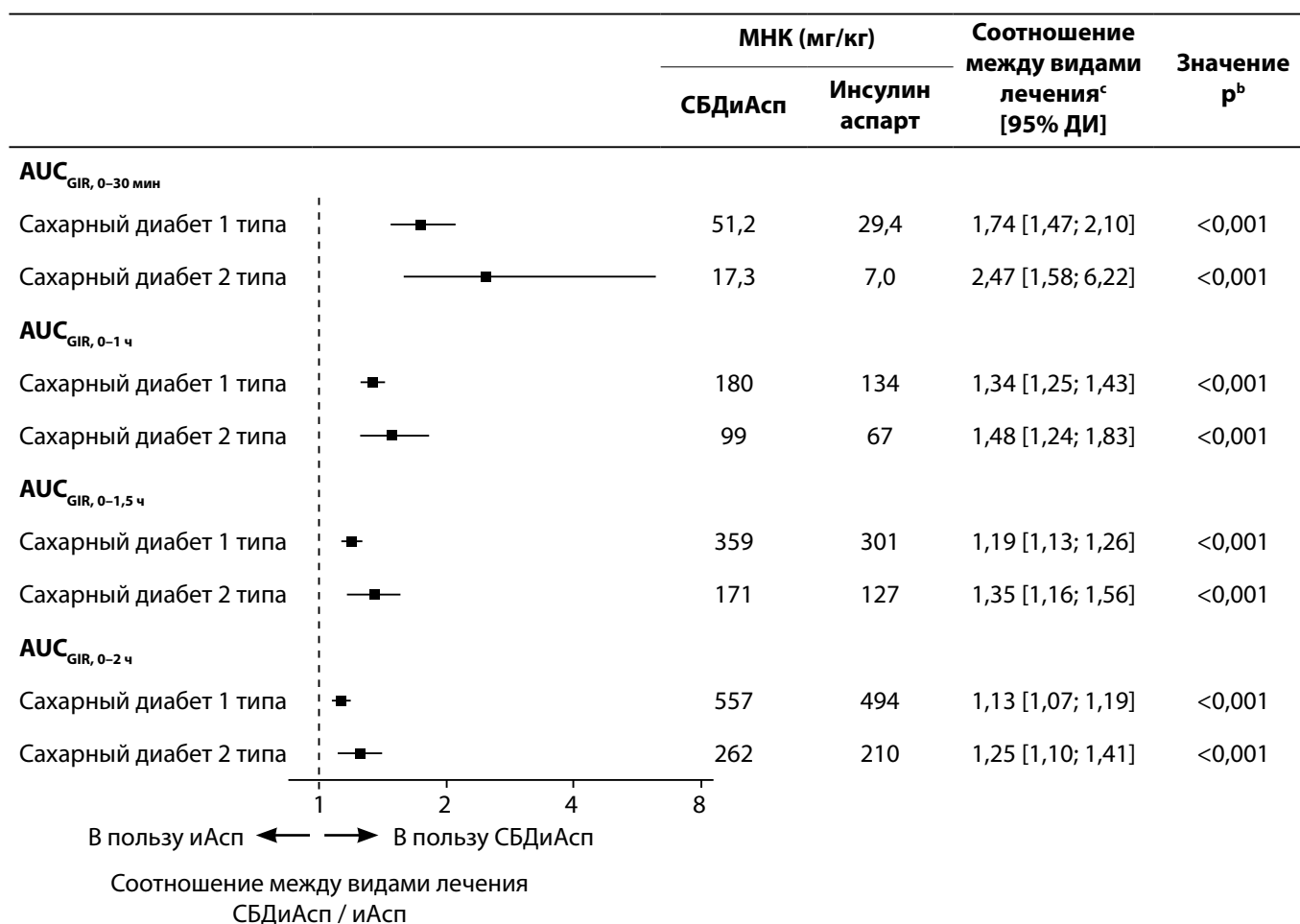


Рис. 5. Начало действия (А) и сахароснижающий эффект (В) для сверхбыстродействующего инсулина аспарт по сравнению с инсулином аспарт после подкожной инъекции 0,2 Ед/кг у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и 0,3 Ед/кг у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. <sup>а</sup>Сверхбыстродействующий инсулин аспарт – иАсп. <sup>б</sup>Для сравнения лечения сверхбыстродействующим инсулином аспарт против иАсп. <sup>с</sup>Сверхбыстродействующий инсулин аспарт/иАсп. AUC – площадь под кривой; ДИ – доверительный интервал; GIR – скорость инфузии глюкозы; СБДиАсп – сверхбыстродействующий инсулин аспарт; иАсп – инсулин аспарт; МНК – среднее значение метода наименьших квадратов; СД1 – сахарный диабет 1 типа; СД2 – сахарный диабет 2 типа; t<sub>ранняя 50% GIRmax</sub> – время до достижения 50% максимальной скорости инфузии глюкозы в ранней фазе; t<sub>GIRmax</sub> – время до достижения максимальной скорости инфузии глюкозы; Ед – единицы. Данные взяты из Heise и соавт. [16] и Pieber и соавт. [17]



надежным и клинически значимым, представляющим более адекватную оценку начала действия инсулина, чем альтернативные конечные точки на основе клэмп-метода, такие как время достижения 10% или 50% максимального эффекта снижения глюкозы или время достижения 10% общего снижения уровня глюкозы [45, 46, 52, 53].

**В соответствии со смещенным влево профилем скорости инфузии глюкозы у сверхбыстродействующего иАсп наблюдался более выраженный сахароснижающий эффект в течение первых 2 ч после инъекции в объединенном анализе исследований среди взрослых с СД1 (рис. 5b) [16]. В течение первых 30 минут после инъекции снижение уровня глюкозы было на 74% больше для сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп.**

Более раннее начало действия и более выраженный сахароснижающий эффект также были показаны для сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп у пациентов с СД2 [17]. Начало действия наступало на 8,9 мин раньше,  $t_{\text{ранняя } 50\% \text{ GIR}_{\text{max}}}$  было на 11,8 мин короче, а сахароснижающий эффект в течение 30 мин после введения препарата ( $AUC_{\text{GIR},0-30 \text{ мин}}$ ) был на 147% больше (рис. 5).

#### Окончание действия и снижение уровня глюкозы в поздней фазе

Окончание действия ранее определялось как время, когда инфузия глюкозы более не требуется, и уровень глюкозы крови увеличивался до 8,3 ммоль/л в конце применения клэмп-метода [44, 54]. Тем не менее такое определение переоценивает окончание действия и, возможно, не является наиболее клинически значимым показателем для прандиальных инсулинов, где своевременная утилизация глюкозы, всасывающейся в результате приема пищи, а не постоянное поддержание эугликемии, является основной целью. Таким образом, в исследованиях клинической фармакологии сверхбыстродействующего иАсп оценивали время до 50% максимальной скорости инфузии глюкозы в поздней фазе ( $t_{\text{поздняя } 50\% \text{ GIR}_{\text{max}}}$ ) и поздний эффект снижения уровня глюкозы, начиная с 2-го часа после инъекции ( $AUC_{\text{GIR},2-t}$ ) в условиях клэмп-исследования, чтобы отразить фармакодинамические свойства этого инсулина в поздней фазе. В объединенном анализе взрослых с СД1  $t_{\text{поздняя } 50\% \text{ GIR}_{\text{max}}}$  было на 14,3 мин короче ( $p < 0,001$ ) и  $AUC_{\text{GIR},2-t}$  была на 10% меньше ( $p < 0,001$ ) для сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп [16]. У пациентов с СД2 соответствующие различия были на 14,4 мин короче ( $p = 0,152$ ) и на 9% меньше ( $p = 0,083$ ) соответственно [17]. Таким образом, несмотря на то, что средние различия в лечении были очень похожи у пациентов с СД1 и СД2, статистическая значимость не была достигнута в связи с малым числом пациентов с СД2 [17]. Важно отметить, что при достижении  $t_{\text{поздняя } 50\% \text{ GIR}_{\text{max}}}$  значительный сахароснижающий эффект по определению все еще остается, и, следовательно,  $t_{\text{поздняя } 50\% \text{ GIR}_{\text{max}}}$  не отражает полного окончания действия. Однако, как видно из рис. 4, снижение метаболического действия характерно для сверхбыстродействующего иАсп и иАсп, поэтому смещение на 14 мин раньше для сверхбыстродействующего иАсп должно быть в правильном диапазоне даже для более позднего времени. В связи с этим делается вывод, что **сверхбыстродействующий иАсп обеспечивает более раннее окончание сахароснижающего эф-**

**фекта по сравнению с иАсп, что может потенциально снизить риск поздней постпрандиальной гипогликемии, наблюдаемой, когда снижение уровня глюкозы превышает абсорбцию глюкозы во время поздней постпрандиальной фазы.**

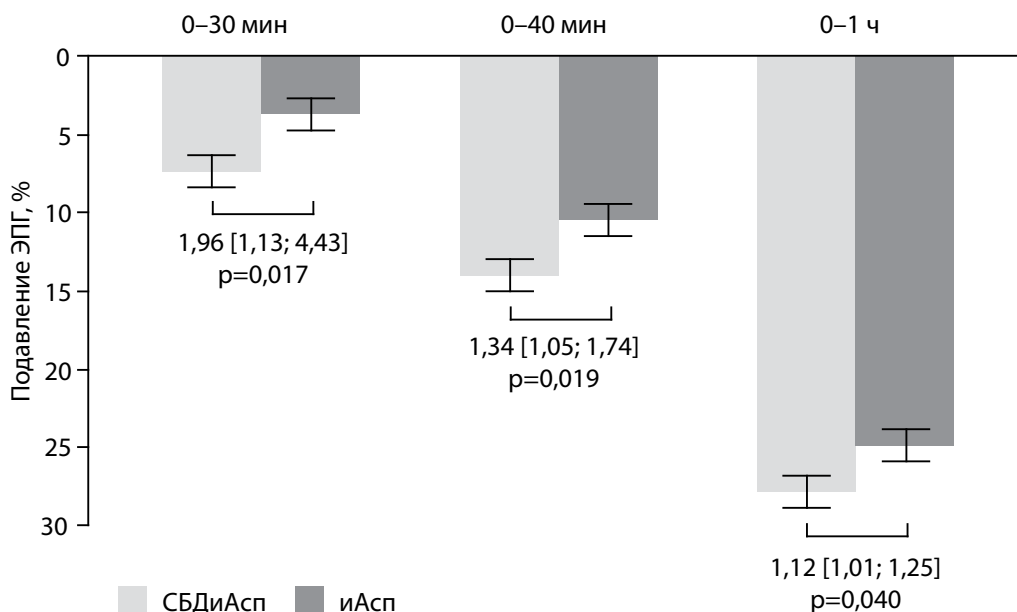
#### Общий сахароснижающий эффект

У пациентов как с СД1, так и с СД2 общий ( $AUC_{\text{GIR},0-t}$ ) и максимальный ( $\text{GIR}_{\text{max}}$ ) сахароснижающий эффекты были сопоставимыми между сверхбыстродействующим иАсп и иАсп, что позволяет предположить, что оба вида терапии обеспечивают схожий сахароснижающий эффект при введении инсулина в аналогичных дозах [16, 17]. У пациентов с СД1 соотношение лечения сверхбыстродействующий иАсп/иАсп составляло 0,98 (95% ДИ 0,94–1,03;  $p = 0,426$ ) и 1,01 (95% ДИ 0,96–1,05;  $p = 0,814$ ) соответственно [16]. У пациентов с СД2 соотношение лечения сверхбыстродействующий иАсп/иАсп было 1,00 (95% ДИ 0,92–1,08;  $p = 0,960$ ) и 1,03 (95% ДИ 0,96–1,11;  $p = 0,373$ ) соответственно [17].

Взаимосвязь между дозой и эффектом для сверхбыстродействующего иАсп исследована у пациентов с СД1 в диапазоне доз от 0,1 до 0,4 Ед/кг [19]. Увеличение  $AUC_{\text{GIR},0-t}$  было пропорциональным при удвоении дозы сверхбыстродействующего иАсп или иАсп с 0,1 до 0,2 Ед/кг, тогда как при удвоении дозы с 0,2 до 0,4 Ед/кг наблюдалось менее чем пропорциональное увеличение – только на 73% [19]. Предшествующее исследование взаимосвязи между дозой и эффектом с человеческим инсулином короткого действия и инсулином глупизин также показало менее чем пропорциональное увеличение сахароснижающего эффекта при дозах до 0,3 Ед/кг [55]. Отношение между концентрацией инсулина и утилизацией глюкозы является сигмоидальным, и наклон линейной части, а также максимальный уровень утилизации глюкозы между индивидуумами различаются [56]. Обнаружение менее чем пропорционального увеличения сахароснижающего эффекта при удвоении дозы до 0,3–0,4 Ед/кг для нескольких инсулинов, включая сверхбыстродействующий иАсп, можно предположительно объяснить насыщением инсулин-стимулированной утилизации глюкозы у некоторых индивидуумов, достигших  $\text{GIR}_{\text{max}}$  при дозах ниже, чем фиксированные максимальные дозы 0,3–0,4 Ед/кг. Важно отметить, что отсутствие пропорциональности дозы для сахароснижающего эффекта в условиях клэмп-метода с фиксированными дозами имеет ограниченное значение для клинической практики, где индивидуальная титрация гарантирует, что пациенты останутся в линейной части их индивидуальной сигмоидальной кривой [19].

#### Фармакодинамическая вариабельность

Вариабельность сахароснижающего эффекта при применении разных доз инсулина важна для пациентов с диабетом, стремящихся к оптимальному гликемическому контролю с минимальной гипогликемией [57]. Интраиндивидуальная вариабельность снижения уровня глюкозы была исследована для сверхбыстродействующего иАсп в сравнении с иАсп в перекрестном исследовании, где индивидуумы получали три инъекции по 0,2 Ед/кг сверхбыстродействующего иАсп или 0,2 Ед/кг иАсп в отдельно установленные дни [19]. Интраиндивидуальная вариабельность для сверхбыстродействующего иАсп,



**Рис. 6.** Подавление эндогенной продукции глюкозы сверхбыстродействующим инсулином аспарт по сравнению с инсулином аспарт во время приема пищи после индивидуализированного подкожного введения (0,06–0,28 Ед/кг) инсулинов у пациентов с сахарным диабетом 1 типа. Столбцы показывают среднее значение ± стандартная ошибка. Сравнение видов лечения показывает соотношение между сверхбыстродействующим инсулином аспарт и иАсп [95% ДИ] и соответствующие значения  $p$ . ДИ – доверительный интервал; ЭПГ – эндогенная продукция глюкозы; СБДиАсп – сверхбыстродействующий инсулин аспарт; иАсп – инсулин аспарт; МНК – среднее значение метода наименьших квадратов; СД1 – сахарный диабет 1 типа. Адаптировано из Vasu и соавт. [22]

определяемая как коэффициент вариации, составляла 20–25% для снижения уровня глюкозы через 1 или 2 ч после введения, 18% для  $AUC_{GIR,0-t}$  и 19% для  $GIR_{max}$  [19]. Интраиндивидуальная вариабельность статистически значимо не отличалась между сверхбыстродействующим иАсп и иАсп и находилась в том же диапазоне, что и для человеческого инсулина короткого действия, инсулина лизпро и инсулина глупизин [48]. Вследствие низкой интраиндивидуальной вариабельности сахароснижающего эффекта, сопоставимой с человеческим инсулином короткого действия и ранее разработанными аналогами инсулина ультракороткого действия, пациенты могут ожидать, что более быстрое начало и больший сахароснижающий эффект при использовании сверхбыстродействующего иАсп будут неизменно наблюдаться изо дня в день.

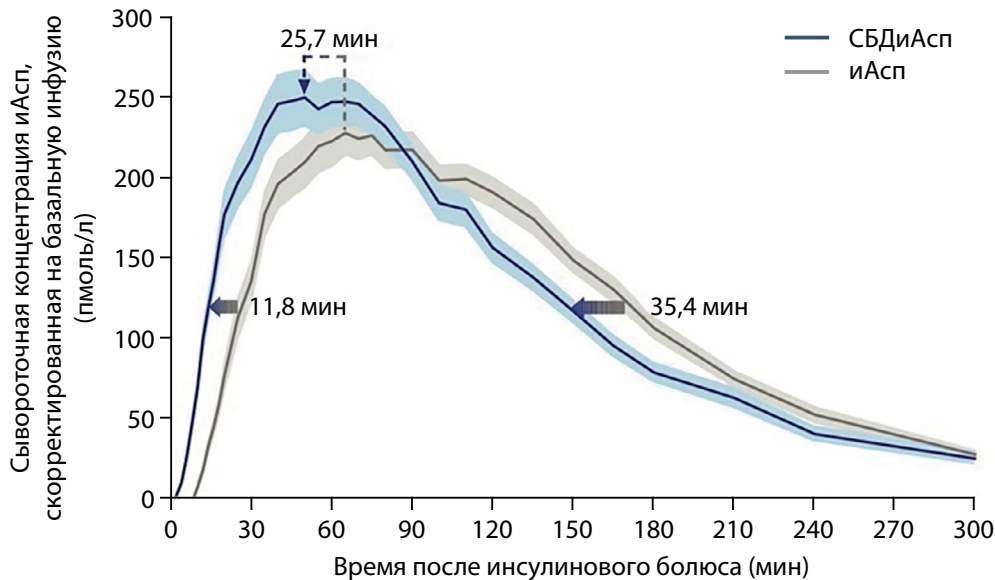
#### Механизмы, лежащие в основе большего сахароснижающего эффекта при применении сверхбыстродействующего инсулина аспарт

Как описано в разделе «Клинические эффекты фармакологических характеристик сверхбыстродействующего инсулина аспарт», более раннее начало действия и больший сахароснижающий эффект сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп приводят к меньшему приросту ППГ. Механизмы, стоящие за этим, были исследованы в тесте со стандартной пищевой нагрузкой с использованием метода меченой глюкозы (три вида) для определения метаболизма ППГ у пациентов с СД1 [22]. **В течение первого часа после приема пищи сверхбыстродействующий иАсп вызывал не только большую периферическую скорость утилизации глюкозы, но также и большее подавление эндогенной продукции глюкозы по сравнению с иАсп** (рис. 6). У здоровых людей прием пищи приводит к быстрой секреции инсулина в воротную вену с целью снижения концентрации глюкозы крови с помощью снижения выработки глюкозы

в печени и увеличения потребления глюкозы из периферической крови [3]. Соответствующий баланс между печеночными и периферическими эффектами обеспечивается путем воздействия на печень в несколько раз более высоких уровней инсулина, чем при подкожном введении инсулина [58]. Тот факт, что снижение ППГ со сверхбыстродействующим иАсп происходит частично через воздействие на печень, показывает важность быстрой абсорбции инсулина. Соответственно, недавно было показано, что при применении сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп повышение ППГ после смешанного приема пищи (углеводы, протеины и жиры) у пациентов с СД1 была значимо ближе к повышению ППГ, наблюдаемому у здоровых лиц в том же исследовании [59].

#### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СВЕРХБЫСТРОДЕЙСТВУЮЩЕГО ИНСУЛИНА АСПАРТ ПРИ ПОСТОЯННОЙ ПОДКОЖНОЙ ИНФУЗИИ ИНСУЛИНА

Поскольку частота использования метода ППИИ при лечении сахарного диабета растет, важно оценить эффективность сверхбыстродействующего иАсп при применении в инсулиновой помпе [60]. Фармакологические характеристики сверхбыстродействующего иАсп в условиях ППИИ были исследованы у пациентов с СД1, получавших болюс 0,15 Ед/кг с помощью ППИИ в дополнение к базальной дозе 0,02 Ед/кг/ч [20]. В соответствии с результатами, полученными для подкожной инъекции препарата, фармакокинетический (рис. 7) и фармакодинамический профили болюсной дозы были смещены влево для сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп. Начало действия ( $t_{ранняя\ 50\%\ C_{max}}$ ) происходило на 11,8 мин раньше ( $p < 0,001$ ),  $AUC_{иАсп, 0-30\ минут}$  была приблизительно в три раза больше ( $p < 0,001$ ), а  $t_{поздняя\ 50\%\ C_{max}}$  наступало на 35,4 минуты раньше ( $p < 0,001$ ) при приме-



**Рис. 7.** Средние 5-часовые профили концентрации инсулина аспарт в сыворотке крови в зависимости от времени введения болюсной дозы 0,15 Ед/кг сверхбыстродействующего инсулина аспарт или иАсп, вводимой с помощью ППИИ в дополнение к базальной инфузии. Пределы колебания вариальности показывают стандартную ошибку. Синие/серые стрелки указывают на то, что рассчитанное начало и окончание действия произошло раньше для сверхбыстродействующего инсулина аспарт, чем для иАсп, что отражается в конечных точках –  $t_{ранняя\ 50\% C_{max}}$ ,  $t_{max}$  и  $t_{поздняя\ 50\% C_{max}}$ . ППИИ – постоянная подкожная инфузия инсулина; СБДиАсп – сверхбыстродействующий инсулин аспарт; иАсп – инсулин аспарт;  $t_{ранняя\ 50\% C_{max}}$  – время до достижения 50% максимальной концентрации в ранней фазе фармакокинетического профиля;  $t_{max}$  – время до максимальной концентрации;  $t_{поздняя\ 50\% C_{max}}$  – время до достижения 50% максимальной концентрации в поздней фазе фармакокинетического профиля; Ед – единицы. Адаптировано из Neise и соавт. [20].

нении сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп [20]. Точно так же,  $t_{ранняя\ 50\% GIR_{max}}$  было на 11,1 мин меньше ( $p < 0,001$ ),  $AUC_{GIR, 0-30\ мин}$  была примерно в два раза больше ( $p = 0,002$ ), а  $t_{поздняя\ 50\% GIR_{max}}$  происходило на 24,0 мин раньше ( $p = 0,002$ ) для сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп [20].  $AUC_{иАсп, 0-t}$  и  $AUC_{GIR, 0-t}$  для болюсной дозы были одинаковыми для сверхбыстродействующего иАсп и иАсп. Соотношение между видами лечения сверхбыстродействующий иАсп/иАсп составляло 0,97 (95% ДИ 0,90–1,05;  $p = 0,477$ ) и 1,04 (95% ДИ 0,95–1,13;  $p = 0,427$ ) соответственно [20]. В заключение, **использование сверхбыстродействующего иАсп при ППИИ обеспечивает ускоренное начало, более выраженные начальное действие и эффект по снижению уровня глюкозы, а также раннее окончание действия по сравнению с иАсп. Таким образом, в условиях ППИИ, как и при подкожных инъекциях, фармакологический профиль сверхбыстродействующего иАсп более приближен к секреции инсулина во время еды у здоровых индивидуумов.**

#### РАЗЛИЧНЫЕ ПОПУЛЯЦИИ ПАЦИЕНТОВ, ОБЛАСТИ ИНЪЕКЦИЙ И УРОВНИ АНТИТЕЛ К ИНСУЛИНУ

##### Дети и подростки\*

Сверхбыстродействующий иАсп сравнивали с иАсп в исследовании фармакокинетики и теста со стандартной пищевой нагрузкой у детей (6–11 лет), подростков (12–17 лет) и взрослых пациентов с СД1 [23]. У детей и подростков начало действия происходило примерно в два раза быстрее,  $t_{ранняя\ 50\% C_{max}}$  было на ~7 мин короче, а  $AUC_{иАсп, 0-30\ мин}$  была на 78–98% больше для сверхбыстродействующего иАсп по сравнению

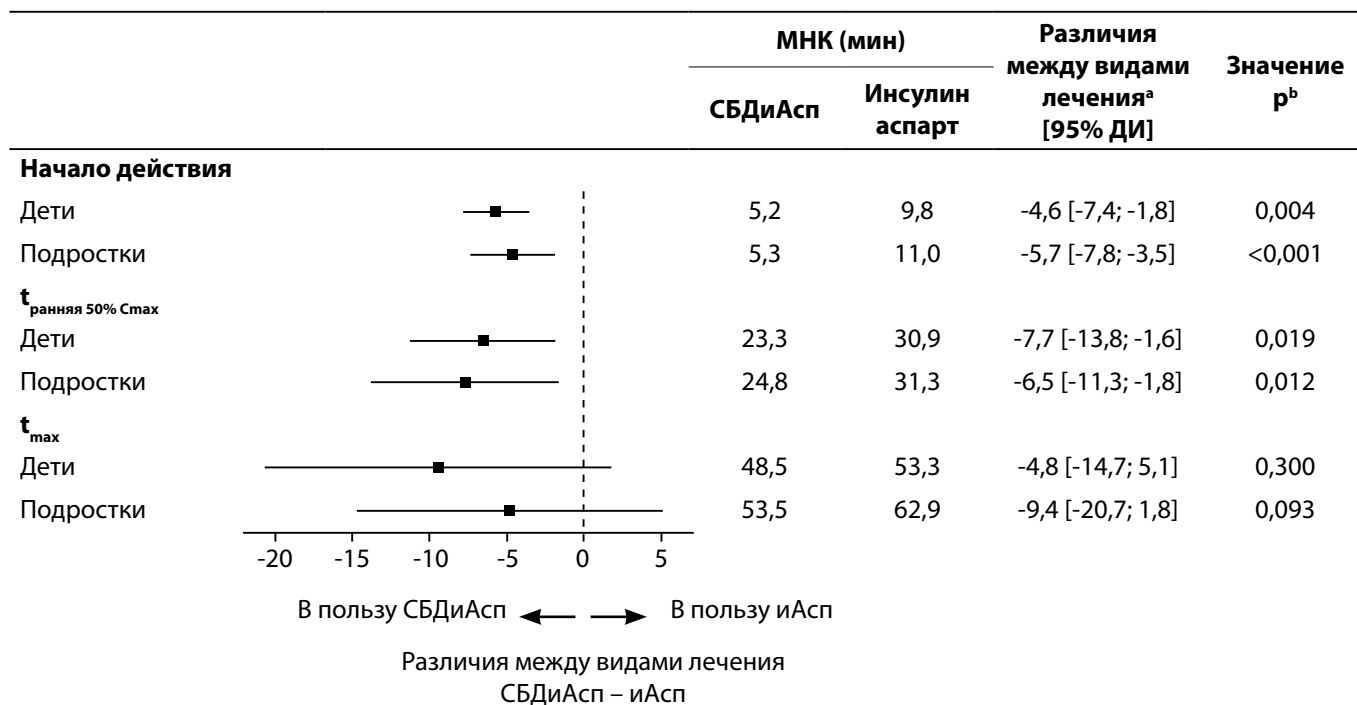
с иАсп (рис. 8).  $AUC_{иАсп, 0-t}$  для сверхбыстродействующего иАсп была на 41% меньше у детей ( $p < 0,001$ ) и на 22% меньше у подростков ( $p = 0,002$ ) по сравнению со взрослыми. В смешанной линейной модели с параметрами время, возраст, вид лечения и корреляцией между возрастом и видом лечения в качестве фиксированных эффектов значение  $p$  для связи между возрастом и видом лечения составляло 0,481 [23]. Таким образом, влияние возраста на  $AUC_{иАсп, 0-t}$  статистически значимо не отличалось между сверхбыстродействующим иАсп и иАсп. Кроме того, влияние возраста на  $AUC_{иАсп, 0-t}$  не считается клинически важным, поскольку необходимо проводить индивидуальную титрацию доз сверхбыстродействующего иАсп. Примечательно, что все пациенты получали дозы 0,2 Ед на кг массы тела независимо от возраста, а влияние возраста на  $AUC_{иАсп, 0-t}$  в значительной степени соответствовало различиям в абсолютных дозах по возрастным группам (в среднем 8,3, 12,8 и 15,6 Ед у детей, подростков и взрослых соответственно). В связи с этим было высказано предположение, что повышение общей концентрации с увеличением возраста может отражать отсутствие прямого соответствия объема распределения увеличению массы тела с детского и подросткового возраста до взрослого состояния [23]. Тест со стандартной пищевой нагрузкой показал, что среднее увеличение глюкозы в течение первых 1 и 2 ч и максимальная концентрация глюкозы были меньше у детей на 1,2–1,6 ммоль/л при применении сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп ( $p = 0,005$ ,  $p = 0,028$  и  $p = 0,044$  соответственно). У подростков наблюдалась та же тенденция (0,2–0,6 ммоль/л), но без достижения статистической значимости [23].

##### Лица пожилого возраста

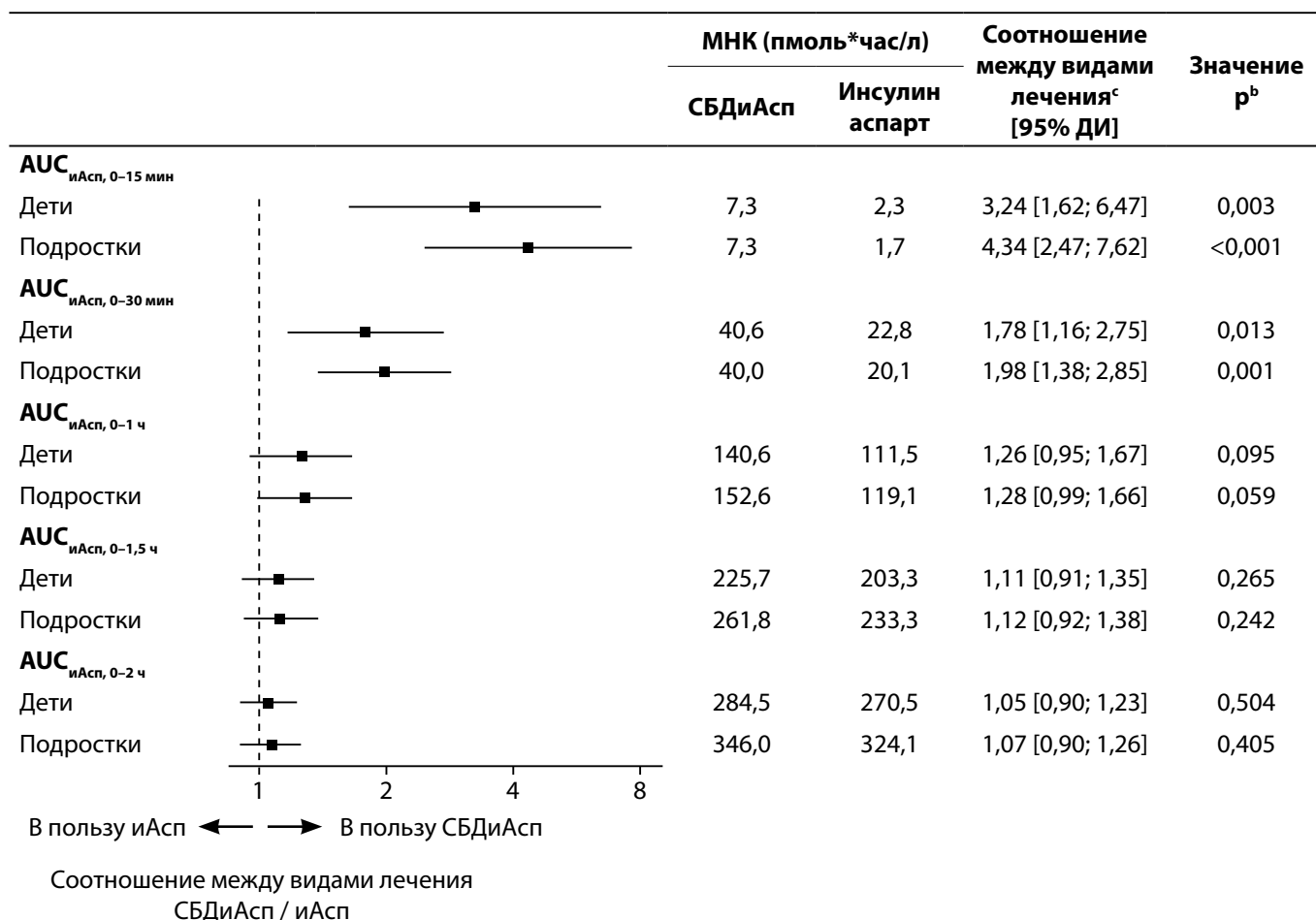
В исследовании с использованием клэмп-метода, сравнивающим применение сверхбыстродействующего

\* – На 01.05.2020 данное показание не одобрено на территории Российской Федерации. – *Примечание редакции.*

**A Конечная точка**



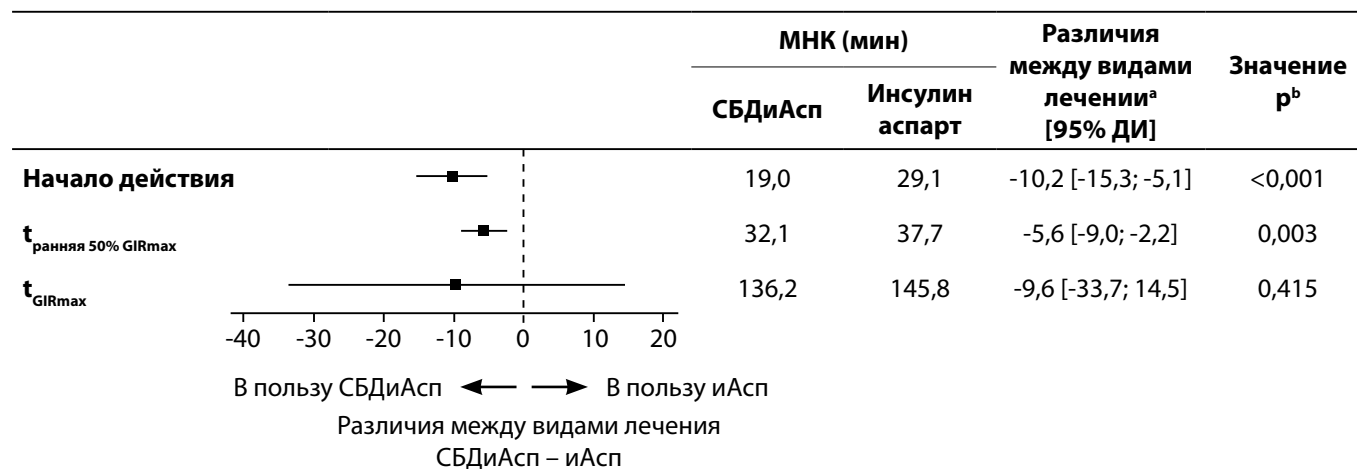
**B Конечная точка**



**Рис. 8.** Начало действия (A) и концентрация в определенные промежутки времени (B) для сверхбыстродействующего инсулина аспарт в сравнении с инсулином аспарт после подкожного введения 0,2 Ед/кг у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа. <sup>a</sup>Сверхбыстродействующий инсулин аспарт – иАсп. <sup>b</sup>Для сравнения лечения сверхбыстродействующим инсулином аспарт с иАсп. <sup>c</sup>Сверхбыстродействующий инсулин аспарт/иАсп. AUC – площадь под кривой; ДИ – доверительный интервал; СБДиАсп – сверхбыстродействующий инсулин аспарт; иАсп – инсулин аспарт; МНК – среднее значение метода наименьших квадратов; СД1 – сахарный диабет 1 типа; t<sub>ранняя 50% Cmax</sub> – время до достижения 50% максимальной концентрации в ранней фазе; t<sub>max</sub> – время до достижения максимальной концентрации; Ед – единицы. Данные из Fath и соавт. [23]



## А Конечная точка



## В Конечная точка

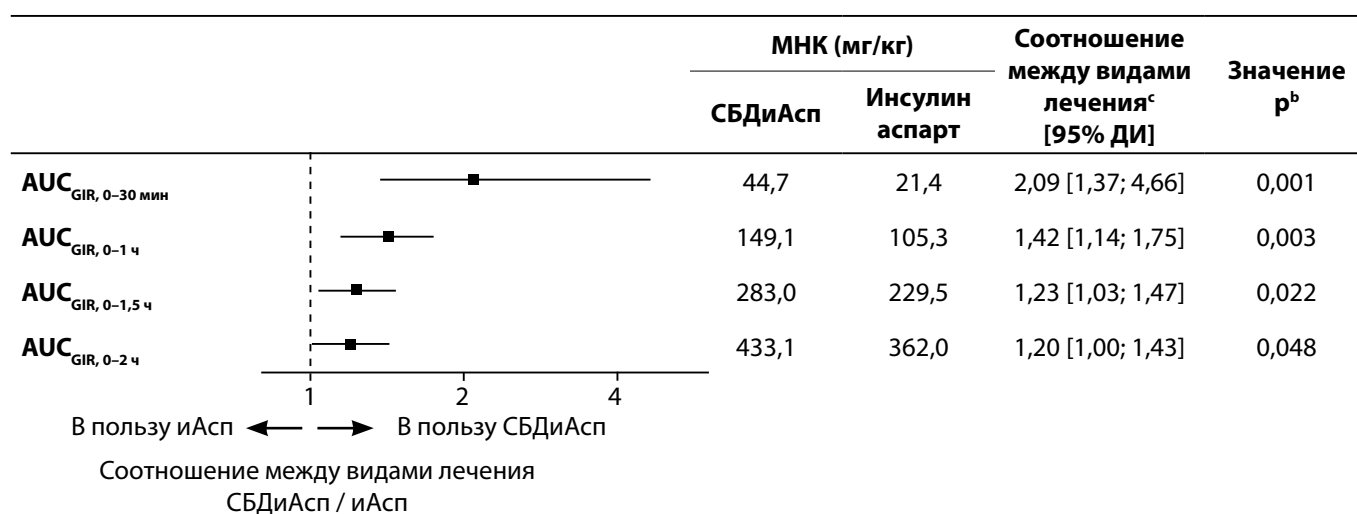


Рис. 9. Начало действия (А) и концентрация в определенные промежутки времени (В) для сверхбыстродействующего инсулина аспарт по сравнению с инсулином аспарт после подкожной инъекции 0,2 Ед/кг у пожилых пациентов с сахарным диабетом 1 типа. <sup>а</sup>Сверхбыстродействующий инсулин аспарт – иАсп. <sup>б</sup>Сравнение лечения сверхбыстродействующего инсулина аспарт и иАсп. <sup>с</sup>Сверхбыстродействующий инсулин аспарт/иАсп. AUC – площадь под кривой; ДИ – доверительный интервал; GIR – скорость инфузии глюкозы; СБДиАсп – сверхбыстродействующий инсулин аспарт; иАсп – инсулин аспарт; МНК – среднее значение, метод наименьших квадратов; СД1 – сахарный диабет 1 типа;  $t_{\text{ранняя 50\% GIRmax}}$  – время до достижения 50% максимальной скорости инфузии глюкозы в ранней фазе;  $t_{\text{GIRmax}}$  – время до достижения максимальной скорости инфузии глюкозы; Ед – единицы. Данные Heise и соавт. [24]

иАсп с иАсп у лиц пожилого возраста ( $\geq 65$  лет) и более молодых пациентов (18–35 лет) с СД1, начало появления препарата в кровотоке происходило примерно в два раза быстрее (на 3 минуты раньше;  $p < 0,001$ ),  $t_{\text{ранняя 50\% Cmax}}$  было на 10 минут короче ( $p < 0,001$ ), а концентрация в течение 2 ч после введения дозы была выше для сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп у пожилых людей [24]. Аналогично, начало действия происходило на 10 минут раньше,  $t_{\text{ранняя 50\% GIRmax}}$  было на 6 мин короче, а сахароснижающий эффект в течение 2 ч после инъекции был выше для сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп (рис. 9). Влияние сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп на фармакокинетические/фармакодинамические конечные точки статистически значимо не различалось у пожилых и молодых пациентов [24]. Таким образом, применение сверхбыстродействующего иАсп должно также уменьшать прирост ППГ по сравнению с ранее разработанными аналогами инсулина ультракороткого действия у пожилых пациентов с диабетом.

## Лица с почечной или печеночной недостаточностью

Почечная и печеночная недостаточность могут потенциально влиять на клиренс и/или метаболизм лекарств [61, 62]. Фармакокинетические свойства сверхбыстродействующего иАсп не были исследованы у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью. Единственное изменение в растворе сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп относится к процессу подкожной абсорбции. Сама молекула иАсп в сверхбыстродействующем инсулине аспарт не была модифицирована по сравнению с оригинальной молекулой иАсп [13]. Рецептор-опосредованный клиренс является основным путем клиренса молекулы иАсп. Таким образом, фармакокинетические данные иАсп при почечной и печеночной недостаточности также могут быть использованы как репрезентативные для сверхбыстродействующего иАсп. Показано, что на фармакокинетику иАсп [63] не влияет наличие почечной недостаточности (оцененной по клиренсу креатинина) или печеночной недостаточности (оцененной по шкале

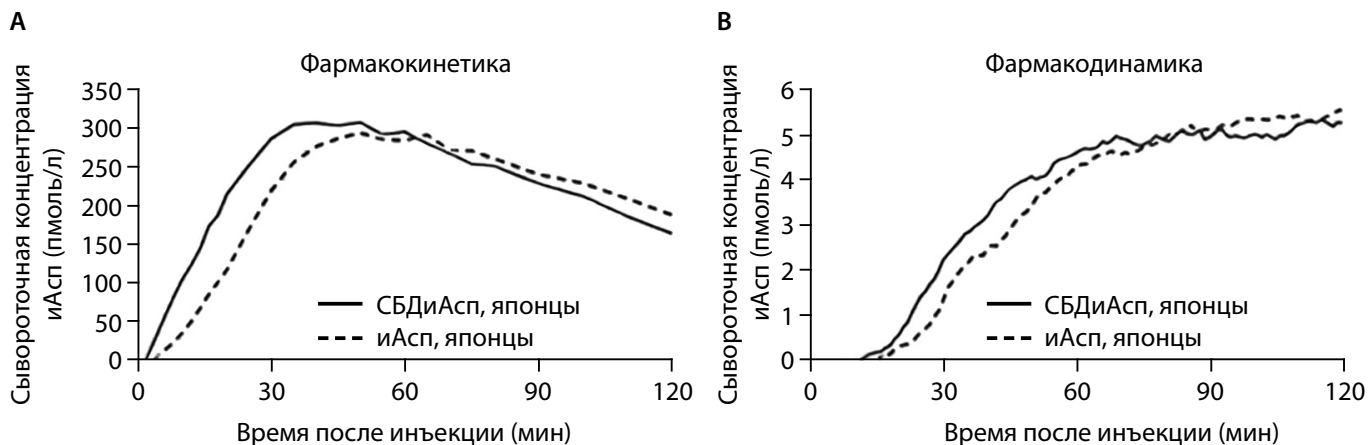


Рис. 10. Средние 2-часовые профили концентрации инсулина аспарт в сыворотке крови в зависимости от времени (А) и средние 2-часовые профили снижения глюкозы (В) для сверхбыстродействующего инсулина аспарт по сравнению с инсулином аспарт после подкожной инъекции в дозе 0,2 Ед/кг у японцев с сахарным диабетом 1 типа. СБДиАсп – сверхбыстродействующий инсулин аспарт; иАсп – инсулин аспарт; СД1 – сахарный диабет 1 типа; Ед – единицы. Адаптировано из Shiramoto и соавт. [25]

Чайлда–Пью). Следовательно, фармакокинетические характеристики сверхбыстродействующего иАсп также не подвержены, в какой-либо клинически значимой степени, влиянию почечной или печеночной недостаточности.

**Японцы**

Поскольку раса и этническая принадлежность могут влиять на фармакологические характеристики инсулинов, фармакологические свойства сверхбыстродействующего иАсп сравнивались с таковыми у иАсп в клэмп-исследовании у японцев с СД1 [25, 64]. Фармакокинетические/фармакодинамические профили были смещены влево для сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп (рис. 10). Для сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп время появления в кровотоке происходило на 4,1 мин раньше

( $p < 0,001$ ),  $t_{\text{ранняя } 50\% \text{ Cmax}}$  было на 10,2 мин короче ( $p < 0,001$ ), а  $AUC_{\text{иАсп}, 0-30 \text{ мин}}$  была на 94% больше ( $p < 0,001$ ) [25]. Аналогично, начало действия происходило на 5,3 мин раньше ( $p = 0,001$ ),  $t_{\text{ранняя } 50\% \text{ GIRmax}}$  было на 10,0 мин короче ( $p < 0,001$ ) и  $AUC_{\text{GIR}, 0-30 \text{ мин}}$  была на 110% выше ( $p = 0,002$ ) [25]. Соответствующие различия для сверхбыстродействующего иАсп относительно иАсп у пациентов европеоидной расы составили: появление в кровотоке – на 4,9 мин раньше,  $t_{\text{ранняя } 50\% \text{ Cmax}}$  – на 9,5 мин короче,  $AUC_{\text{иАсп}, 0-30 \text{ мин}}$  на 101% выше, начало действия – на 4,9 мин раньше,  $t_{\text{ранняя } 50\% \text{ GIRmax}}$  на 9,5 мин короче и  $AUC_{\text{GIR}, 0-30 \text{ мин}}$  на 74% больше (все  $p < 0,001$ ). Таким образом, в соответствии с результатами, показанными на представителях европеоидной расы, сверхбыстродействующий иАсп у японцев также более приближен к постпрандиальной секреции инсулина у здоровых лиц по сравнению с ранее разработанными аналогами инсулина ультракороткого действия.

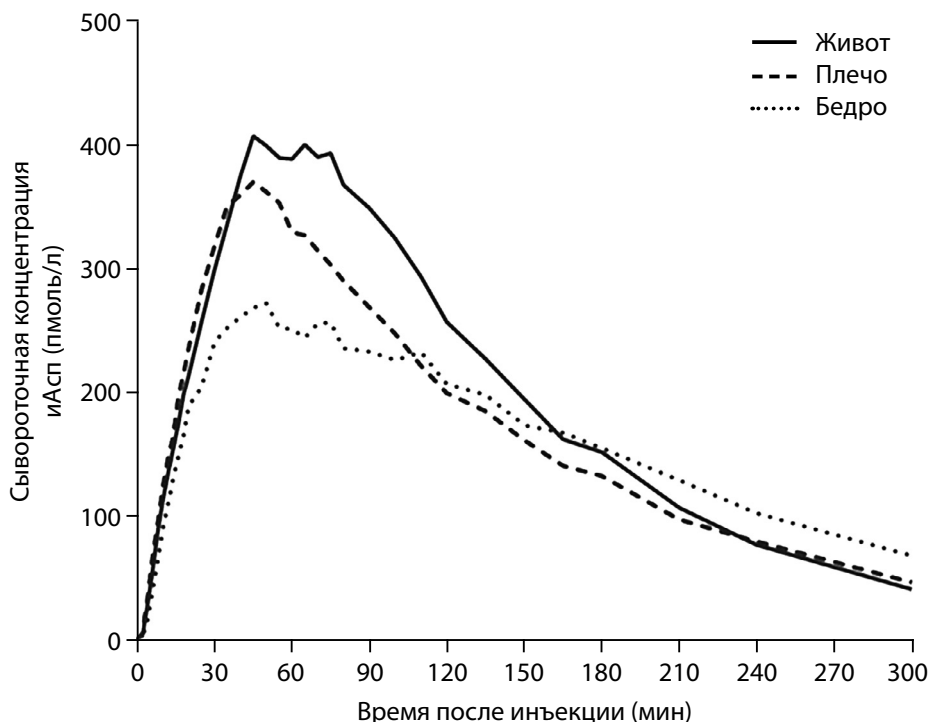


Рис. 11. Средние 5-часовые профили концентрации инсулина аспарт в сыворотке крови для 0,2 ед/кг аспарта, вводимого подкожно в область живота, плеча или бедра здоровым добровольцам. иАсп – инсулин аспарт; Ед – единицы. Адаптировано из Hövelmann и соавт. [26]

### Различные области введения препарата

Инсулин можно вводить подкожно в различные области, однако это может привести к различиям в фармакокинетических профилях [65, 66, 67]. Именно поэтому было проведено исследование на здоровых добровольцах, оценивающее фармакокинетику сверхбыстродействующего иАсп, вводимого подкожно в область живота, плеча или бедра (рис. 11) [26]. Начало появления препарата в кровотоке составляло ~3 мин,  $t_{\text{ранняя 50\% C}_{\text{max}}}$  ~20 мин и  $t_{\text{max}}$  ~55 мин для сверхбыстродействующего иАсп независимо от области инъекции. Концентрация в течение первых 1 или 2 ч после введения и  $C_{\text{max}}$  были на 20–30% ниже при введении в бедро по сравнению с введением в область живота и плеча.  $AUC_{\text{иАсп,0-t}}$  была сопоставима для всех трех областей инъекции [26]. Основываясь на этих результатах, сверхбыстрые фармакокинетические свойства сверхбыстродействующего иАсп наиболее выражены при подкожном введении в живот или плечо по сравнению с бедром.

### Влияние антител к инсулину

Влияние анти-иАсп антител на фармакокинетику/фармакодинамику сверхбыстродействующего иАсп и иАсп было исследовано в четырех фармакологических клинических исследованиях, дополненных результатами исследований III фазы [21]. Как для сверхбыстродействующего иАсп, так и для иАсп общая концентрация была примерно в два раза выше для общего по сравнению со свободным иАсп, что, по крайней мере частично, может быть объяснено наличием антител к иАсп. Таким образом, более высокие уровни анти-иАсп антител были связаны с более низким отношением свободный/общий иАсп для  $AUC_{\text{иАсп,0-t}}$  [21]. Было также показано, что сахароснижающий эффект в течение 1 ч после инъекции был более высоким для сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп независимо от уровня антител к иАсп, и, по существу, в исследовании не было выявлено никакой корреляции между уровнем анти-иАсп антител и увеличением ППГ через 1 ч в тесте со стандартной пищевой нагрузкой [21]. На основании этих результатов был сделан вывод о том, что сверхбыстродействующий

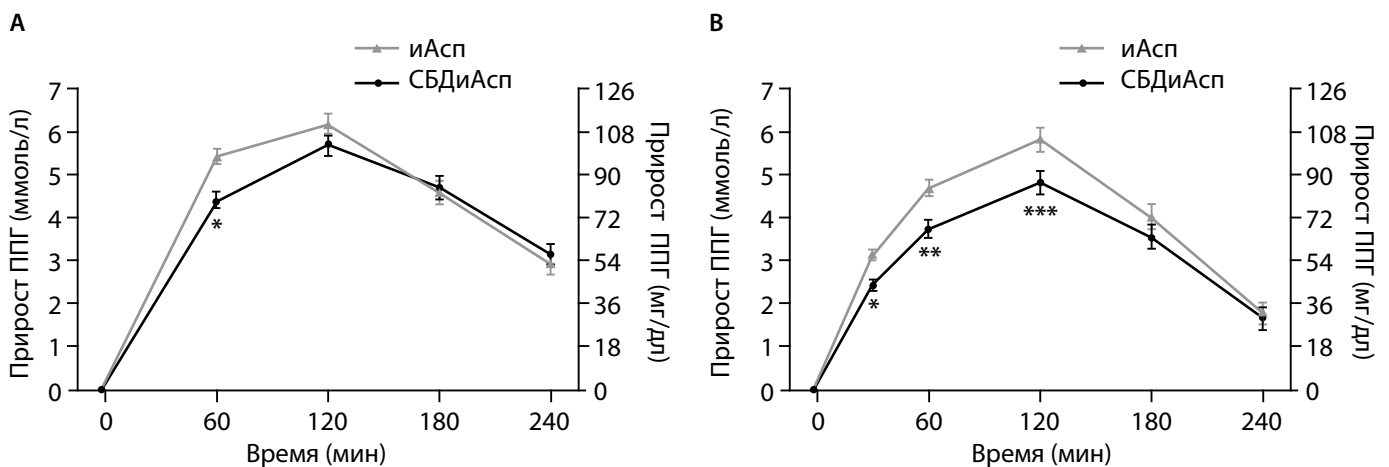
иАсп имеет ускоренные фармакологические характеристики по сравнению с иАсп, независимо от уровня антител к иАсп. Это согласуется с рядом других исследований, в которых не было выявлено клинически значимого влияния антител к инсулину на фармакодинамику, эффективность или безопасность инсулина [21, 68 – 70].

### КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК СВЕРХБЫСТРОДЕЙСТВУЮЩЕГО ИНСУЛИНА АСПАРТ

#### Инсулинотерапия в режиме множественных инъекций

В нескольких исследованиях III фазы было показано, что фармакологические характеристики сверхбыстродействующего иАсп приводят к улучшению контроля ППГ и, по меньшей мере, к эффективному общему гликемическому контролю с аналогичным или сниженным риском всех гипогликемий по сравнению с иАсп при использовании в режиме множественных инъекций инсулина и при введении непосредственно перед приемом пищи (табл. 1).

Эффективность и безопасность сверхбыстродействующего иАсп в режиме базис-болюсной терапии у пациентов с СД1 сравнивали с иАсп в 52-недельном исследовании с инсулином детемир в качестве базального компонента и в 26-недельном исследовании с инсулином деглудек [28, 30, 31]. **Прирост ППГ в тесте со стандартной пищевой нагрузкой был ниже при применении сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп через 1 ч после еды в обоих исследованиях, а также через 30 минут после еды в 26-недельном исследовании и через 2 ч после приема пищи на 26 неделе 52-недельного исследования** (рис. 12а) [28, 30, 31]. **В 52-недельном исследовании снижение  $HbA_{1c}$  было на 0,15% больше для сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп после 26 недель и на 0,10% после 52 недель**, при этом показан сопоставимый контроль  $HbA_{1c}$  в 26-недельном исследовании (см. табл. 1). **Частота всех тяжелых или подтвержденных гипогликемий была сопоставима для сверхбыстродействующего иАсп и иАсп в обоих исследованиях** (см. табл. 1).



**Рис. 12.** Увеличение постпрандиальной гликемии для сверхбыстродействующего инсулина аспарт по сравнению с инсулином аспарт у пациентов с сахарным диабетом 1 типа в течение 4-часового теста со стандартной пищевой нагрузкой, проводимого после 52 недель терапии многократными инъекциями инсулина (А) или после 16 недель лечения ППИИ (В). Участники исследования получали болюсную дозу 0,1 Ед/кг с последующим приемом жидкой пищи (приблизительно 80 г углеводов), потребляемой в течение 12 мин. Столбики показывают  $\pm$  стандартную ошибку. \*  $p < 0,001$ ; \*\*  $p = 0,001$ ; \*\*\*  $p = 0,01$ . ППИИ – постоянная подкожная инфузия инсулина; СБДиАсп – сверхбыстродействующий инсулин аспарт; иАсп – инсулин аспарт; ППГ – постпрандиальная глюкоза; СД1 – сахарный диабет 1 типа; Ед – единицы. Из Mathieu и соавт. [28] и Klonoff и соавт. [29].

Таблица 1. Резюме результатов исследований III фазы сверхбыстродействующего инсулина аспарт по эффективности и частоте гипогликемий

Название исследования	Популяция исследования	Продолжительность лечения; схема лечения	Препарат сравнения	Различия в эффективности сверхбыстродействующего инсулина аспарт и препарата сравнения (расчетные различия между видами лечения)			Различия в частоте гипогликемий при применении сверхбыстродействующего инсулина аспарт и препарата сравнения (различия в %)	
				HbA <sub>1c</sub> %	ДППГ <sub>1ч</sub> ммоль/л	ДППГ <sub>2ч</sub> ммоль/л	Тяжелая гипогликемия	Тяжелая или подтвержденная гипогликемия
<b>Инсулинотерапия в режиме множественных инъекций</b>								
Onset 1 [30]	СД1	26 недель; лечение - ББ с инсулином детемир в качестве базального компонента	иАсп	<b>-0,15;</b> не уступает; достоверно	<b>-1,18</b>	<b>-0,67</b>	НО	1 ↑
Onset 1 [28]	СД1	52 недели; ББ с инсулином детемир в качестве базального компонента	иАсп	<b>-0,10;</b> достоверно	<b>-0,91</b>	-0,42	21 ↓	1 ↑
Onset 8 [31]	СД1	26 недель; ББ с инсулином деглудек в качестве базального компонента	иАсп	-0,02; не уступает	<b>-0,90</b>	-0,35	НО	НЗ
Onset 2 [32]	СД2; базальный инсулин + ПССП	26 недель; ББ с инсулином гларгин + ПССП	иАсп	-0,02; не уступает	<b>-0,59</b>	-0,36	25 ↑	9 ↑
Onset 9 [33]	СД2; ББ	16 недель; ББ с инсулином деглудек ± метформин	иАсп	-0,04; не уступает	<b>-0,40</b>	НО	НО	<b>19</b> ↓
Onset 3 [34]	СД2; базальный инсулин + ПССП	18 недель; ББ + метформин	Базальный инсулин + метформин	<b>-0,94;</b> превосходит	НО	НО	789 ↑	<b>724</b> ↑
<b>ППИИ</b>								
Onset 5 [29]	СД1; ППИИ	26 недель	иАсп	<b>0,09;</b> не уступает; достоверно	<b>-0,91</b>	<b>-0,90</b>	НО	0 ↔

**Примечания:** 1. Результаты, выделенные жирным шрифтом, указывают на статистически значимое различие между сверхбыстродействующим инсулином аспарт и терапией сравнения. Стрелки для гипогликемии указывают числовое направление различий между видами лечения. 2. ББ – базис-болюсная терапия; ППИИ – постоянная подкожная инфузия инсулина; ДППГ 1 ч – прирост постпрандиальной гликемии через 1 ч; ДППГ 2 ч – прирост постпрандиальной гликемии через 2 ч; HbA<sub>1c</sub> – гликированный гемоглобин; иАсп – инсулин аспарт; НО – не определено; НЗ – статистически не значимо (но оценка не предоставлена); ПССП – пероральный сахароснижающий препарат; СД1 – сахарный диабет 1 типа; СД2 – сахарный диабет 2 типа.



У пациентов с СД2 в 26-недельном и 16-недельном исследованиях сравнивались сверхбыстродействующий иАсп и иАсп в базис-болюсном режиме. Результаты показали, что при использовании теста со стандартной пищевой нагрузкой прирост ППГ был меньше для сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп через 1 ч после приема пищи при сопоставимом контроле  $HbA_{1c}$  (т.е. аналогично пациентам с СД1) (см. табл. 1) [32, 33]. **Частота всех тяжелых или подтвержденных гипогликемий была сопоставима для сверхбыстродействующего иАсп и иАсп в 26-недельном исследовании, в то время как в 16-недельном исследовании наблюдалась достоверно более низкая частота гипогликемий** [32, 33]. В 18-недельном исследовании было изучено добавление сверхбыстродействующего иАсп к базальному инсулину и метформину у пациентов с СД2 [34]. Как и ожидалось, было продемонстрировано превосходство снижения уровня  $HbA_{1c}$  (табл. 1) и улучшение в среднем на 2,48 ммоль/л самостоятельно измеренного уровня ППГ через 2 ч после приема пищи с увеличением в несколько раз частоты тяжелых или подтвержденных гипогликемий при добавлении сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с терапией только базальным инсулином (см. табл. 1).

Эффективность и безопасность сверхбыстродействующего иАсп также были изучены у детей и подростков (1–17 лет) с СД1\* в 26-недельном исследовании сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп в базис-болюсном режиме с инсулином деглудек в качестве базального компонента [35]. При использовании сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп прирост ППГ через 1 ч (самостоятельное измерение глюкозы крови) был меньше при инъекции во время завтрака, обеда и во время всех приемов пищи и  $HbA_{1c}$  снижался на 0,17% больше при сопоставимой частоте тяжелых или подтвержденных гипогликемий [35]. Эти результаты показывают, что и у детей, и у подростков ускоренная абсорбция сверхбыстродействующего иАсп позволяет улучшить контроль ППГ и, как минимум, обеспечить эффективный гликемический контроль с сопоставимой частотой гипогликемий по сравнению с иАсп.

Улучшенные фармакологические характеристики сверхбыстродействующего иАсп позволяют использовать препарат после приема пищи. Введение сверхбыстродействующего иАсп через 20 мин после начала приема пищи исследовалось в нескольких исследованиях III фазы, включая детей\*, подростков и взрослых пациентов с СД1 [30, 31, 35]. Прирост ППГ в тесте со стандартной пищевой нагрузкой был выше при применении сверхбыстродействующего иАсп после еды по сравнению с иАсп до приема пищи в течение 1 ч после приема пищи. Тем не менее **сверхбыстродействующий иАсп при применении в течение 20 мин после начала приема пищи показал сопоставимое снижение уровня  $HbA_{1c}$  и сопоставимую частоту тяжелых или подтвержденных гипогликемий по сравнению с иАсп во время еды** [30, 31, 35]. Эти результаты свидетельствуют о том, что применение сверхбыстродействующего иАсп после еды может быть альтернативным терапевтическим подходом у детей\*, у которых

часто имеется нерегулярный режим питания, и в других ситуациях, когда фактическое потребление пищи сложно оценить заранее.

#### Постоянная подкожная инфузия инсулина

Улучшенная фармакокинетика сверхбыстродействующего иАсп может способствовать получению еще больших преимуществ при его использовании в инсулиновой помпе [71]. Совместимость для применения в помпах для сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп исследовалась в течение 6 недель у 37 пациентов с СД1. В ходе исследования не было отмечено микроскопически подтвержденных окклюзий инфузионного набора, что демонстрирует сопоставимую совместимость сверхбыстродействующего иАсп и иАсп для ППИИ [42]. Клиническое исследование с участием 43 пациентов с СД1 показало, что в тесте со стандартной пищевой нагрузкой после 2 недель ППИИ средний уровень глюкозы крови в течение первых 2 ч после приема пищи был на 0,99 ммоль/л ниже для сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп [43]. Также в 16-недельном исследовании III фазы у взрослых с СД1, в котором изучались эффективность и безопасность сверхбыстродействующего иАсп в ППИИ, **прирост ППГ через 30 минут, через 1 и 2 ч в тесте со стандартной пищей нагрузкой в конце лечения был меньше при применении сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп** (рис. 126) [29]. Снижение  $HbA_{1c}$  было сопоставимо при применении сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп, хотя разница в 0,09% в пользу иАсп была статистически значимой. Частота всех тяжелых или подтвержденных гипогликемий была сходной для сверхбыстродействующего иАсп и иАсп (см. табл. 1) [29]. **Таким образом, можно говорить о том, что, как и при подкожных инъекциях, при ППИИ сверхбыстродействующий иАсп обеспечивает лучший контроль ППГ по сравнению с ранее разработанным аналогом инсулина ультракороткого действия.** По мере появления более совершенных инсулиновых помп, ускоренное всасывание сверхбыстродействующего иАсп вероятно будет еще более важным для будущих систем, включая систему замкнутого контура и искусственную поджелудочную железу [71, 72]. Тем не менее, учитывая относительно ограниченный клинический опыт применения сверхбыстродействующего иАсп в инсулиновых помпах, необходимо проведение более масштабных клинических исследований и/или накопление реального опыта применения, которые позволили бы полностью раскрыть профиль безопасности, а также клинический потенциал применения сверхбыстродействующего иАсп в помповой инсулинотерапии [73].

#### ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА И ОГРАНИЧЕНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ПРИМЕНЕНИЕМ СВЕРХБЫСТРОДЕЙСТВУЮЩЕГО ИНСУЛИНА АСПАРТ

Во всех клинических исследованиях были продемонстрированы безопасность и хорошая переносимость сверхбыстродействующего иАсп, что было ожидаемо ввиду отсутствия изменений в молекуле иАсп, а также хорошего профиля безопасности двух других вспомогательных веществ (см. разд. «Сверхбыстродействующий инсулин аспарт»).

\* – На 01.05.2020 данное показание не одобрено на территории Российской Федерации. – *Примечание редакции.*

При применении сверхбыстродействующего инсулина существует риск того, что инсулин начнет действовать слишком быстро, чтобы соответствовать абсорбции глюкозы из пищи, особенно в случае большого объема потребляемой пищи и/или большого содержания в ней жира [5, 11]. В некоторых исследованиях сверхбыстродействующий иАсп был ассоциирован с небольшим повышением частоты гипогликемий в течение первых 1–2 часов после начала приема пищи, хотя этот период обычно характеризуется низкой частотой гипогликемий [28, 29, 30, 32]. Другой потенциальной проблемой может быть риск недостатка инсулина в поздней фазе и связанное с этим возникновение гипергликемии. Однако это не является проблемой для сверхбыстродействующего иАсп как минимум в течение 4 ч после еды (рис. 12). Напротив, в исследованиях был показан более низкий риск гипогликемий с 3 до 4 ч после еды для сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп, указывая на то, что более быстрый профиль действия сверхбыстродействующего иАсп больше соответствует потребностям в утилизации глюкозы в позднем постпрандиальном периоде [31]. Тем не менее данная продолжительность действия инсулина не может подходить для всех типов и объемов потребляемой пищи. В большинстве исследований, в которых проводилось изучение прироста ППГ при применении сверхбыстродействующего иАсп и иАсп в тестах со стандартной пищевой нагрузкой, пациенты получали стандартизованную жидкость [23, 28–33]. Также важно установить наилучшие режимы дозирования сверхбыстродействующего иАсп для смешанных блюд, блюд с высоким содержанием жиров и углеводов с учетом интервала между инъекцией и приемом пищи, а также потенциальной потребности в дополнительных дозах. Интересно, что в нескольких исследованиях изучался контроль ППГ при применении во время еды сверхбыстродействующего иАсп и иАсп после приема нестандартизированной пищи. У пациентов с СД2 прирост ППГ через 1 ч после еды был достоверно меньше при использовании сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп в обед, во время основного приема пищи вечером и во время всех приемов пищи [33]. У детей и подростков с СД1\* прирост уровня глюкозы (оцененный посредством непрерывного мониторинга) через 1 и 2 ч был статистически значимо меньше в пользу сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп во время завтрака, основного приема пищи вечером и во время всех приемов пищи [35]. Кроме того, у взрослых с СД1 при использовании ППИИ прирост интерстициального уровня глюкозы через 1 или 2 ч был статистически значимо меньше для сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп при всех приемах пищи в отдельности и вместе взятых [29]. Поскольку состав блюд и время приема пищи могут значительно колебаться между индивидуумами, а также между различными регионами и странами, исследования по изучению схем титрации сверхбыстродействующего иАсп в зависимости от типа пищи не могут отразить все возможные прандиальные режимы. Таким образом, очень важен индивидуализированный подход для обеспечения наилучшего соответствия между режимом титрации инсулина и привычным образом питания.

Более быстрое начало и более короткая продолжительность действия сверхбыстродействующего иАсп должны также учитываться при ППИИ. В двойном слепом исследовании, изучавшем применение сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп, вводимых с помощью ППИИ, непрерывное мониторирование уровня глюкозы показало более высокие уровни глюкозы в ночное время и до еды в случае сверхбыстродействующего иАсп [29]. В связи с этим было сделано предположение, что параметры инсулиновой помпы настроены для иАсп (для базальной дозы и для болюса) и могли нуждаться в корректировке для адаптации к специфической фармакокинетики сверхбыстродействующего иАсп [29]. Таким образом, при использовании сверхбыстродействующего иАсп в режиме ППИИ в клинической практике необходимо рассмотреть потребность в ином распределении между базальной и болюсной дозами введения инсулина, а также корректирующих поправках для всех типов болюсов, которые в настоящее время разработаны для аналогов инсулина ультракороткого действия [73].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Сверхбыстродействующий иАсп разработан для более быстрой абсорбции инсулина аспарт после подкожного введения. Фармакокинетический и фармакодинамический профили сверхбыстродействующего иАсп смещены влево по сравнению с иАсп в разных популяциях (взрослые с СД1 или СД2, дети и подростки\*, пожилые люди и японцы), а также при ППИИ. Фармакологические характеристики сверхбыстродействующего иАсп обеспечивают лучший контроль ППГ и как минимум сопоставимый гликемический контроль без увеличения риска гипогликемий по сравнению с иАсп. Таким образом, сверхбыстродействующий иАсп в большей степени способен удовлетворить потребности пациентов с диабетом в инсулине с фармакокинетическим профилем, который приближается к секреции инсулина здоровой поджелудочной железой.**

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Благодарности.** Авторы хотели бы поблагодарить Карстена Ропенсторффа, PhD, CR Pharma Consult, Копенгаген, Дания, за предоставление поддержки по написанию статьи, финансируемой Novo Nordisk, и Навин Ратор, MD, Novo Nordisk, за правки медицинского текста окончательной версии статьи.

**Конфликт интересов.** Поисково-аналитическая работа и подготовка статьи была профинансирована «Ново Нордиск». Ханне Хаар является сотрудником и акционером Novo Nordisk. Тим Хейз является акционером Profil, фирмы, получавшей финансирование исследований от Adocia, Boehringer Ingelheim, Dance Pharmaceuticals, Eli Lilly, Gan & Lee Pharmaceuticals, Johnson & Johnson, Mars, MedImmune, Mylan, Nordic Bioscience, Novo Nordisk, Pfizer, Poxel, Saniona, Sanofi, Wockhardt и Zealand Pharma. Кроме того, Тим Хейз является членом консультативных групп для Mylan и Novo Nordisk и получал гонорары докладчика и гранты на поездки от Eli Lilly и Novo Nordisk.

**Данная статья является репринтом:** Haahr H., Heise T. Fast-Acting Insulin Aspart: A Review of its Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties and the Clinical Consequences. *Clin Pharmacokinet.* 2020;59:155-172. <https://doi.org/10.1007/s40262-019-00834-5>

\* – На 01.05.2020 данное показание не одобрено на территории Российской Федерации. – *Примечание редакции.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients. Variations with increasing levels of HbA<sub>1c</sub>. *Diabetes Care*. 2003;26(3):881–885. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.26.3.881>
- Woerle HJ, Neumann C, Zschau S, et al. Impact of fasting and postprandial glycemia on overall glycaemic control in type 2 diabetes Importance of postprandial glycemia to achieve target HbA<sub>1c</sub> levels. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;77(2):280–285. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2006.11.011>
- Saad A, Dalla Man C, Nandy DK, et al. Diurnal pattern to insulin secretion and insulin action in healthy individuals. *Diabetes*. 2012;61(11):2691–2700. doi: <https://doi.org/10.2337/db11-1478>
- Heise T. Getting closer to physiologic insulin secretion. *Clin Ther*. 2007;29(Suppl D):S161–165. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2007.12.012>
- Heinemann L, Muchmore DB. Ultrafast-acting insulins: state of the art. *J Diabetes Sci Technol*. 2012;6(4):728–742. doi: <https://doi.org/10.1177/193229681200600402>
- Home PD. Plasma insulin profiles after subcutaneous injection: how close can we get to physiology in people with diabetes? *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(11):1011–1020. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12501>
- American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S90–102. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-S009>
- Sheldon B, Russell-Jones D, Wright J. Insulin analogues: an example of applied medical science. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11(1):5–19. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2008.01015.x>
- Home PD. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rapid-acting insulin analogues and their clinical consequences. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(9):780–788. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2012.01580.x>
- Luijckx YM, van Bon AC, Hoekstra JB, Devries JH. Premeal injection of rapid-acting insulin reduces postprandial glycemic excursions in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(10):2152–2155. doi: <https://doi.org/10.2337/dc10-0692>
- Slattery D, Amiel SA, Choudhary P. Optimal prandial timing of bolus insulin in diabetes management: a review. *Diabet Med*. 2018;35(3):306–316. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.13525>
- Overmann H, Heinemann L. Injection-meal interval: recommendations of diabetologists and how patients handle it. *Diabetes Res Clin Pract*. 1999;43(2):137–142. doi: [https://doi.org/10.1016/s0168-8227\(98\)00132-6](https://doi.org/10.1016/s0168-8227(98)00132-6)
- Kildegaard J, Buckley ST, Nielsen RH, et al. Elucidating the mechanism of absorption of fast-acting insulin aspart: the role of niacinamide. *Pharm Res*. 2019;36(3):49. doi: <https://doi.org/10.1007/s11095-019-2578-7>
- Biester T, Kordonouri O, Danne T. Pharmacological properties of faster-acting insulin aspart. *Curr Diabetes Rep*. 2017;17(11):101. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-017-0931-y>
- Senior P, Hramiak I. Fast-acting insulin aspart and the need for new mealtime insulin analogues in adults with type 1 and type 2 diabetes: a Canadian perspective. *Can J Diabetes*. 2019;43(7):515–523. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2019.01.004>
- Heise T, Pieber TR, Danne T, et al. A pooled analysis of clinical pharmacology trials investigating the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of fast-acting insulin aspart in adults with type 1 diabetes. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(5):551–559. doi: <https://doi.org/10.1007/s40262-017-0514-8>
- Pieber TR, Svehlikova E, Brunner M, et al. Fast-acting insulin aspart in subjects with type 2 diabetes: earlier onset and greater initial exposure and glucose-lowering effect compared with insulin aspart. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(9):2068–2075. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13767>
- Heise T, Hövelmann U, Brøndsted L, et al. Faster-acting insulin aspart: earlier onset of appearance and greater early pharmacokinetic and pharmacodynamic effects than insulin aspart. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(7):682–688. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12468>
- Heise T, Stender-Petersen K, Hövelmann U, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of faster-acting insulin aspart versus insulin aspart across a clinically relevant dose range in subjects with type 1 diabetes mellitus. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(6):649–660. doi: <https://doi.org/10.1007/s40262-016-0473-5>
- Heise T, Zijlstra E, Nosek L, et al. Pharmacological properties of faster-acting insulin aspart vs insulin aspart in patients with type 1 diabetes receiving continuous subcutaneous insulin infusion: a randomized, double-blind, crossover trial. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(2):208–215. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12803>
- Haahr H, Pieber TR, Mathieu C, et al. Clinical pharmacology of fast-acting insulin aspart versus insulin aspart measured as free or total insulin aspart and the relation to anti-insulin aspart antibody levels in subjects with type 1 diabetes mellitus. *Clin Pharmacokinet*. 2019;58(5):639–649. doi: <https://doi.org/10.1007/s40262-018-0718-6>
- Basu A, Pieber TR, Hansen AK, et al. Greater early postprandial suppression of endogenous glucose production and higher initial glucose disappearance is achieved with fast-acting insulin aspart compared with insulin aspart. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(7):1615–1622. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13270>
- Fath M, Danne T, Biester T, et al. Faster-acting insulin aspart provides faster onset and greater early exposure vs insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2017;18(8):903–910. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12506>
- Heise T, Hövelmann U, Zijlstra E, et al. A comparison of pharmacokinetic and pharmacodynamic properties between faster-acting insulin aspart and insulin aspart in elderly subjects with type 1 diabetes mellitus. *Drugs Aging*. 2017;34(1):29–38. doi: <https://doi.org/10.1007/s40266-016-0418-6>
- Shiramoto M, Nishida T, Hansen AK, Haahr H. Fast-acting insulin aspart in Japanese patients with type 1 diabetes: faster onset, higher early exposure and greater early glucose-lowering effect relative to insulin aspart. *J Diabetes Investig*. 2018;9(2):303–310. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.12697>
- Hövelmann U, Heise T, Nosek L, et al. Pharmacokinetic properties of fast-acting insulin aspart administered in different subcutaneous injection regions. *Clin Drug Investig*. 2017;37(5):503–509. doi: <https://doi.org/10.1007/s40261-017-0499-y>
- ClinicalTrials.gov. A trial investigating the pharmacokinetic properties of formulations of NN1218 in subjects with type 1 diabetes [cited 2012 January]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01469143>
- Mathieu C, Bode BW, Franek E, et al. Efficacy and safety of fast-acting insulin aspart in comparison with insulin aspart in type 1 diabetes (onset 1): a 52-week, randomized, treat-to-target, phase III trial. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(5):1148–1155. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13205>
- Klonoff DC, Evans ML, Lane W, et al. A randomized, multicentre trial evaluating the efficacy and safety of fast-acting insulin aspart in continuous subcutaneous insulin infusion in adults with type 1 diabetes (onset 5). *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(4):961–967. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13610>
- Russell-Jones D, Bode BW, de Block C, et al. Fast-acting insulin aspart improves glycaemic control in basal-bolus treatment for type 1 diabetes: Results of a 26-week multicenter, active-controlled, treat-to-target, randomized, parallel-group trial (onset 1). *Diabetes Care*. 2017;40(7):943–950. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-1771>
- Buse JB, Carlson AL, Komatsu M, et al. Fast-acting insulin aspart versus insulin aspart in the setting of insulin degludec-treated type 1 diabetes: efficacy and safety from a randomized double-blind trial. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(12):2885–2893. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13545>
- Bowering K, Case C, Harvey J, et al. Faster aspart versus insulin aspart as part of a basal-bolus regimen in inadequately controlled type 2 diabetes: the onset 2 trial. *Diabetes Care*. 2017;40(7):951–957. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-1770>
- Lane W, Bozkurt K, Favaro E, et al. Efficacy and safety of fast-acting insulin aspart compared with insulin aspart, both with insulin degludec with or without metformin, in adults with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2019;62(Suppl. 1):S10–11.
- Rodbard HW, Tripathy D, Vidrio Velázquez M, et al. Adding fast-acting insulin aspart to basal insulin significantly improved glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized, 18-week, open-label, phase 3 trial (onset 3). *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(10):1389–1396. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12955>



35. Bode BW, Lotova V, Kovarenko M, et al. Efficacy and safety of fast-acting insulin aspart compared with insulin aspart, both in combination with insulin degludec, in children and adolescents with type 1 diabetes: the onset 7 trial. *Diabetes Care*. 2019;42(7):1255–1262. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-0009>
36. US FDA. Inactive ingredient search for approved drug products [cited 2020 January 30]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm>
37. US FDA. SCOGS (Select Committee on GRAS Substances) [cited 2019 April 29]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/fdccc/?set=SCOGS>
38. Knip M, Douek IF, Moore WP, et al. Safety of high-dose nicotinamide: a review. *Diabetologia*. 2000;43(11):1337–1345. doi: <https://doi.org/10.1007/s001250051536>
39. McNeal CJ, Meininger CJ, Reddy D, et al. Safety and effectiveness of arginine in adults. *J Nutr*. 2016;146(12):2587S–2593S. doi: <https://doi.org/10.3945/jn.116.234740>
40. Brange J, Langkjaer L. Chemical stability of insulin. 3. Influence of excipients, formulation, and pH. *Acta Pharm Nord*. 1992;4(3):149–158.
41. Březina K, Duboué-Dijon E, Palivec V, et al. Can arginine inhibit insulin aggregation? A combined protein crystallography, capillary electrophoresis, and molecular simulation study. *J Phys Chem B*. 2018;122(44):10069–10076. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.8b06557>
42. Zijlstra E, Demissie M, Graungard T, et al. Investigation of pump compatibility of fast-acting insulin aspart in subjects with type 1 diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2018;12(1):145–151. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296817730375>
43. Bode BW, Johnson JA, Hyveled L, et al. Improved postprandial glycemic control with faster-acting insulin aspart in patients with type 1 diabetes using continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Technol Ther*. 2017;19(1):25–33. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2016.0350>
44. Heise T, Zijlstra E, Nosek L, et al. Euglycaemic glucose clamp: what it can and cannot do, and how to do it. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(10):962–972. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12703>
45. Jain L, Parks MH, Sahajwalla C. Determination of time to onset and rate of action of insulin products: importance and new approaches. *J Pharm Sci*. 2013;102(1):271–279. doi: <https://doi.org/10.1002/jps.23355>
46. Steiner S, Hompesch M, Pohl R, et al. A novel insulin formulation with a more rapid onset of action. *Diabetologia*. 2008;51(9):1602–1606. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-008-1095-8>
47. Lindholm A, Jacobsen LV. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin aspart. *Clin Pharmacokinet*. 2001;40(9):641–659. doi: <https://doi.org/10.2165/00003088-200140090-00002>
48. Becker RH, Frick AD. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin glulisine. *Clin Pharmacokinet*. 2008;47(1):7–20. doi: <https://doi.org/10.2165/00003088-200847010-00002>
49. Morrow L, Muchmore DB, Hompesch M, et al. Comparative pharmacokinetics and insulin action for three rapid-acting insulin analogs injected subcutaneously with and without hyaluronidase. *Diabetes Care*. 2013;36(2):273–275. doi: <https://doi.org/10.2337/dc12-0808>
50. Arnqvist H, Olsson PO, von Schenck H. Free and total insulin as determined after precipitation with polyethylene glycol: analytical characteristics and effects of sample handling and storage. *Clin Chem*. 1987;33(1):93–96. doi: <https://doi.org/10.1093/clinchem/33.1.93>
51. Sapin R. Anti-insulin antibodies in insulin immunometric assays: a still possible pitfall. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. 1997;35(5):365–367. doi: <https://doi.org/10.1515/cclm.1997.35.5.365>
52. Heise T, Nosek L, Spitzer H, et al. Insulin glulisine: a faster onset of action compared with insulin lispro. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9(5):746–753. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2007.00746.x>
53. Arnolds S, Rave K, Hövelmann U, et al. Insulin glulisine has a faster onset of action compared with insulin aspart in healthy volunteers. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2010;118(9):662–664. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0030-1252067>
54. Swinnen SG, Holleman F, deVries JH. The interpretation of glucose clamp studies of long-acting insulin analogues: from physiology to marketing and back. *Diabetologia*. 2008;51(10):1790–1795. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-008-1098-5>
55. Becker RH, Frick AD, Nosek L, et al. Dose-response relationship of insulin glulisine in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(10):2506–2507. doi: <https://doi.org/10.2337/dc06-2114>
56. Freidenberg GR, Suter SL, Henry RR, et al. In vivo stimulation of the insulin receptor kinase in human skeletal muscle. Correlation with insulin-stimulated glucose disposal during euglycemic clamp studies. *J Clin Invest*. 1991;87(6):2222–2229. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI115257>
57. Heinemann L. Variability of insulin action: does it matter? *Insulin*. 2008;3(1):37–45. doi: [https://doi.org/10.1016/s1557-0843\(08\)80010-3](https://doi.org/10.1016/s1557-0843(08)80010-3)
58. Herring R, Jones RH, Russell-Jones DL. Hepatoselectivity and the evolution of insulin. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(1):1–8. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12117>
59. Heise T, Linnebjerg H, Cao D, et al. Ultra rapid lispro (URLi) lowers postprandial glucose (PPG) and more closely matches normal physiological glucose response compared with other rapid insulin analogs. In: American Diabetes association 79th scientific sessions. *Diabetes*. 2019;68(Suppl 1):1112. doi: <https://doi.org/10.2337/db19-1112-p>
60. Pozzilli P, Battelino T, Danne T, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion in diabetes: patient populations, safety, efficacy, and pharmacoeconomics. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32(1):21–39. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.2653>
61. Pagliarlunga S, Offman E, Ichhpurani N, et al. Update and trends on pharmacokinetic studies in patients with impaired renal function: practical insight into application of the FDA and EMA guidelines. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017;10(3):273–283. doi: <https://doi.org/10.1080/17512433.2017.1274651>
62. Verbeeck RK. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64(12):1147–1161. doi: <https://doi.org/10.1007/s00228-008-0553-z>
63. Holmes G, Galitz L, Hu P, Lyness W. Pharmacokinetics of insulin aspart in obesity, renal impairment, or hepatic impairment. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;60(5):469–476. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2005.02476.x>
64. Morello CM. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin analogs in special populations with type 2 diabetes mellitus. *Int J Gen Med*. 2011;4:827–835. doi: <https://doi.org/10.2147/IJGM.S26889>
65. Frid AH, Kreugel G, Grassi G, et al. New insulin delivery recommendations. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(9):1231–1255. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.06.010>
66. Ter Braak EW, Woodworth JR, Bianchi R, et al. Injection site effects on the pharmacokinetics and glucodynamics of insulin lispro and regular insulin. *Diabetes Care*. 1996;19(12):1437–1440. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.19.12.1437>
67. Mudaliar SR, Lindberg FA, Joyce M, et al. Insulin aspart (B28 asp-insulin): a fast-acting analog of human insulin: absorption kinetics and action profile compared with regular human insulin in healthy nondiabetic subjects. *Diabetes Care*. 1999;22(9):1501–1506. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.22.9.1501>
68. Heise T, Bott S, Tusek C, et al. The effect of insulin antibodies on the metabolic action of inhaled and subcutaneous insulin: a prospective randomized pharmacodynamic study. *Diabetes Care*. 2005;28(9):2161–2169. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.28.9.2161>
69. Chen JW, Frystyk J, Lauritzen T, Christiansen JS. Impact of insulin antibodies on insulin aspart pharmacokinetics and pharmacodynamics after 12-week treatment with multiple daily injections of biphasic insulin aspart 30 in patients with type 1 diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2005;153(6):907–913. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.1.02021>
70. Lindholm A, Jensen LB, Home PD, et al. Immune responses to insulin aspart and biphasic insulin aspart in people with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(5):876–882. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.25.5.876>
71. Cengiz E, Bode B, van Name M, Tamborlane WV. Moving toward the ideal insulin for insulin pumps. *Expert Rev Med Devices*. 2016;13(1):57–69. doi: <https://doi.org/10.1586/17434440.2016.1109442>
72. Majeed W, Thabit H. Closed-loop insulin delivery: current status of diabetes technologies and future prospects. *Expert Rev Med Devices*. 2018;15(8):579–590. doi: <https://doi.org/10.1080/17434440.2018.1503530>
73. Evans M, Ceriello A, Danne T. Use of fast-acting insulin aspart in insulin pump therapy in clinical practice. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(9):2039–2047. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13798>



**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]**

\***Hanne Haahr**, PhD; address: Novo Nordisk A/S, Vandtårnsvej 114, 2860 Søborg, Denmark;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6980-8230>; e-mail: [hhaa@novonordisk.com](mailto:hhaa@novonordisk.com)

**Tim Heise**, MD, PhD; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8346-2037>; e-mail: [tim.heise@profil-research.de](mailto:tim.heise@profil-research.de)

**ЦИТИРОВАТЬ:**

Хаар Х., Хайзе Т. Сверхбыстродействующий инсулин аспарт: фармакокинетические и фармакодинамические свойства и их влияние на клинические эффекты // Сахарный диабет. — 2020. — Т. 23. — №2. — С. 140-160. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12357>

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Haar H, Haise T. Fast-Acting Insulin Aspart: A review of its pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and the clinical consequences. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(2):140-160. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12357>

## ЛИПОДИСТРОФИИ В МЕСТАХ ИНЪЕКЦИЙ ИНСУЛИНА: СОВРЕМЕННЫЕ ТРЕНДЫ В ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ДИАГНОСТИКЕ И ПРОФИЛАКТИКЕ

© В.В. Климонтов\*, М.М. Лазарев, А.Ю. Лetyагин, Д.М. Булумбаева, Н.П. Бгатова

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск

Липодистрофии в местах инъекций – наиболее частое местное осложнение инсулинотерапии. История изучения осложнения началась в 1926 г., когда были описаны участки липоатрофии в местах введения инсулина. По мере перехода от животных инсулинов к инсулинам человека и к аналогам инсулина на смену иммуноопосредованной атрофической форме липодистрофии пришла гипертрофическая, связанная с анаболическим и митогенным ответом на инсулин.

При физикальном исследовании липогипертрофии в местах инъекций выявляются у 40–70% больных сахарным диабетом, получающих инсулин. Эффективность диагностики при этом зависит от навыков специалиста. В связи с этим представляется обоснованным обучение врачей и медицинских сестер методике осмотра и пальпации мест инъекций инсулина.

В последние годы для диагностики липогипертрофии стало применяться ультразвуковое исследование (УЗИ). Метод обладает большей чувствительностью в сравнении с пальпацией: верифицированные сонографически липогипертрофии выявляются более чем у 80% больных. У пациентов с распространенными зонами липогипертрофии УЗИ может использоваться для поиска оптимальных мест для инъекций («ультразвуковая карта мест инъекций»). Компрессионная соноэластография и объемное исследование кровотока в режиме энергетического доплеровского картирования позволяют дать количественную характеристику параметров жесткости и васкуляризации участков липогипертрофии. Перспективными методами диагностики являются магнитно-резонансная томография (МРТ) и инфракрасная термография.

В целом ряде исследований показано, что наличие липогипертрофии ассоциировано с ухудшением гликемического контроля: повышением уровня  $HbA_{1c}$  и вариабельности гликемии, «необъяснимой» гипогликемией, увеличением доз инсулина. Тем самым, липогипертрофия повышает экономические затраты, связанные с сахарным диабетом.

Наиболее важным фактором риска развития индуцированной инсулином липогипертрофии является нарушение техники инъекций: недостаточная ротация мест инъекций, введение инсулина в участки липодистрофии, малая площадь зоны инъекций, редкая смена и избыточная длина игл. Обучение пациентов технике инъекций инсулина является основой профилактики данного осложнения. Прекращение инъекций в область липогипертрофии, регулярная ротация мест инъекций обеспечивают возможность адекватной титрации дозы инсулина и достижения целевого гликемического контроля.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сахарный диабет; инсулин; инъекции; подкожная жировая клетчатка; липодистрофия; ультразвуковое исследование

## LIPODYSTROPHY AT THE INSULIN INJECTION SITES: CURRENT TRENDS IN EPIDEMIOLOGY, DIAGNOSTICS AND PREVENTION

© Vadim V. Klimontov\*, Mikhail M. Lazarev, Andrey Y. Letyagin, Dinara M. Bulumbaeva, Natalia P. Bgatova

Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

Lipodystrophy at the injection sites is most common local complication of insulin therapy. The history of its study started in 1926, when first cases of lipoatrophy at the sites of insulin injections were described. As we moved to human insulin and insulin analogues, immune mediated atrophic form of lipodystrophy has been replaced by hypertrophic one, which reflects anabolic and mitogenic effect of insulin.

Lipohypertrophy at the injection sites is detected by physical examination in 40–70% of insulin-treated subjects. The detection efficiency depends on health care provider's skills. Therefore, training of medical doctors and nurses in physical examination of injection sites seems to be reasonable.

In recent years, ultrasound was introduced for diagnostics of insulin-induced lipohypertrophy. The method is more sensitive compared to palpation; ultrasound-verified lipohypertrophy was detected in more than 80% of cases. In patients with wide-spread lipohypertrophy ultrasound can be used to find suitable sites for injections ("ultrasound injection map"). Strain sonoelastography and 3D-power Doppler ultrasound can be used for quantitative estimation of rigidity and vascularization of lipohypertrophy. Both MRI and infrared images are considered as promising diagnostic tools.

In a number of studies, it has been shown that the presence of lipohypertrophy is associated with high HbA<sub>1c</sub> levels, enhanced glycemic variability, «unexplained» hypoglycemia, and increased insulin doses. Thereby, lipohypertrophy aggravates the diabetes-related costs.

The main risk factor for lipohypertrophy is inappropriate injection technique, including the lack of the site rotation, injections into lipodystrophic lesions, small injection area, reuse or excessive length of the needles. Accordingly, training patients in the injection technique is the basis for prevention of complication. The cessation of injections in lipohypertrophy areas and regular site rotation is essential for adequate titration of insulin dose and achievement of glycemic targets.

**KEYWORDS:** *diabetes mellitus; insulin; injections; subcutaneous tissue; lipodystrophy; ultrasonography*

Формирование участков липодистрофии в местах инъекций представляет собой основное местное осложнение инсулинотерапии. Несмотря на длительную историю изучения, многие вопросы, связанные с механизмами формирования, диагностикой и профилактикой инсулиновой липодистрофии, остаются нерешенными. В последние годы получены новые данные о патоморфозе и эпидемиологии липодистрофии в местах инъекций инсулина, определено ее влияние на эффективность терапии сахарного диабета (СД), предложены новые методы диагностики. В настоящем обзоре мы обобщили данные о клиническом полиморфизме, патоморфологии, факторах риска, распространенности, диагностике, профилактике и лечении липодистрофии в местах инъекций инсулина. Цель публикации: привлечь внимание клиницистов к масштабу и значимости проблемы, зафиксировать текущие тренды в эпидемиологии, диагностике и профилактике индуцированной инсулином липодистрофии.

Поиск источников проведен по базам данных Pubmed/Medline, Web of Science Core Collection, Scopus, E-library, без ограничений в глубине поиска по годам. Для поиска использовались ключевые слова: "insulin", "injection" и "lipodystrophy" ("lipoatrophy", "lipohypertrophy") или соответствующие эквиваленты на русском языке. Дополнительный поиск осуществлен по спискам цитируемой литературы в публикациях. Приводимые в статье результаты собственных исследований (в виде клинических иллюстраций) получены в рамках выполнения работ по государственному заданию НИИКЭЛ – филиала ИЦиГ СО РАН (проведение исследования одобрено Этическим комитетом НИИКЭЛ – филиала ИЦиГ СО РАН, протокол №115 от 24.12.2015 г.).

#### **К ИСТОРИИ ВОПРОСА: ТРАНСФОРМАЦИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ ЛИПОДИСТРОФИИ ПО МЕРЕ ЭВОЛЮЦИИ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ**

История изучения липодистрофии в местах инъекций по длительности приближается к истории инсулинотерапии. Практически сразу после внедрения инсулина в клиническую практику в 1922 г. клиницистам пришлось столкнуться с осложнениями в местах инъекций. Первоначально это были абсцессы и инфильтраты, вызванные микробной контаминацией. Однако вскоре на первый план вышло осложнение, очевидно, не связанное с инфекцией.

В 1926 г. Barborka из клиники Мейо сообщил о двух случаях локальной атрофии подкожного жира в местах повторных инъекций инсулина у женщин с СД [1]. В том же году Depisch описал 5 случаев липоатрофии, развившейся у пациентов с СД в интервале от нескольких месяцев до двух лет после начала лечения инсулином [2]. В последующем сообщения о липоатрофиях в местах введения инсулина появлялись практически ежегодно. Клиницисты, описывавшие проблему, обращали внимание на связь осложнения с повторным введением инсулина в одни и те же участки подкожной жировой клетчатки, а также на безболезненность инъекций в местах липоатрофий.

В 1930 и 1932 гг. была описана еще одна форма кожных изменений в местах введения инсулина. Оказалось, что реакцией на инсулин может быть не атрофия, а гипертрофия подкожного жира [3]. Однако на протяжении нескольких десятилетий липоатрофия оставалась наиболее распространенным местным осложнением инсулинотерапии. Ситуация начала меняться в 70-х гг. прошлого века с появлением высокоочищенных животных инсулинов; на терапии этими инсулинами липоатрофии возникали значительно реже [4]. Показательной иллюстрацией может служить клиническое наблюдение, опубликованное Campbell и соавт. в 1984 г. [5]. У 78-летней женщины с СД на фоне лечения бычьим инсулином появились участки атрофии подкожной клетчатки в области плеч; после перехода на комбинацию высокоочищенного свиного и бычьего инсулина в верхней части бедра возникли участки липогипертрофии.

В последние три десятилетия, с переходом на генно-инженерные препараты инсулина человека и синтетические аналоги инсулина, распространенность атрофической формы инсулиновой липодистрофии резко снизилась. В 2013 г., обследовав 678 детей и подростков с СД 1 типа (СД1) в Ганновере (Германия), O. Kordonouri и соавт. документировали липоатрофию лишь у 16 больных [6]. В настоящее время гипертрофическая форма стала основным вариантом осложнения. Клиническую трансформацию липодистрофии можно объяснить различиями в механизмах формирования двух ее форм: атрофическая форма рассматривается как иммунная реакция на чужеродный белок (инсулин, а также пролонгаторы, стабилизаторы или другие компоненты препарата), в то время как гипертрофическая форма отражает местный анаболический и митогенный эффект инсулина на адипоциты [7].

## ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ЛИПОДИСТРОФИИ В МЕСТАХ ИНЪЕКЦИЙ ИНСУЛИНА

Уже в первом сообщении о липодистрофии, индуцированной инсулином, подчеркивалась связь ее возникновения с повторными инъекциями инсулина в одну и ту же область [1]. Отсутствие ротации мест введения является важнейшим фактором риска инсулиновой липодистрофии и в настоящее время [8–17]. Так, Blanco и соавт., обследовав 430 больных СД, получающих инсулин, обнаружили признаки липогипертрофии в местах инъекций у 64,4% обследованных. Лишь у 5% больных, регулярно меняющих места инъекций, обнаруживалась липогипертрофия. Напротив, 98% больных с липогипертрофией не осуществляли ротацию мест инъекций [9]. Повышает риск формирования липогипертрофии введение инсулина в ограниченную по площади область [13, 17]. Избыточная длина используемых игл для введения инсулина [10, 11, 15] и их редкая замена [8, 9, 11, 12, 14–17] также рассматриваются рядом исследователей как факторы риска. Таким образом, нарушения техники введения инсулина являются ведущей причиной развития липогипертрофии в местах инъекций.

В ряде исследований зафиксирована роль длительности инсулинотерапии как фактора риска развития липогипертрофии [8, 10, 18]. Другими авторами такая связь не установлена [19]. Заметим, что липодистрофии могут формироваться довольно быстро, в течение 1–3 месяцев применения инсулина [19, 20]. Возможно, на риск липогипертрофии влияет не длительность инсулинотерапии как таковая, а длительность воздействия препаратов инсулина на тот или иной участок подкожной клетчатки. Сообщалось, что пациенты с липогипертрофией получают большее число инъекций инсулина в сутки [15, 18]. Имеются данные о меньшей распространенности липогипертрофии среди больных СД1, находящихся на постоянной подкожной инфузии инсулина с помощью помпы, в сравнении с больными, получающими инсулин в режиме множественных инъекций [21, 22].

Различия в молекулярной структуре и технологии приготовления инсулина оказывают несомненное влияние на вероятность развития и форму локальной реакции на инсулин. Как уже отмечалось, исторически атрофическая форма липодистрофии была ассоциирована с применением недостаточно очищенных инсулинов животного происхождения. Вместе с тем единичные слу-

чай липодистрофии описаны у больных СД1, получающих короткодействующие и пролонгированные препараты инсулина человека, а также аналоги инсулина. В большинстве случаев подобные реакции зафиксированы у женщин или девочек, при сочетании СД с аутоиммунными заболеваниями [6, 20], у больных с высоким титром антител к инсулину [20, 23], что соответствует представлениям об иммунном характере осложнения. В редких случаях зоны липодистрофии могут формироваться дистантно, в местах, куда инсулин не вводился. Так, недавно описан случай липодистрофии в межлопаточной области у пациентки с длительным СД 2 типа (СД2), вводившей инсулин человека в подкожную клетчатку живота. Гистологическое исследование зоны атрофии выявило лимфоцитарную инфильтрацию; в крови обнаружены антитела к инсулину в высоком титре [24].

Роль молекулярной структуры и длительности действия препаратов инсулина как факторов риска липогипертрофии изучена недостаточно. Имеются данные, что риск липогипертрофии ниже у больных СД1, получающих короткодействующие аналоги инсулина человека, в сравнении с больными, получающими инсулин человека короткого действия [13]. Сообщалось о меньшей площади зон липогипертрофии, верифицированных с помощью ультрасонографии, у больных СД, находящихся на терапии аналогами инсулина, в сравнении с пациентами, получающими инсулин человека [19].

По-видимому, местная реакция на введение инсулина может существенно отличаться у разных больных. Влияние генетических факторов на риск развития инсулиновой липодистрофии в настоящее время не изучено. По данным метаанализа [25], распространенность участков липогипертрофии в местах инъекций инсулина выше у больных СД2, чем у пациентов с СД1. В некоторых исследованиях отмечена положительная связь между наличием липогипертрофии и индексом массы тела [11, 12]. При СД2 отмечена более высокая встречаемость липогипертрофии среди лиц с ожирением [15]. В одной работе выявлена прямая корреляция между суммарной площадью липогипертрофии и толщиной подкожной клетчатки в абдоминальной области [19]. По другим данным, дефицит массы тела повышает вероятность формирования липогипертрофии при СД1 [13].

Факторы, влияющие на риск развития липодистрофии, суммированы в табл. 1.

Таблица 1. Факторы риска липодистрофии в местах инъекций инсулина

Особенности техники инъекций	Особенности инсулинотерапии	Особенности пациента
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Недостаточная ротация мест инъекций</li> <li>• Введение инсулина в участки липодистрофии</li> <li>• Малая площадь зоны инъекций</li> <li>• Редкая смена игл</li> <li>• Избыточная длина игл</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Режим множественных инъекций инсулина</li> <li>• Длительность инсулинотерапии<sup>1</sup></li> <li>• Терапия препаратами инсулина человека (в сравнении с аналогами)<sup>1</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Высокий титр антител к инсулину<sup>2</sup></li> <li>• Аутоиммунные заболевания<sup>2</sup></li> <li>• СД<sup>3</sup></li> <li>• Ожирение<sup>3</sup></li> </ul>

Примечания: <sup>1</sup> - предварительные данные, требуются дополнительные исследования; <sup>2</sup> - специфический фактор риска для липодистрофии; <sup>3</sup> - фактор риска липогипертрофии; СД - сахарный диабет.

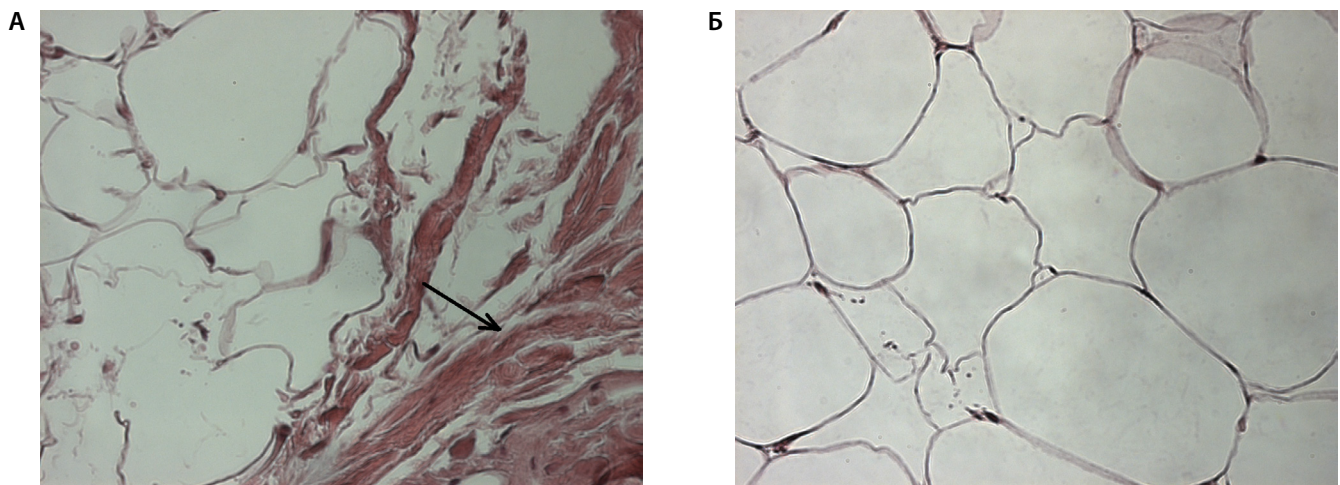


## ПАТОМОРФОЛОГИЯ ЛИПОДИСТРОФИИ В МЕСТАХ ИНЪЕКЦИЙ ИНСУЛИНА

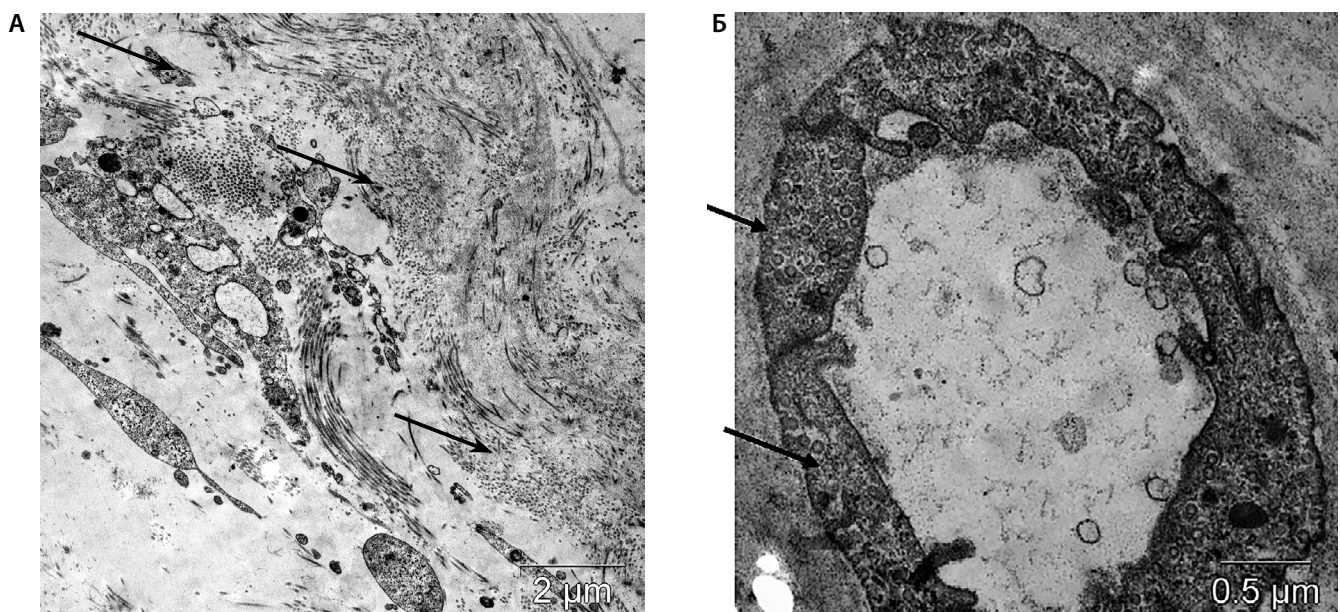
Несколько патоморфологических исследований, выполненных в разные годы, продемонстрировали различия двух форм инсулиновой липодистрофии. Reeves и соавт., проведя иммуногистохимическое исследование краевых участков зон атрофии подкожной клетчатки в местах инъекций инсулина у 8 больных СД, выявили отложения комплексов IgM, C3 компонента комплемента или фибриногена/фибрина в кровеносных сосудах дермы. Эти находки, в сочетании с повышением инсулинсвязывающей способности сыворотки крови, согласовались с концепцией иммунного патогенеза липодистрофии [4]. Присутствие тучных клеток, лимфоцитов и эозинофилов в биоптатах участков индуцированной инсулином липодистрофии также соотносится с представлениями об иммунном патогенезе осложнения [26].

При исследовании участков липогипертрофии выявляются гипертрофированные адипоциты, содержащие

множество мелких липидных капель. При электронно-микроскопическом исследовании описана небольшая популяция мелких адипоцитов, что расценивается как доказательство активной дифференцировки или пролиферации [27]. Длительное введение инсулина в участки липогипертрофии может приводить к формированию участков фиброзной ткани с большим количеством коллагена [28]. Проведя морфологические исследования биоптатов зон липогипертрофии в местах инъекций инсулина у пяти пациентов с СД, мы обнаружили участки фиброза во всех случаях. При световой микроскопии в участках формирования фиброза выявляли пучки коллагеновых волокон (рис. 1), в двух случаях отмечена периваскулярная воспалительная инфильтрация из лимфоцитов и нейтрофилов. При электронно-микроскопическом исследовании наблюдали участки с фибробластами и скоплениями коллагеновых волокон (рис. 2А), отмечали гиперплазию везикулярных структур в цитоплазме эндотелиоцитов кровеносных капилляров с признаками активации трансэндотелиального транспорта (рис. 2Б). Таким



**Рис. 1.** Светооптическая картина индуцированной инсулином липогипертрофии в подкожной жировой клетчатке передней брюшной стенки. А – участок липогипертрофии с фиброзом (стрелка); Б – участок неизменной подкожной жировой клетчатки в области, свободной от липодистрофии. Окрашивание гематоксилином-эозином. Световая микроскопия. Ув.  $\times 400$



**Рис. 2.** Ультраструктурные особенности индуцированной инсулином липогипертрофии в подкожной жировой клетчатке передней брюшной стенки. А – коллагеновые волокна (стрелки); Б – кровеносный капилляр с большим количеством транспортных везикул (стрелки) в эндотелии. Электронная микроскопия. Ув. А – 12 000х; Б – 40 000х.



образом, липогипертрофия в местах инъекций инсулина характеризуется определенной гетерогенностью морфологической картины. Механизмы, запускающие процессы воспаления и фиброза в зоне гипогипертрофии, а также связь этих процессов с изменениями адипоцитов заслуживают, на наш взгляд, дальнейших исследований.

В реальной клинической практике биопсия подкожных образований в местах инъекций инсулина проводится редко. Однако в некоторых случаях лишь заключение патолога позволяет поставить правильный диагноз. Так, проведя биопсию подкожных узлов в местах инъекций у двух больных СД, получающих аналоги инсулина, Bernárdez и соавт. обнаружили участки амилоидоза в глубоких слоях дермы, дававшие положительную реакцию на антитела к инсулину [29].

### МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ЛИПОГИПЕРТРОФИИ В МЕСТАХ ИНЪЕКЦИЙ ИНСУЛИНА

*Осмотр и пальпация.* Визуальный осмотр и пальпация мест инъекций являются стандартными и общедоступными диагностическими процедурами. Вместе с тем эффективность этих процедур зависит от соблюдения ряда методических условий. Для качественной диагностики необходимо системное, последовательное обследование всех областей, используемых для введения инсулина. Осмотр областей инъекций следует проводить в условиях прямого и тангенциального (под углом) освещения, в положении лежа и стоя [17]. При пальпации подкожной клетчатки целесообразно комбинировать различные техники – медленные круговые и вертикаль-

ные движения и повторные горизонтальные движения кончиками пальцев в тех же зонах. Рекомендуется повторная пальпация одних и тех же участков с постепенным усилением надавливания. Достаточно эффективным приемом является формирование кожной складки при подозрении на участок липогипертрофии – складка в зоне липодистрофии оказывается более крупной, в сравнении с симметричными участками неизменной подкожной клетчатки [7, 17].

При проведении осмотра и пальпации мест инъекций следует помнить, что размеры и количество участков липогипертрофии могут сильно варьировать. В некоторых случаях липогипертрофии представляют собой массивные опухолеподобные образования [30], однако в большинстве ситуаций речь идет об участках диаметром до 4–5 см. Некоторые участки представляют собой плоские уплотнения, лишь слегка возвышающиеся над остальной поверхностью кожи (рис. 3); такие участки могут быть плохо заметны при осмотре и обнаруживаются только путем целенаправленной пальпации. Плотность зон липогипертрофии также существенно отличается у разных больных, наибольшие сложности для пальпаторного обнаружения представляют участки мягко-эластической консистенции. В большинстве случаев участки липогипертрофии обнаруживаются на передней стенке живота [15, 19], однако их локализация зависит от предпочтений пациента в выборе мест инъекций. Следует учитывать, что расположение участков липогипертрофии часто асимметрично, так как доминирующая рука имеет тенденцию вводить инсулин преимущественно в одну сторону тела [7, 17].



**Рис. 3.** Участки липогипертрофии в местах инъекций инсулина на левом и правом плече у пациента с сахарным диабетом 1 типа: Б-ной Ф., 27 лет, сахарный диабет 1 типа в течение 26 лет. Терапия аналогами инсулина (деглюдек и аспарт). При осмотре и пальпации выявлены участки липогипертрофии в местах введения инсулина в области плеч.

Показано, что эффективность выявления липогипертрофии с помощью осмотра и пальпации в значительной степени зависит от опыта специалиста, проводящего обследование. В связи с этим большое значение имеет обучение врачей и медицинских сестер методике пальпации мест инъекций инсулина [7].

Сведения о распространенности липогипертрофии в местах инъекций инсулина, диагностируемой с помощью осмотра и пальпации, в разных регионах мира представлены в табл. 2. По данным большинства исследований, липогипертрофии выявляются у 40–70% больных СД, получающих инсулин. Отличия в распространенности осложнения могут объясняться различным опытом специалистов, проводящих обследование, и разными

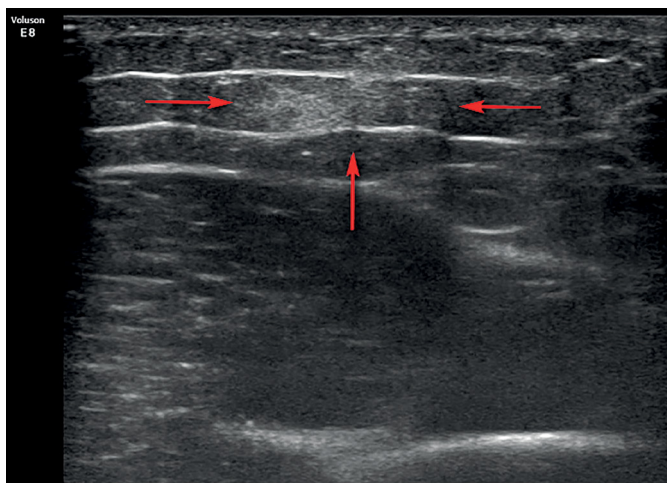
методиками пальпации [17]. Использование структурированного подхода и большой опыт исследовательской команды обеспечивают наиболее высокий процент верификации липогипертрофии [31].

*Ультрасонография.* В последние годы накоплены данные, свидетельствующие о высокой информативности метода ультразвукового исследования (УЗИ) в диагностике инсулиновой липогипертрофии [36]. Преимуществами УЗИ в сравнении с физикальным осмотром и пальпацией являются большая объективность, чувствительность и воспроизводимость результатов. Распространенность участков липогипертрофии в местах инъекций инсулина по данным УЗИ достигает 80–98%, что заметно превышает распространенность осложнения по данным пальпации [34–38].

**Таблица 2.** Распространенность липогипертрофии в местах инъекций среди больных сахарным диабетом, получающих инсулин, по данным визуального осмотра и пальпации

Исследование	Популяция больных	Страна	Число обследованных	Число больных с липо-гипертрофией, %
Kordonouri O. et al., 2002 [18]	СД1, дети и подростки	Германия	282	48
Vardar B. et al., 2007 [8]	СД1 и СД2	Турция	215	49
Omar M.A. et al., 2011 [32]	СД1, дети и подростки	Египет	119	55
Blanco M. et al., 2013 [9]	СД1 и СД2	Испания	430	64
Sawatkar G.U. et al., 2014 [33]	СД1, дети, подростки и взрослые	Индия	500	41
Al Ajlouni M. et al., 2015 [10]	СД2	Иордания	1090	37
Al Hayek A.A. et al., 2016 [11]	СД1, подростки	Саудовская Аравия	154	52
Strollo F. et al., 2016 [31]	СД1 и СД2, взрослые	Италия	387	77
Hernar I. et al., 2017 [21]	СД1, взрослые	Норвегия	215	53
Ji L. et al., 2017 [12]	СД1 и СД2, взрослые (93% – с СД2)	Китай	401	53
Barola A. et al., 2018 [13]	СД1, дети, подростки и взрослые	Индия	372	62
Gupta S.S. et al., 2018 [14]	СД1, дети и взрослые	Индия	139	70
Tsadik A.G. et al., 2018 [16]	СД1	Эфиопия	176	57
Sürücü H.A., Arslan H.O., et al., 2018 [15]	СД2	Турция	436	44
Deeb A. et al., 2019 [22]	СД1, дети и взрослые	ОАЭ	169	Дети – 39, взрослые – 32
Лазарев М.М. и соавт., 2019 [34]	СД1 и СД2, взрослые	Россия	107	68
Волкова Н.И., Давиденко И.Ю., 2019 [35]	СД1 и СД2, взрослые	Россия	140	28
Gentle S. et al., 2019 [17]	СД1 и СД2, на гемодиализе	Италия	296	57

**Примечания:** СД – сахарный диабет.



**Рис. 4.** Гиперэхогенный гетерогенный участок липогипертрофии в подкожной жировой клетчатке передней брюшной стенки в зоне инъекций инсулина: сканирование в В-режиме. Б-ная К., 32 года, сахарный диабет 1 типа в течение 20 лет, терапия аналогами инсулина (гларгин 100 Ед/мл, лизпро).

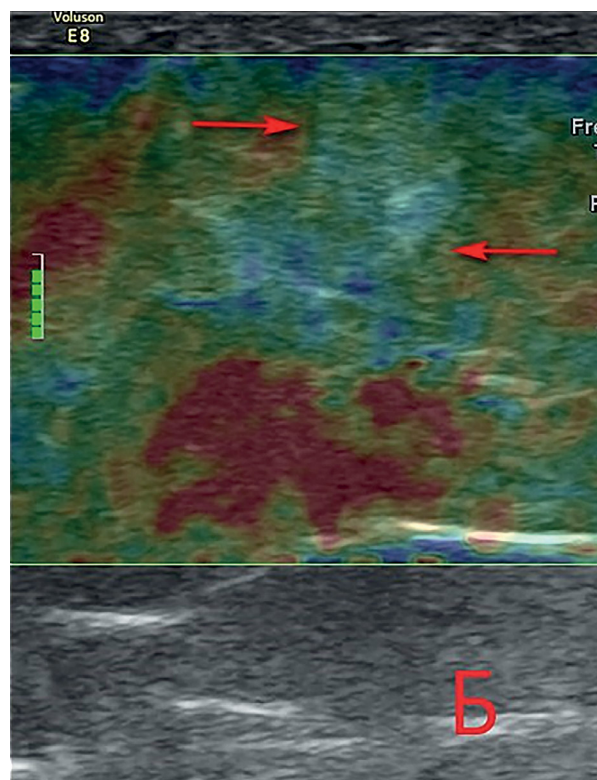
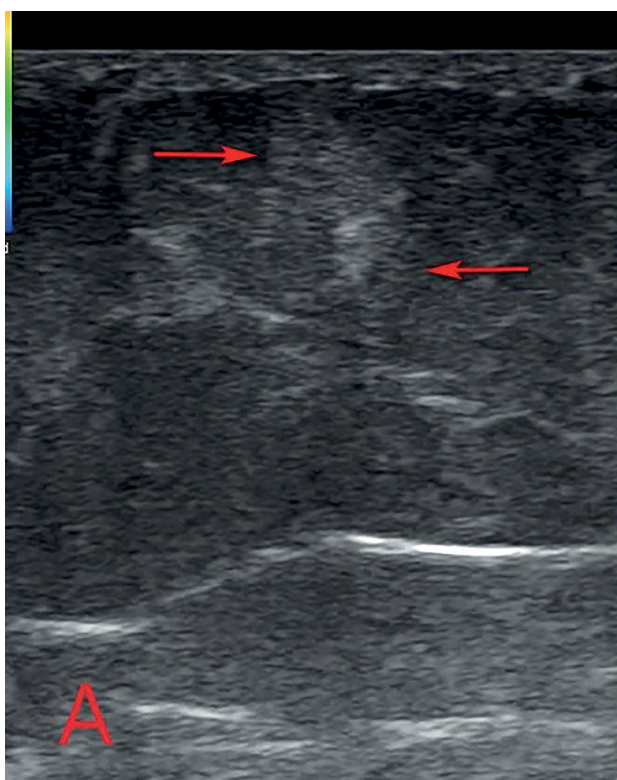
При УЗИ участки липогипертрофии выявляются чаще как гиперэхогенные локусы или узелки с гипозоногенным ободком. Отсутствие капсулы отличает эти образования от гематом и кист, содержащих жидкость. Участки липогипертрофии могут быть более гетерогенными по эхоструктуре, чем зоны окружающей подкожной клетчатки. В некоторых случаях центральные зоны липогипертрофии становятся гипозоногенными, что предположительно свидетельствует об отеке или некрозе адипоцитов [38]. В двух исследованиях зафиксировано утолщение слоя дермы и потеря четкой границы между

дермой и подлежащим слоем подкожной клетчатки в зонах инъекций. Подобные изменения расценены как свидетельство воспалительной реакции в местах введения инсулина [39, 40]. Типичная сонографическая картина липогипертрофии в области инъекций инсулина представлена на рис. 4.

Современные ультразвуковые технологии позволяют не только выявить наличие участков липогипертрофии в местах инъекций инсулина, но и оценить их эхоструктуру. Значительное повышение эхоплотности и гетерогенность участка косвенно свидетельствуют о разрастании фиброзной ткани в зоне липогипертрофии [41].

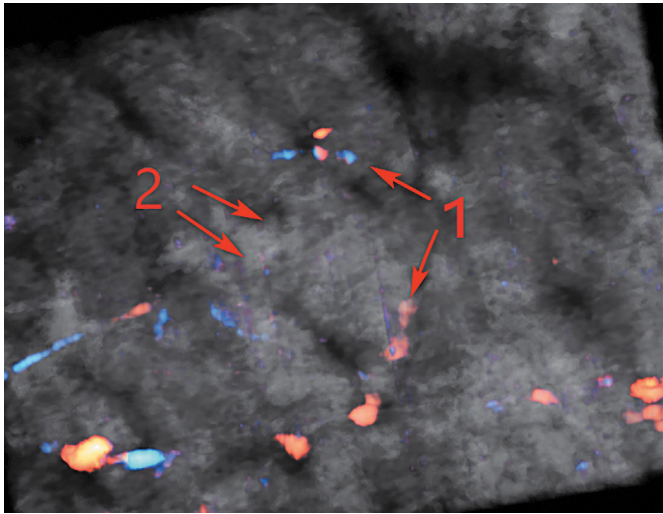
Для оценки жесткости липогипертрофии применяется технология компрессионной соноэластографии, при которой даже неотличимые при стандартном серозкальном сканировании участки различной плотности могут быть картированы различными оттенками цветовой шкалы, от красных цветов для мягких участков до синих цветов для максимально жестких [34]. В большинстве случаев зоны липогипертрофии оказываются более жесткими по сравнению с неизмененными участками подкожной жировой клетчатки (рис. 5).

Оценка васкуляризации участков липогипертрофии может быть выполнена в режиме энергетического доплеровского сканирования. При исследовании в этом режиме происходит цветовое картирование подвижных элементов, в данном случае содержимого сосудов. При сочетании данной технологии и программы объемного 3D-сканирования появляется возможность получить количественные характеристики кровоснабжения зоны липогипертрофии в сопоставлении с окружающей подкожной



**Рис. 5.** Гетерогенный участок липогипертрофии повышенной жесткости в подкожной жировой клетчатке передней брюшной стенки в зоне инъекций инсулина. А – серозкальное сканирование в В-режиме; Б – компрессионная соноэластография в режиме реального времени: синим цветом окрашены участки повышенной жесткости. Б-ной Б., 48 лет, сахарный диабет 2 типа, терапия аналогом инсулина (левемир) в течение 6 мес.





**Рис. 6.** Реконструкция участка липогипертрофии в подкожной клетчатке передней брюшной стенки в зоне инъекций инсулина. Режим 3D-ангио. 1 – кровеносные сосуды подкожной клетчатки, 2 – бессосудистая зона в области липогипертрофии. Б-ная К., 32 года, сахарный диабет 1 типа в течение 20 лет, терапия аналогами инсулина (гларгин 100 Ед/мл, лизпро).

ной жировой клетчаткой (рис. 6). Исследование участков липогипертрофии с помощью описанной методики выявляет значительное снижение индексов васкуляризации и кровотока в участках липогипертрофии [34].

Заметим, что ультразвуковые технологии позволяют дать количественную характеристику зон липогипертрофии у больных СД: определить площадь, объем, жесткость образований, параметры васкуляризации и кровотока [34]. Отсутствие лучевой нагрузки позволяет использовать УЗИ повторно, для суждения о динамике липогипертрофии при смене мест инъекций. После прекращения введения инсулина в зоны липогипертрофии экзогенность последних постепенно

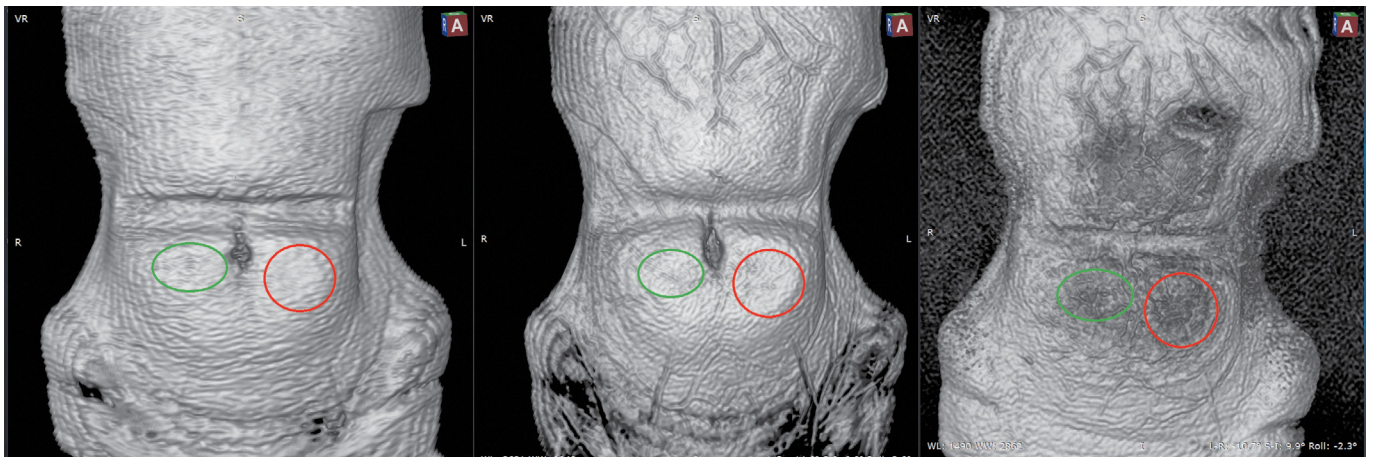
уменьшается в течение 6 месяцев; исключение могут представлять собой зоны с выраженным фиброзом или некрозом [36].

**Магнитно-резонансная томография (МРТ).** Высокая разрешающая способность и неинвазивность позволяют рассматривать МРТ в качестве перспективного метода изучения жировой ткани в местах инъекций инсулина. Подкожная жировая клетчатка, характеризующаяся большим содержанием липидов, имеет высокий сигнал на МР-томограммах, выполненных по «классическим технологиям»: T1- и T2-взвешенным изображениям (T1-ВИ и T2-ВИ). В последнее время широко применяется технология спектрального подавления сигнала от липидов (в рамках T1-ВИ и T2-ВИ), что позволяет выявлять отечные зоны и косвенно оценивать концентрацию липидов в жировой ткани. На рис. 7 представлена 3D-реконструкция МРТ-изображений участков липогипертрофии в местах инъекций инсулина в подкожную клетчатку живота у пациентки с СД 1 типа. В режиме подавления липидного компонента выявлена различная структура двух участков липогипертрофии, что согласуется с представлениями о морфологической гетерогенности данного осложнения.

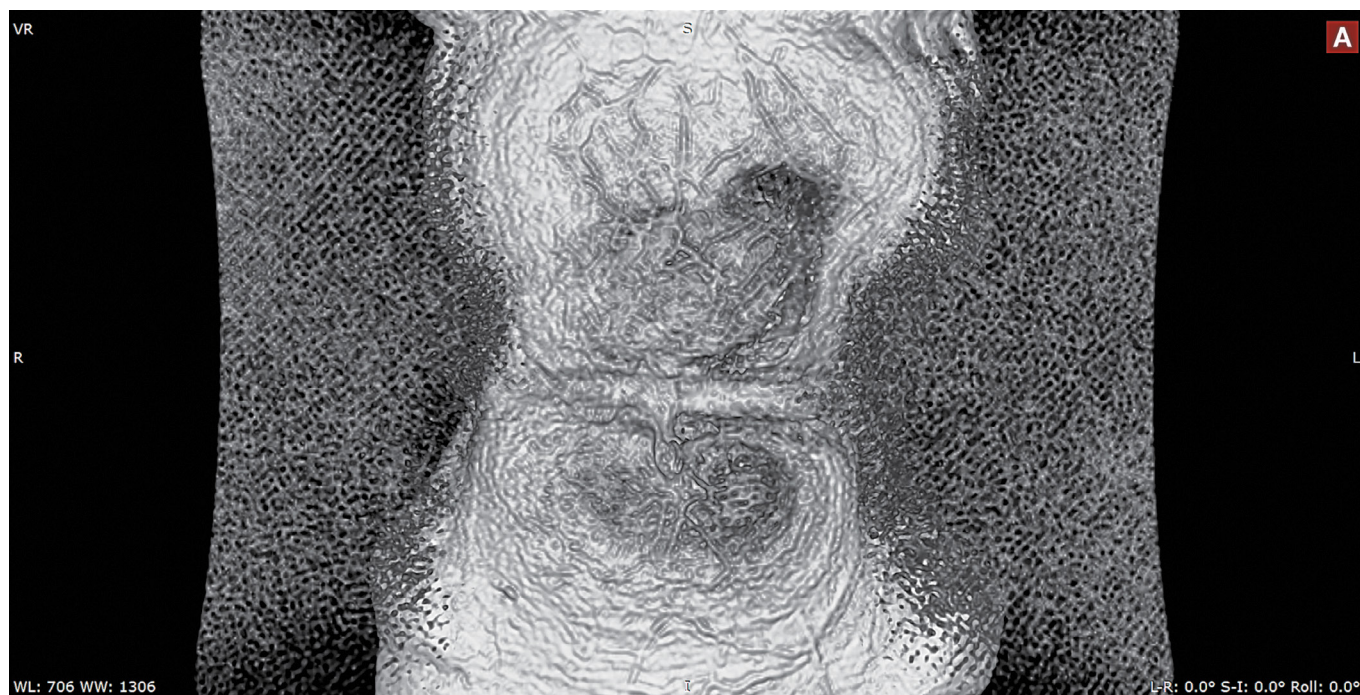
Кровеносные сосуды хорошо контурируются на фоне жировой ткани, поскольку текущая кровь дает «нулевой» сигнал. Поэтому технологически МРТ позволяет оценить интенсивность развития кровеносной сети в подкожной жировой клетчатке, без применения каких-либо контрастирующих препаратов (рис. 8).

В литературе описано два случая сочетания участков липоатрофии и липогипертрофии, верифицированных с помощью МРТ, в местах введения инсулина у детей с СД [23].

**Термография.** В недавнем пилотном исследовании оценивалась возможность применения инфракрасной термографии для диагностики инсулиновой липогипертрофии [42]. У половины обследованных (14 из 29 пациентов) зонам липогипертрофии, выявленным с помощью



**Рис. 7.** 3D-реконструкция МРТ-изображений участков липогипертрофии в подкожной клетчатке передней брюшной стенки в зоне инъекций инсулина у больной сахарным диабетом: МР-томограф General Electric Discovery MR750W (магнитное поле 3,0 Т). Катушка: Body 48 AA, реконструируемый диаметр 400 мм, матрица 320x320. Технологии (слева направо): T1-WI (TR 195,0; TE 2,1; срез 3 мм); T2-WI Propeller (TR 4000,04 ms; TE 95,8 ms, срез 3 мм), T2-WI FS Rtr Propeller (селективное жироподавление; TR 4000,04 ms; TE 95,76 ms, срез 3 мм). Во всех случаях – синхронизированная коронарная проекция (толщина среза – 3 мм). Изображения получены в режиме 3D-Volume Rendering (мультипланарная реконструкция поверхности; во всех случаях использовался режим рендеринга Skin B/W) в программе RadiAnt DICOM Viewer Ver. 5.0.1.21910 (64-bit) [51]. На T1-WI зеленым овалом показана зона липогипертрофии справа от пупочного кольца; при сравнении T2-WI и T2-WI FS видно, что подавление липидного компонента – незначительное (по сравнению с контралатеральной стороной). На T1-WI красным кругом показана зона липогипертрофии жировой ткани слева от пупочного кольца (зеркальное представление). При сравнении T2-WI и T2-WI FS видно, что подавление липидного компонента значительное (по сравнению с контралатеральной стороной). Здесь и на рис. 8, 9: Б-ная Я., 25 лет, сахарный диабет 1 типа в течение 20 лет, терапия аналогами инсулина (гларгин 100 Ед/мл и лизпро).



**Рис. 8.** 3D-реконструкция МРТ-изображений сети подкожных сосудов передней брюшной стенки у больной сахарным диабетом: МР-томограф General Electric Discovery MR750W (магнитное поле 3,0 Т). Катушка: Body 48 AA, реконструируемый диаметр 400 мм, матрица 320x320. Технология: T2-WI FS Rtr Propeller (селективное жироподавление; TR 4000,04 ms; TE 95,76 ms, срез 3 мм). Изображение получено в режиме 3D-Volume Rendering (мультипланарная реконструкция поверхности; во всех случаях использовался режим рендеринга Skin B/W) в программе RadiAnt DICOM Viewer Ver. 5.0.1.21910 (64-bit) [51]. В зоне липогипертрофии слева от пупочного кольца (зеркальное представление) плотность сосудов больше, чем в контралатеральной зоне, но сосудистое дерево менее структурировано (хаотично).

«традиционных» методов диагностики (осмотр, пальпация и/или УЗИ), на термограммах соответствовали «холодные» очаги. Разница температуры этих очагов с температурой окружающих тканей достигала 6°C. При этом у 11 из 14 больных «холодные» очаги выявлялись и в иных зонах, не распознанных как липогипертрофии при стандартной диагностике. Информативность термографии в верификации липогипертрофии в местах инъекций требует дальнейших исследований.

#### **ВЛИЯНИЕ ЛИПОДИСТРОФИИ В МЕСТАХ ИНЪЕКЦИЙ НА КАЧЕСТВО ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ И ПОТРЕБНОСТЬ В ИНСУЛИНЕ**

Отсутствие кровеносных сосудов вблизи создаваемого депо инсулина в участках липогипертрофии приводит к снижению абсорбции инсулина, которая зависит от диффузии молекул через эндотелиальный барьер в кровотоки. Абсорбция инсулина в зонах липодистрофии может быть отсроченной и неустойчивой, что создает риск чередования эпизодов неконтролируемой гипергликемии и гипогликемии [43]. Ситуация становится еще более непредсказуемой, когда пациент чередует инъекции в места липогипертрофии и в участки неизменной подкожной клетчатки. Изучение фармакокинетики и фармакодинамики инсулина лизпро у больных СД1 с использованием клэмп-метода и теста со стандартным приемом пищи (75 г углеводов) показало значимое снижение абсорбции в кровотоки и сахароснижающего эффекта инсулина (на 26% и 19% соответственно\*) при введении в участки

липогипертрофии, верифицированные с помощью УЗИ. Введение инсулина в участки липогипертрофии приводило к увеличению интраиндивидуальной вариабельности концентрации и эффекта инсулина (коэффициентов вариации) в 4,7 и 2,5 раза соответственно. Постпрандиальный пик глюкозы был выше на 26% или более после инъекций инсулина в скомпрометированные участки [44].

Многочисленные исследования показали прямую связь между наличием пальпаторно определяемых участков липогипертрофии и уровнем HbA<sub>1c</sub> у пациентов с СД [10-12, 15, 17, 18, 22]. По данным Н.И. Волковой и соавт., клиническое значение имеют и неопределяемые пальпаторно участки липогипертрофии, которые выявляются только с помощью УЗИ. Прекращение введения инсулина в такие участки сопровождается улучшением качества гликемического контроля [35].

Наличие липогипертрофии в местах инъекций инсулина приводит к увеличению вариабельности уровня глюкозы [9, 14, 17, 31], что, в свою очередь, ассоциировано с риском развития сосудистых осложнений СД и гипогликемии [45, 46]. Установлено, что липогипертрофия является фактором риска «необъяснимой», т.е. не связанной с очевидными причинами, гипогликемии [9, 14, 15, 31]. Неудивительно, что больные СД1 с липогипертрофией менее удовлетворены результатами лечения (качеством контроля гликемии) и имеют более высокий балл по шкале депрессии в сравнении с пациентами, не имеющими пальпируемых участков липогипертрофии [21].

Нарушение абсорбции инсулина из мест инъекций в участки липодистрофии может приводить к необходимости введения больших доз инсулина для контроля гликемии. Более высокие дозы инсулина у больных с липо-

\* Оценивались по площади под кривой концентрации инсулина в крови и площади под кривой внутривенно вводимой глюкозы в клэмп-методе в первые 4 ч после инъекции лизпро.



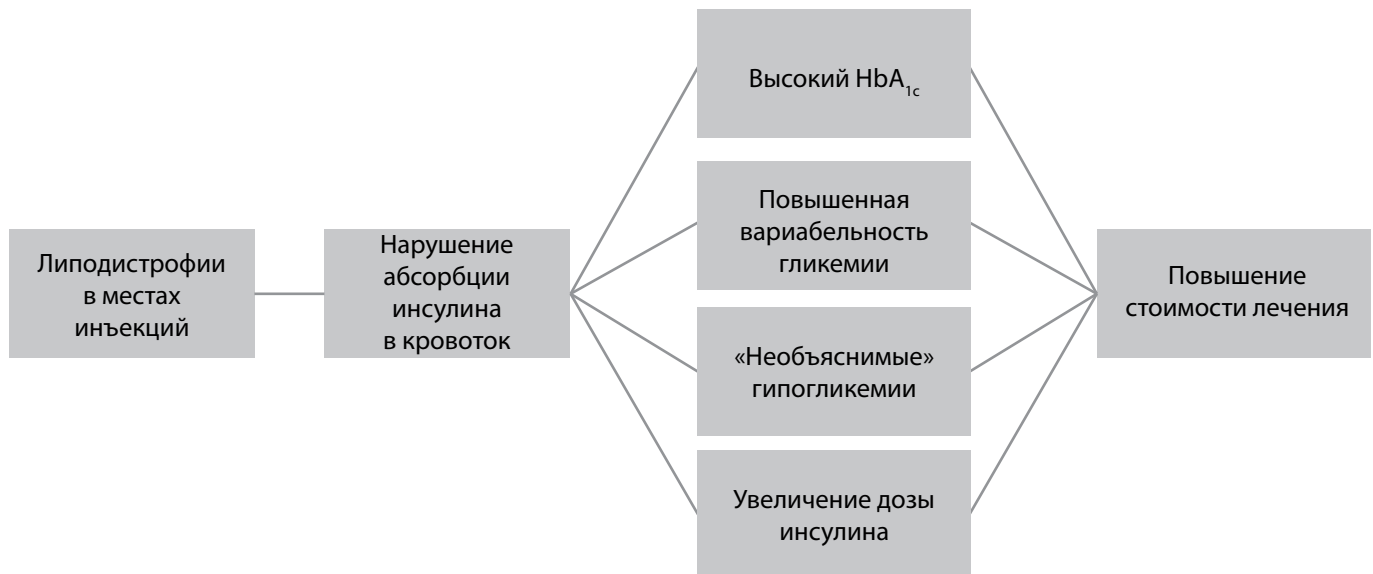


Рис. 9. Липодистрофии в местах инъекций инсулина: клинические и экономические последствия.

дистрофиями в местах инъекций зафиксированы в ряде работ [9, 16, 21, 32]. При СД 1 типа различие в суточной дозе инсулина между пациентами, имеющими и не имеющими липогипертрофии, составляет от 6 [13] до 15 [9] Ед. Прекращение введения инсулина в зоны липогипертрофии, выявленные пальпаторно или с помощью УЗИ, сопровождается уменьшением потребности в инсулине у большинства пациентов [35].

Проблемы, вызванные наличием липогипертрофии в местах инъекций: нестабильность гликемического контроля, гипогликемии и повышение потребности в инсулине, приводят к значительному увеличению стоимости терапии СД. Ежегодные экономические потери, вызванные завышением доз инсулина из-за развития липогипертрофии, варьируют от €122 млн в Испании [9] до \$297 млн в Китае [12].

Таким образом, липодистрофии в местах инъекций инсулина оказывают существенное влияние на эффективность и стоимость лечения СД (рис. 9).

#### ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЛИПОДИСТРОФИИ В МЕСТАХ ИНЪЕКЦИЙ ИНСУЛИНА

Соблюдение техники инъекций инсулина является важнейшим фактором в профилактике инсулиновых липодистрофий. Уже в первом описании липодистрофий, индуцированных инсулином, Varborka рекомендовал массаж мест инъекций и смену мест введения инсулина как лечебные мероприятия при данном осложнении. Обучение технике инъекций, ротация мест введения инсулина, выбор адекватной длины иглы, своевременная замена игл имеют огромное значение в профилактике липодистрофии у больных СД, получающих инсулин. Очевидна необходимость специального обучения (с тренингом по технике инъекций) пациентов, начинающих лечение инсулином, а также пациентов с уже возникшей липодистрофией. Важным трендом в решении проблемы стала разработка рекомендаций по технике инъекций. В качестве примера можно привести недавно вышедшие Российские национальные рекомендации по технике инъекций и инфузии инсулина [47].

Основным методом лечения липогипертрофии в местах инъекций инсулина является прекращение введения инсулина в скомпрометированные участки. Как правило, после прекращения инъекций зоны липогипертрофии исчезают или значительно уменьшаются в течение нескольких месяцев. Исчезновение зон липогипертрофии сопровождается улучшением качества гликемического контроля: снижением уровня HbA<sub>1c</sub>, частоты эпизодов «необъяснимой» гипогликемии и вариабельности уровня глюкозы [48]. В ряде случаев возникает необходимость в уменьшении доз инсулина после смены мест инъекций из-за риска гипогликемии на фоне улучшения абсорбции инсулина из неизмененных участков подкожной клетчатки.

В редких ситуациях, когда липогипертрофии достигают больших размеров и представляют косметическую проблему для пациента, возможно применение липосакции [49, 50].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Липодистрофия в местах инъекций инсулина остается одной из наиболее актуальных проблем диабетологии. Улучшение качества препаратов инсулина привело к клинической трансформации инсулиновых липодистрофий: на смену атрофической форме пришла гипертрофическая. Результаты современных исследований свидетельствуют о широкой распространенности участков липогипертрофии в местах инъекций инсулина: от 40 до 70% больных СД, получающих инсулин, имеют липогипертрофии, выявляемые при физикальном осмотре. Наличие липогипертрофии ассоциировано с ухудшением качества гликемического контроля (увеличением уровня HbA<sub>1c</sub>, вариабельности гликемии и риска гипогликемии) и повышением дозы инсулина. Тем самым липогипертрофии наносят огромный экономический ущерб, снижая эффективность использования ресурсов здравоохранения.

В связи с этим не вызывает сомнений необходимость своевременной диагностики липогипертрофии в местах инъекций инсулина. Систематический осмотр и паль-

пация всех мест инъекций должны быть обязательным элементом мониторинга пациентов с СД, получающих инсулин. Большое значение при этом имеет обучение врачей и медицинских сестер методике пальпации мест инъекций.

В последние годы возможности диагностики липогипертрофий, индуцированных инсулином, расширились за счет возможностей УЗИ. Технологии ультрасонографии обладают высокой разрешающей способностью и способны выявить участки липогипертрофии, не определяемые при физикальном осмотре. По нашему мнению, следует рекомендовать проведение ультрасонографии мест инъекций у больных СД с «необъяснимо» высокой дозой инсулина на фоне высокой суточной и межсуточной вариабельности гликемии, а также у больных с эпизодами гипергликемии и гипогликемии, возникающими без видимых причин. У пациентов с распространенными зонами липогипертрофии УЗИ может использоваться для поиска участков неизмененной подкожной клетчатки и выбора оптимальных мест для инъекций («ультразвуковая карта мест инъекций»). Перспективными методами диагностики являются МРТ и термография.

Нарушение техники инъекций инсулина (прежде всего отсутствие ротации мест инъекций и редкая смена игл) рассматривается как наиболее важный фактор ри-

ска развития липогипертрофии. В связи с этим обучение пациентов технике инъекций инсулина является основой профилактики данного осложнения. Прекращение введения инсулина в область липогипертрофии, регулярная ротация мест инъекций являются необходимыми условиями для адекватной титрации дозы инсулина и улучшения качества гликемического контроля.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Работа выполнена в рамках государственного задания НИИКЭЛ – филиала ИЦиГ СО РАН.

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

**Участие авторов.** В.В. Климонтов – дизайн статьи, анализ литературы, интерпретация результатов, написание текста статьи; М.М. Лазарев – анализ литературы, выполнение ультразвуковых исследований, написание текста статьи; А.Ю. Летагин – выполнение МРТ-исследований, написание текста статьи; Д.М. Булumbaева – клиническое обследование и фото больных, редактирование текста; Н.П. Бгатов – выполнение морфологических исследований, редактирование текста. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Barborka CJ. Fatty atrophy from injections of insulin. Report of two cases. *JAMA* 1926;87(20):1646–1647. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.1926.92680200003012c>
- Depisch F. Über lokale lipodystrophie bei lange zeit mit insulin behandelten fillen von diabetes. *Klin Wehnschr.* 1926;5(42):1965–1966. doi: <https://doi.org/10.1007/bf01710208>
- Renold AE, Marble A, Fawcett DW. Action of insulin on deposition of glycogen and storage of fat in adipose tissue. *Endocrinology.* 1950;46(1):55–66. doi: <https://doi.org/10.1210/endo-46-1-55>
- Reeves WG, Allen BR, Tattersall RB. Insulin-induced lipoatrophy: evidence for an immune pathogenesis. *BMJ.* 1980;280(6230):1500–1503. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.280.6230.1500>
- Campbell IW, Duncan C, Anani AR. Paradoxical lipodystrophic changes due to conventional bovine and highly purified porcine/bovine insulins. *Postgrad Med J.* 1984;60(704):439–441. doi: <https://doi.org/10.1136/pgmj.60.704.439>
- Kordonouri O, Biester T, Schnell K, et al. Lipoatrophy in children with type 1 diabetes: an increasing incidence? *J Diabetes Sci Technol.* 2015;9(2):206–208. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296814558348>
- Gentile S, Guarino G, Giancaterini A, et al. A suitable palpation technique allows to identify skin lipohypertrophic lesions in insulin-treated people with diabetes. *Springerplus.* 2016;5(1):563. doi: <https://doi.org/10.1186/s40064-016-1978-y>
- Vardar B, Kizilci S. Incidence of lipohypertrophy in diabetic patients and a study of influencing factors. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;77(2):231–236. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2006.12.023>
- Blanco M, Hernández MT, Strauss KW, Amaya M. Prevalence and risk factors of lipohypertrophy in insulin-injecting patients with diabetes. *Diabetes Metab.* 2013;39(5):445–453. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2013.05.006>
- Al Ajlouni M, Abujbara M, Batieha A, Ajlouni K. Prevalence of lipohypertrophy and associated risk factors in insulin-treated patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Endocrinol Metab.* 2015;13(2):e20776. doi: <https://doi.org/10.5812/ijem.20776>
- Al Hayek AA, Robert AA, Braham RB, Al Dawish MA. Frequency of lipohypertrophy and associated risk factors in young patients with type 1 diabetes: a cross-sectional study. *Diabetes Ther.* 2016;7(2):259–267. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-016-0161-3>
- Ji L, Sun Z, Li Q, et al. Lipohypertrophy in China: prevalence, risk factors, insulin consumption, and clinical impact. *Diabetes Technol Ther.* 2017;19(1):61–67. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2016.0334>
- Barola A, Tiwari P, Bhansali A, et al. Insulin-related lipohypertrophy: lipogenic action or tissue trauma? *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:638. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00638>
- Gupta SS, Gupta KS, Gathe SS, et al. Clinical implications of lipohypertrophy among people with type 1 diabetes in India. *Diabetes Technol Ther.* 2018;20(7):483–491. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2018.0074>
- Sürücü HA, O'Kur Arslan H. Lipohypertrophy in individuals with type 2 diabetes: prevalence and risk factors. *J Caring Sci.* 2018;7(2):67–74. doi: <https://doi.org/10.15171/jcs.2018.011>
- Tsadik AG, Atey TM, Nedi T, et al. Effect of insulin-induced lipodystrophy on glycemic control among children and adolescents with diabetes in Tikur Anbessa Specialized Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *J Diabetes Res.* 2018;2018:4910962. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/4910962>
- Gentile S, Strollo F, Satta E, et al. Insulin-related lipohypertrophy in hemodialyzed diabetic people: a multicenter observational study and a methodological approach. *Diabetes Ther.* 2019;10(4):1423–1433. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-019-0650-2>
- Kordonouri O, Lauterborn R, Deiss D. Lipohypertrophy in young patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25(3):634. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.25.3.634>
- Климонтов В.В., Лазарев М.М., Махотин А.А., и др. Липогипертрофии, индуцированные инсулином: клиническая и ультразвуковая характеристика // *Сахарный диабет.* — 2018. — Т. 21. — №4. — С. 255–263. [Klimontov VV, Lazarev MM, Makhotin AA, et al. Insulin-induced lipohypertrophy: clinical and ultrasound characteristics. *Diabetes mellitus.* 2018;21(4):255–263. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM9549>
- Holstein A, Stege H, Kovacs P. Lipoatrophy associated with the use of insulin analogues: a new case associated with the use of insulin glargine and review of the literature. *Expert Opin Drug Saf.* 2010;9(2):225–231. doi: <https://doi.org/10.1517/14740330903496402>
- Hernar I, Haltbakk J, Broström A. Differences in depression, treatment satisfaction and injection behaviour in adults with type 1 diabetes and different degrees of lipohypertrophy. *J Clin Nurs.* 2017;26(23-24):4583–4596. doi: <https://doi.org/10.1111/jocn.13801>
- Deeb A, Abdelrahman L, Tomy M, et al. Impact of insulin injection and infusion routines on lipohypertrophy and glycemic control in children and adults with diabetes. *Diabetes Ther.* 2019;10(1):259–267. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-018-0561-7>



23. Singha A, Bhattacharjee R, Ghosh S, et al. Concurrence of lipofatty and lipohypertrophy in children with type 1 diabetes using recombinant human insulin: two case reports. *Clin Diabetes*. 2016;34(1):51–53. doi: <https://doi.org/10.2337/diaclin.34.1.51>
24. Chakraborty PP, Biswas SN. Distant site lipofatty: a rare complication of subcutaneous insulin therapy. *Postgrad Med J*. 2016;92(1083):57–58. doi: <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2015-133639>
25. Deng N, Zhang X, Zhao F, et al. Prevalence of lipohypertrophy in insulin-treated diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Investig*. 2017. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.12742>
26. Lopez X, Castells M, Ricker A, et al. Human insulin analog-induced lipofatty. *Diabetes Care*. 2008;31(3):442–444. doi: <https://doi.org/10.2337/dc07-1739>
27. Fujikura J, Fujimoto M, Yasue S, et al. Insulin-induced lipohypertrophy: report of a case with histopathology. *Endocr J*. 2005;52(5):623–628. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.52.623>
28. Wallymahmed ME, Littler P, Clegg C, et al. Nodules of fibrocollagenous scar tissue induced by subcutaneous insulin injections: a cause of poor diabetic control. *Postgrad Med J*. 2004;80(950):732–733. doi: <https://doi.org/10.1136/pgmj.2004.019547>
29. Bernárdez C, Schärer L, Molina-Ruiz AM, Requena L. Nodular amyloidosis at the sites of insulin injections. *J Cutan Pathol*. 2015;42(7):496–502. doi: <https://doi.org/10.1111/cup.12501>
30. Landau S. Images in clinical medicine. Insulin-induced lipohypertrophy. *N Engl J Med*. 2012;366(5):e9. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMicm1101527>
31. Stollo F, Guarino G, Armentano V, et al. Unexplained hypoglycaemia and large glycaemic variability: skin lipohypertrophy as a predictive sign. *Diabetes Res Open J*. 2016;2(1):24–32. doi: <https://doi.org/10.17140/DROJ-2-126>
32. Omar MA, El-Kafoury AA, El-Araby RI. Lipohypertrophy in children and adolescents with type 1 diabetes and the associated factors. *BMC Res Notes*. 2011;4:290. doi: <https://doi.org/10.1186/1756-0500-4-290>
33. Sawatkar GU, Kanwar AJ, Dogra S, et al. Spectrum of cutaneous manifestations of type 1 diabetes mellitus in 500 south asian patients. *Br J Dermatol*. 2014;171(6):1402–1406. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.13077>
34. Лазарев М.М., Климонтов В.В., Летыгин А.Ю., и др. Комплексная ультразвуковая диагностика липогипертрофий, индуцированных инсулином, у больных сахарным диабетом // *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. — 2019. — Т. 9. — №3. — С. 143–154. [Lazarev MM, Klimontov VV, Letyagin AY, et al. Complex ultrasound diagnostics of insulin-induced lipohypertrophy in patients with diabetes. *Rossiiskii elektronnyi zhurnal luchevoi diagnostiki*. 2019;9(3):143–154. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2019-9-3-143-154>
35. Волкова Н.И., Давиденко И.Ю. Клиническое значение липогипертрофий без визуальных и пальпаторных изменений, выявленных с помощью УЗИ подкожной жировой клетчатки // *Терапевтический архив*. — 2019. — Т. 91. — №4. — С. 62–66. [Volkova NI, Davidenko IY. Clinical significance of lipohypertrophy without visual and palpable changes detected by ultrasonography of subcutaneous fat. *Ter arkh*. 2019;91(4):62–66. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.04.000128>
36. Abu Ghazaleh H, Hashem P, Forbes A, et al. A Systematic review of ultrasound-detected lipohypertrophy in insulin-exposed people with diabetes. *Diabetes Ther*. 2018;9(5):1741–1756. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-018-0472-7>
37. Volkova N, Davidenko I, Rudakova Ju, Sesukina A. Insulin-induced lipohypertrophy diagnostics in diabetic patients: subcutaneous fat ultrasonography. *Endocrine Abstracts* 2015;37:EP351. doi: <https://doi.org/10.1530/endoabs.37.EP351>
38. Kapeluto JE, Paty BW, Chang SD, Meneilly GS. Ultrasound detection of insulin-induced lipohypertrophy in type 1 and type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2018;35(10):1383–1390. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.13764>
39. Perciun R. Ultrasonographic aspect of subcutaneous tissue dystrophies as a result of insulin injections. *Med Ultrasonogr*. 2010;12(2):104–109
40. Mulnier H, Hashem R, Duaso M, et al. Subcutaneous tissue changes and dermal inflammation at insulin injection sites: a feasibility study using ultrasound to describe characterize and grade lipohypertrophy. *Diabetologia*. 2017;60(Suppl 1):S90.
41. Bertuzzi F, Meneghini E, Bruschi E, et al. Ultrasound characterization of insulin induced lipohypertrophy in type 1 diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest*. 2017;40(10):1107–1113. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0675-1>
42. Kaltheuner L, Kaltheuner M, Heinemann L. Lipohypertrophic skin changes in patients with diabetes: visualization by infrared images. *J Diabetes Sci Technol*. 2018;12(6):1152–1158. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296818777264>
43. Gradel AK, Porsgaard T, Lykkesfeldt J, et al. Factors affecting the absorption of subcutaneously administered insulin: effect on variability. *J Diabetes Res*. 2018;2018:1205121. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/1205121>
44. Famulla S, Hövelmann U, Fischer A, et al. Insulin injection into lipohypertrophic tissue: blunted and more variable insulin absorption and action and impaired postprandial glucose control. *Diabetes Care*. 2016;39(9):1486–1492. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-0610>
45. Климонтов В.В. Влияние вариабельности гликемии на риск развития сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете // *Кардиология*. — 2018. — Т. 58. — №10. — С. 80–87. [Klimontov VV. Impact of glycemic variability on cardiovascular risk in diabetes. *Cardiology*. 2018;58(10):80–87. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.10.10152>
46. Klimontov VV, Myakina NE. Glucose variability indices predict the episodes of nocturnal hypoglycemia in elderly type 2 diabetic patients treated with insulin. *Diabetes Metab Syndr*. 2017;11(2):119–124. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2016.08.023>
47. Майоров А.Ю., Мельникова О.Г., Котешкова О.М., и др. Техника инъекций и инфузий при лечении сахарного диабета. *Методическое руководство*. — М., 2018. — 64 с. [Mayorov AY, Melnikova OG, Koteschkova OM, et al. The technique of injection and infusion in the treatment of diabetes. *Methodological guidance*. Moscow; 2018. 64 p. (In Russ.)]
48. Smith M, Clapham L, Strauss K. UK lipohypertrophy interventional study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;126:248–253. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.01.020>
49. Samdal F, Amland PF, Sandsmark M, Birkeland KI. Diabetic lipohypertrophy treated with suction-assisted lipectomy. *J Intern Med*. 1993;234(5):489–492. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.1993.tb00782.x>
50. Gandolfi E, Thione A. A case of insulin lipohypertrophy in a young diabetic female successfully treated by vibroliposuction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2009;62(12):e601–603. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2008.11.114>
51. RadiAnt DICOM Viewer [Software]. Version 5.0.0 [cited 2019 November 19]. Available from: <https://www.radiantviewer.com/blog/>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

**\*Климонтов Вадим Валерьевич**, д.м.н., профессор [Vadim V. Klimontov, MD, PhD, Professor];  
адрес: Россия, 630060, Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2 [Timakov Str. 2, , Novosibirsk, 630060 Russian Federation];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5407-8722>; eLibrary SPIN: 1734-4030; e-mail: klimontov@mail.ru

**Лазарев Михаил Михайлович**, м.н.с. [Mikhail M. Lazarev, MD, junior research associate];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5076-6296>; eLibrary SPIN: 3980-8193; e-mail: mmlazarev@mail.ru

**Летыгин Андрей Юрьевич**, д.м.н., профессор [Andrey Y. Letyagin, MD, PhD, Professor];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9293-4083>; e-Library SPIN: 5660-5059; e-mail: letyagin-andrey@yandex.ru

**Булумбаева Динара Мухтаровна**, м.н.с. [Dinara M. Bulumbaeva, MD, junior research associate];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3774-026X>; eLibrary SPIN: 1153-7622; e-mail: dinar.ka@mail.ru

**Бгатова Наталья Петровна**, д.б.н., профессор [Natalia P. Bgatova, PhD, Professor];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4507-093X>; eLibrary SPIN: 3126-6079; e-mail: n\_bgatova@ngs.ru

**ЦИТИРОВАТЬ:**

Климонтов В.В., Лазарев М.М., Лetyагин А.Ю., Булумбаева Д.М., Бгатова Н.П. Липодистрофии в местах инъекций инсулина: современные тренды в эпидемиологии, диагностике и профилактике // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №2. — С. 161-173. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12095>

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Klimontov VV, Lazarev MM, Letyagin AY, Bulumbaeva DM, Bgatova NP. Lipodystrophy at the insulin injection sites: current trends in epidemiology, diagnostics and prevention. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(2):161-173. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12095>

## СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ ГИБЕЛИ $\beta$ -КЛЕТОК ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА: РОЛЬ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА

© З.А. Калмыкова\*, И.В. Кононенко, О.М. Смирнова, М.В. Шестакова

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

Сахарный диабет 2 типа (СД2) – мультифакторное обменное заболевание, развитие которого опосредовано как генетическими нарушениями, так и различными внутри- и внеклеточными молекулярными процессами. Одним из основных патогенетических механизмов развития СД2 является прогрессирующее снижение массы и функционального резерва  $\beta$ -клеток, которое во многом определяет течение СД2. Действие большинства сахароснижающих препаратов заключается в усилении секреции инсулина, поэтому очевидно, что эффективность проводимой терапии также во многом будет зависеть от функционального состояния  $\beta$ -клеток. Все это объясняет большой интерес к изучению механизмов повреждения и гибели  $\beta$ -клеток при СД2, а также факторов, которые могут ускорять данный процесс, приводя к развитию сначала относительного, а затем и абсолютного дефицита инсулина.

Механизмы, ведущие к ухудшению функционального состояния  $\beta$ -клеток при СД2, на сегодняшний день практически не изучены. В данной статье приведен обзор отечественной и зарубежной литературы последних лет о молекулярных, внутриклеточных особенностях различных механизмов повреждения и гибели  $\beta$ -клеток при СД2. Представлены результаты исследований, направленных на изучение возможных факторов и процессов, ведущих к их запуску.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сахарный диабет 2 типа;  $\beta$ -клетка; механизмы повреждения клеток; пироптоз; инфламмосомы; иммунитет

### SIGNALING PATHWAYS OF $\beta$ -CELL DEATH IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS: THE ROLE OF INNATE IMMUNITY

© Zilya A. Kalmykova\*, Irina V. Kononenko, Olga M. Smirnova, Marina V. Shestakova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a multifactorial metabolic disease, the development of which is mediated by both genetic disorders and various intracellular and extracellular molecular processes. One of the main pathogenetic mechanisms for the development of T2DM is a progressive decrease in the mass and functional reserve of  $\beta$ -cells, which largely determines the course of T2DM. The mechanisms of action of most sugar-lowering drugs are associated with increased secretion of insulin, so it is obvious that the effectiveness of the therapy will also largely depend on the functional state of  $\beta$ -cells. All this explains the great interest in studying the mechanisms of damage of  $\beta$ -cells in T2DM and factors that can accelerate this process, leading to their death and the development of a relative and then absolute insulin deficiency. The mechanisms of dysfunction  $\beta$ -cells in T2DM have not been studied much. This article provides an overview of the data of domestic and foreign literature of recent years on the molecular, intracellular features of various mechanisms of damage and death of  $\beta$ -cells in type 2 diabetes. The results of studies aimed at studying the possible factors and processes leading to their launch are presented.

**KEYWORDS:** type 2 diabetes mellitus;  $\beta$ -cell; mechanisms of cell damage; pyroptosis; inflammasomes; immunity

Сахарный диабет 2 типа (СД2) – мультифакторное обменное заболевание, развитие которого опосредовано как генетическими нарушениями, так и различными внутри- и внеклеточными молекулярными процессами.

На протяжении многих десятилетий XX в. считалось, что патогенез СД2 определяется инсулинорезистентностью (ИР) периферических тканей, нарушением секреции инсулина  $\beta$ -клетками и повышением продукции глюкозы печенью [1, 2]. Исследования последних лет значительно расширили представления о патогенезе заболевания. В 2016 г. группой ученых во главе с Schwartz была предложена  $\beta$ -клеточно-ориентированная модель развития СД2, включающая 11 звеньев патогенеза заболевания, согласно которой определяющим фактором в нарушении

гомеостаза глюкозы является дисфункция панкреатических  $\beta$ -клеток. По мнению авторов, эта модель предлагает наиболее логичное объяснение взаимосвязи всех патофизиологических механизмов СД, т.к. именно дисфункция  $\beta$ -клеток приводит к манифестации СД2 и по принципу обратной связи коррелирует со всеми остальными механизмами прогрессирования заболевания [2, 3].

Действительно, СД не возникает до тех пор, пока не наступает дисфункция  $\beta$ -клеток, сопровождающаяся недостаточной секрецией инсулина. Более того, ожирение и ИР далеко не всегда приводят к развитию СД2 [4]. В клинической практике встречается достаточное число пациентов с ожирением и ИР, которые имеют сохраненные показатели углеводного обмена. В то же время до 20% пациен-

тов с СД2 имеют нормальную массу тела, однако именно у этой категории больных отмечается более ранняя инициация инсулинотерапии [5, 6]. Очевидная фенотипическая гетерогенность СД2 также указывает на ключевую роль  $\beta$ -клеток в развитии и прогрессировании заболевания и диктует необходимость глубокого их изучения.

Недостаточная секреция инсулина является результатом как снижения массы  $\beta$ -клеток, так и нарушения «пластичности» эндокринной части поджелудочной железы – способности массы  $\beta$ -клеток адаптироваться к потребностям организма в инсулине [7–9]. В исследовании UKPDS проводилась оценка массы функционирующих  $\beta$ -клеток в норме и при СД2 [10]. Так, в момент манифестации СД2 выявлено значительное снижение секреторного ответа по данным модели НОМА, что сопровождается снижением массы  $\beta$ -клеток на 40–60% [11]. Более того, в исследовании Butler и соавт. [12] у пациентов с СД2 продемонстрировано ускорение процессов гибели  $\beta$ -клеток наряду с компенсаторным усилением процессов их репликации.

Таким образом, изучение механизмов, приводящих к повреждению  $\beta$ -клеток при СД2, имеет большое научное и практическое значение и направлено на разработку подходов, которые позволили бы предотвратить прогрессирующее снижение их массы и функции. Необходимо отметить, что большое влияние на функциональную активность  $\beta$ -клеток имеет метаболическое программирование, начинающееся еще во внутриутробном периоде и зависящее от различных генетических, эпигенетических, метаболических факторов [8, 13]. В основе этого лежит белок PDX-1 (pancreatic and duodenal homeobox 1) – главный транскрипционный фактор образования и дифференцировки  $\beta$ -клеток, который экспрессируется как в периоде эмбриогенеза, так и во взрослом состоянии: участвует в неогенезе панкреатических островков и дифференцировке клеток из стволовых, регулирует процессы программируемой клеточной гибели (ПКГ) [14].

В качестве основных механизмов деструкции и гибели  $\beta$ -клеток при СД2 принято выделять процессы апоптоза и некроза, которые могут инициироваться под воздействием различных факторов. Вместе с тем, исследования последних лет позволяют рассматривать повреждение и гибель  $\beta$ -клеток как исход и других видов ПКГ [15, 16]. Активно обсуждается роль врожденного иммунитета в этих процессах.

## АПОПТОЗ

Апоптоз – это процесс ПКГ, вызванный внутренними или внешними физиологическими и патологическими факторами [17].

Процесс апоптоза состоит из последовательных событий, которые можно условно разделить на три фазы. *Первая* – сигнальная, при которой клетка воспринимает сигнал, инициирующий апоптоз. Данный этап контролируется проапоптотическими белками, к которым относятся представители семейств Bax, Bak, Bad, и антиапоптотическими белковыми молекулами семейства Bcl (Bcl-2 и Bcl-xL). Соотношение данных ингибирующих и стимулирующих белков, предположительно, регулирует восприимчивость клеток к апоптозу [18]. Под воздействием различных факторов происходит гиперэкспрессия

проапоптотических белков и переход ко второй, или *эффекторной, фазе*. Эта фаза заключается в активации каспаз, расщепляющих белки. Различают инициаторные (2, 8, 9, 10, 12) и эффекторные каспазы (3, 6, 7). Инициаторные каспазы протеолитически активируют эффекторные каспазы, которые приводят к последней, *деструктивной* фазе апоптоза, – разрушению внутриклеточных оргanelл или их перестройке [19, 20].

Морфологические особенности клетки при апоптозе:

- агрегация хроматина, фрагментация ядра и конденсация цитоплазмы;
- сморщивание и фрагментация клетки на апоптозные тельца, содержащие фрагменты ядра и органеллы;
- фагоцитоз апоптозных телец соседними клетками или макрофагами;
- сближение окружающих клеток без изменений архитектоники тканей, сохранение целостности цитоплазматической мембраны (ЦПМ);
- ограничение содержимого клетки от окружающей ткани, отсутствие воспалительного очага [21].

В зависимости от факторов, ведущих к инициации апоптоза, его классифицируют на внутренний и внешний. Внутренний апоптоз опосредован различными внутриклеточными процессами, такими как повреждение ДНК, стресс эндоплазматического ретикула (ЭР), оксидативный стресс (ОС), репликативный стресс, нарушения сигналов клеточного цикла и др. [17]. Внешний, или рецепторзависимый, апоптоз связан с «рецепторами смерти» и «рецепторами зависимости» [17, 22]. Принципиальное отличие внешнего от внутреннего пути заключается в том, что он обходит регулирование со стороны белков семейства Bcl-2 и является  $Ca^{2+}$ -независимым [23].

Апоптоз является одним из факторов регуляции массы  $\beta$ -клеток наряду с репликацией имеющихся  $\beta$ -клеток, изменением их размера и неогенезом из общего пула панкреатических протоковых эпителиальных клеток [20]. Имеющиеся литературные данные последних лет демонстрируют повреждение и гибель  $\beta$ -клеток при СД2 в результате как внешнего рецептор-опосредованного пути, так и внутреннего, связанного с стрессом ЭР (СЭР) и ОС.

### Внутренний апоптоз $\beta$ -клеток

#### Стресс эндоплазматического ретикула

ЭР принадлежит ряд важных функций в эукариотической клетке: в агранулярном ЭР происходит синтез различных липидов, углеводов и стероидов, буферизация  $Ca^{2+}$ , нейтрализация токсинов и др.; в гранулярном – синтез и созревание белков путем «фолдинга». Фолдинг (от англ. to fold — «укладывать, сворачивать») – самопроизвольное приобретение полипептидной цепью правильной трехмерной пространственной структуры [24].

СЭР – общебиологический феномен функциональной перегрузки аппарата секреции белка, патофизиологической основой которого является накопление неправильно свернутых белковых цепей в результате мисфолдинга. Мисфолдинг – нарушение образования вторичной и третичной структур белка [25]. Фолдинг обеспечивается шаперонами – высокоспециализированными белками, обеспечивающими самоукладку формируемого полипептида в правильную, обладающую биологической активностью форму, а также участвующими в их транспортировке. К шаперонам относят кислородрегулируемый



протеин ORP150, лектинподобные шапероны калнексин и калретикулин, глюкозерегулируемые протеины GRP94 и GRP78, также именуемый BiP. BiP – белок, связывающий иммуноглобулины (binding immunoglobulin protein), принадлежит к подсемейству белков теплового шока Hsp70 и является наиболее изученным и функционально значимым шапероном ЭР [25, 26].

К основным причинам СЭР при СД2 относятся:

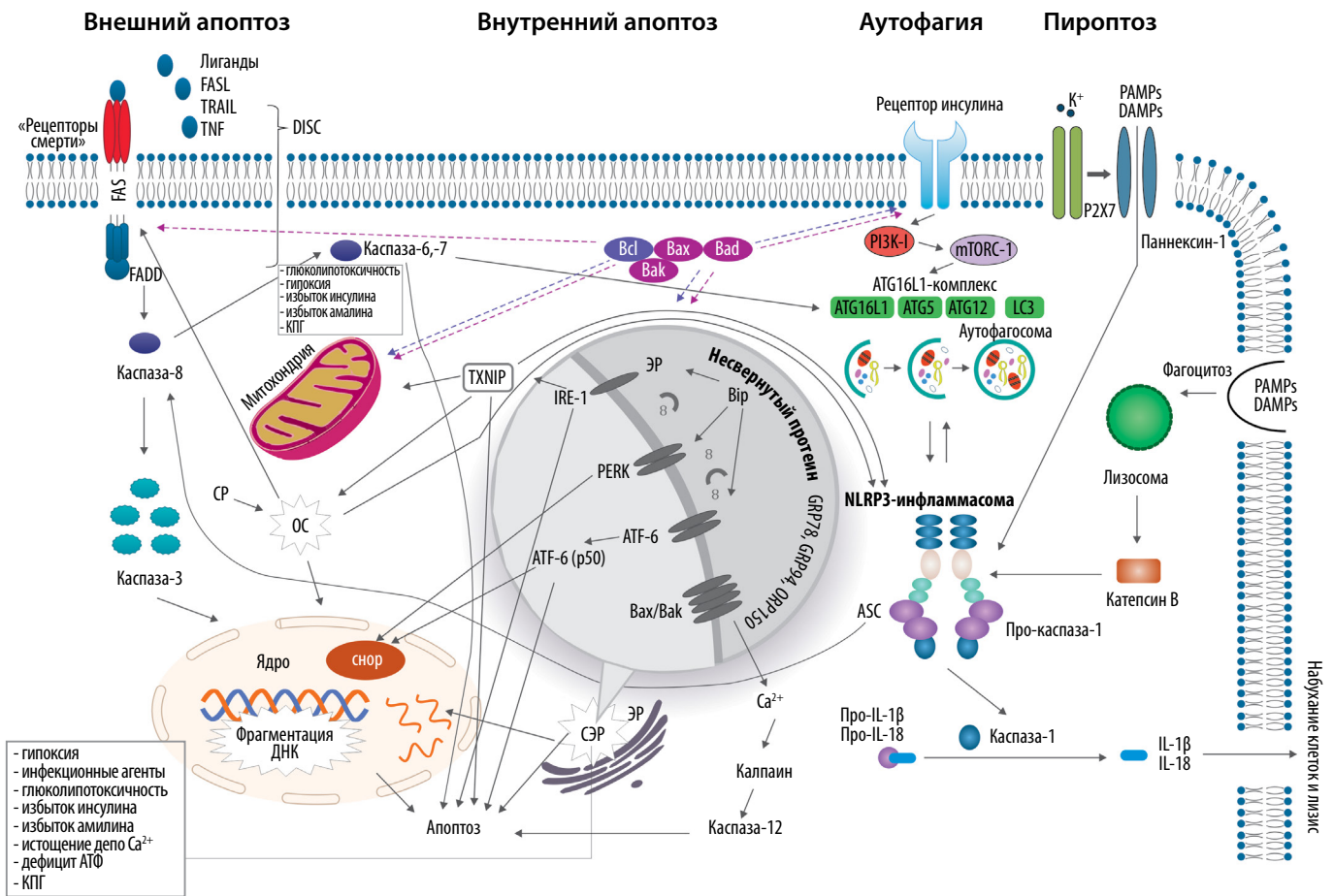
- избыточная продукция белков ЭР, нуждающихся в фолдинге (в частности, инсулина, амилина в условиях гиперинсулинемии, ИР при СД2);
- нарушение функциональной активности шаперонов (вследствие дефицита аденозинтрифосфата; изменения гомеостаза Ca<sup>2+</sup> в виде истощения его депо);
- нарушение окислительно-восстановительных параметров внутренней среды ЭР вследствие глюко- и липотоксичности.

Независимо от причины, единым исходом возникающего дисбаланса между биосинтетической нагрузкой

и функциональными возможностями ЭР являются накопление внутри его просвета белков с нарушенной конформацией и запуск специфического «ответа на мисфолдинг» (unfolded protein response, UPR), задачей которого является компенсация СЭР, восстановление гомеостаза и предотвращение гибели клетки путем:

- снижения поступления вновь синтезированного белка в полость ЭР;
- расширения функциональной емкости ЭР путем увеличения количества шаперонов;
- усиления удаления из ЭР и последующей утилизации белков с необратимо нарушенной конформацией [24].

Однако если СЭР является продолжительным или превосходит адаптивные возможности клетки, то включается другая ветвь UPR, запускающая апоптоз клетки. UPR реализуется тесно взаимосвязанными сигнальными путями, каждый из которых запускается при участии сенсорных трансмембранных белков (рис. 1). В настоящее время



**Рис. 1.** Программируемая клеточная гибель β-клеток при сахарном диабете 2 типа: FASL – лиганд FAS; FAS – рецептор смерти из семейства факторов некроза опухоли (ФНО); TRAIL – ФНО-индуцирующий лиганд (tumour-necrosis-factor-related apoptosis-inducing ligand); TNF – фактор некроза опухоли; DISC – сигнальный комплекс индукции смерти (death induction signaling complex); FADD – рецептор-связанный адаптерный белок (FAS receptor associated death domain); CP – свободные радикалы; ОС – окислительный стресс; CHOP – фактор транскрипции, участвующий в регуляции апоптоза; Bax, Bak, Bad-семейства проапоптотических белков; Bcl – семейство антиапоптотических белков; ЭР – эндоплазматический ретикулум; СЭР – стресс ЭР; GRP94 – глюкозерегулируемый протеин, шаперон; ORP150 – кислородрегулируемый протеин, шаперон; BiP – белок, связывающий иммуноглобулины, шаперон (binding immunoglobulin protein); PERK, IRE1, ATF6 – «сенсоры стресса ЭР» – трансмембранные белки, имеющие регуляторный домен, погруженный в просвет ЭР; PERK – PKR-подобная киназа эндоплазматического ретикулума (pancreatic endoplasmic reticulum kinase); IRE1 – инозитолзависимый фермент 1-го типа; ATF6 – активирующий фактор транскрипции 6; TXNIP – тиоредоксин-взаимодействующий белок (thioredoxin-interacting protein); PAMPs – патоген-ассоциированные молекулярные структуры (pathogen-associated molecular patterns); DAMPs – молекулы, выделяющиеся при тканевом повреждении (damage-associated molecular-pattern molecules); P2X7 – пуриnergический рецептор; NLRP3 – содержащий домены NACHT, LRR и PYD белок 3 (NACHT, LRR and PYD domains-containing protein 3); ASC – адаптерная молекула NLRP3-инфламмосомы (apoptosis associated speck-like protein containing a CARD); IL-1β – интерлейкин 1 бета; IL-18 – интерлейкин 18; AMPK – АМФ-активируемая протеинкиназа (AMP-activated protein kinase); mTOR – мишень рапамицина млекопитающих (mammalian Target Of Rapamycin); mTORC-1 – mTOR комплекс 1 (mTOR complex 1); Atg – семейство белков, связанных с аутофагией (autophagy-related protein); PI3K-1 – фосфатидилинозитол-3-киназа-1 (phosphatidylinositol-3-kinase); LC3 – белок аутофагии (light chain 3); КПГ – конечные продукты гликирования.

выделяют три основных UPR-пути, включающих в себя в качестве сенсоров PKR-подобную киназу ЭР (PERK), инозитолзависимый фермент 1-го типа (IRE1), активирующий фактор транскрипции 6 (ATF6). Каждый из данных сенсоров имеет регуляторный домен, погруженный в просвет ЭР и взаимодействующий с шапероном BIP, небольшая фракция которого связывает просветные домены данных белков и удерживает их. При перегрузке ЭР содержание свободных шаперонов в его просвете падает, происходит высвобождение BIP, что приводит к встраиванию PERK, IRE1 и ATF6 в стрессорные сигнальные каскады. В итоге клетка гибнет как в результате активации проапоптозного пути, так и прямого воздействия на ДНК [25].

Роль СЭР в патогенезе всех основных форм СД на сегодняшний день достоверно установлена; также известно, что данный процесс является одним из молекулярных механизмов дисфункции  $\beta$ -клеток [27, 28]. В другой работе [29] объем и плотность ЭР в  $\beta$ -клетках лиц, страдающих СД2, примерно в 2 раза превосходили показатели здоровых людей. Индукция СЭР в  $\beta$ -клетках при СД2 происходит посредством IRE1-JNK-проапоптозного пути, ATF6-CHOP-пути в условиях ИР, которая, наряду с гипергликемией, ведет к повышению трансляции островковыми клетками поджелудочной железы проинсулина, превосходящей фолдинговые возможности ЭР [30, 31].

В работах по исследованию шаперонов, ассоциированных с СЭР при СД2, была продемонстрирована роль шаперонов BIP, ORP150: добавление к клеткам печени диабетических мышей с ожирением шаперона ORP150 в условиях *in vitro* приводило к снижению ИР и повышению толерантности к глюкозе. И наоборот, трансфекция антисыворотки к ORP150 в клетки печени здоровых мышей снижала чувствительность к инсулину [32].

Другим триггером СЭР при СД2 является избыток амилина (островкового амилоидного полипептида, ОАПП). ОАПП синтезируется и секретируется параллельно с инсулином. В водной среде амилин способен спонтанно образовывать фибриллы, составляющие основу амилоида. Амилоид формирует токсические олигомеры, нарушающие структуру и целостность клеточных мембран, что приводит к повреждению клетки. В условиях СД2 компенсаторная гиперинсулинемия при ИР ведет к гиперамилинемии. Повреждение и гибель  $\beta$ -клеток могут быть как следствием токсического воздействия амилоида, так и результатом апоптоза в исходе накопления неструктурированных белков внутри ЭР и активации UPR. Подобный механизм гибели панкреатических  $\beta$ -клеток отмечен у части пациентов с СД2 и совсем не наблюдается при СД 1 типа [33, 34].

К последней группе вероятных индукторов СЭР относят конечные продукты гликирования (КПГ) – продукты расщепления белков с измененным в результате гликирования строением. Это связано как с прямым их влиянием на ЭР [35], так и запуском СЭР через ОС [36]. Известно, что гликирование белков и образование КПГ сопровождаются увеличением автоокисления углеводов и повышением продукции свободных радикалов (СР).

Накопленные результаты о связи патогенеза СД2 и СЭР позволили начать разработку методов терапевтического воздействия на данные процессы. Так, Ozcan U. и соавт. для лечения мышей с экспериментальным СД2 и ожирением использовали 4-фенилбутират – химиче-

ский шаперон, стабилизирующий белковую структуру и улучшающий способность к их фолдингу ЭР. На этом фоне в исследуемой группе отмечалась нормализация уровня гликемии, восстановление системной чувствительности к инсулину и улучшение состояния печени, мышечной и жировой тканей [37].

### Окислительный стресс

Свободнорадикальное окисление – универсальный физиологический процесс, постоянно протекающий в клетках. В условиях нарушения баланса между про- и антиоксидантными системами этот процесс усиливается, и развивается ОС, приводящий к деструкции на клеточном, тканевом и организменном уровнях. ОС запускается при избыточном накоплении в тканях активных форм кислорода: ионов кислорода, СР. Последние представляют собой гетерогенную группу молекул, имеющих на внешней орбите неспаренный электрон, что придает им повышенную реакционную способность. СР стремятся получить второй электрон от других молекул, приводя к нарушению их структуры и функции. Обладая высокой химической активностью, СР взаимодействуют с фосфолипидами клеточных мембран, белками, нуклеиновыми кислотами, что приводит к структурным изменениям, нарушению проницаемости клетки [38].

В настоящее время многие авторы рассматривают ОС как универсальный механизм повреждения клеток, а СР – как индукторы развития различных заболеваний, в частности, СД2. Ключевым регулятором ОС в  $\beta$ -клетках при СД2 является тиоредоксин-взаимодействующий белок (thioredoxin-interacting protein, TXNIP). TXNIP – эндогенный ингибитор тиоредоксина, низкомолекулярного белка, который играет центральную роль в защите панкреатических  $\beta$ -клеток и эндотелиальных клеток кровеносных сосудов от ОС вследствие своей оксидоредуктазной активности: уменьшает количество окисленных белков, удаляет СР, влияет на гомеостаз глюкозы: ингибирует поглощение глюкозы мышечной и жировой тканями, увеличивает производство глюкозы в печени [39].

Основным фактором инициации ОС при СД2 является глюкоотоксичность. Индукционный ее характер связан как с TXNIP, так и с воздействием СР в результате действия КПГ. Избыточное количество СР ведет к окислению различных структур, в нормальных условиях не подвергающихся этому. Так, ОС подвергается ЭР, что сопровождается нарушением синтеза белков, инсулина, преобразования углеводов, дисбалансом  $Ca^{2+}$  в клетке и в конечном счете может привести и к гибели клетки [40]. Кроме того, под действием избыточного количества СР возможно нарушение процессов транскрипции. Эти изменения связаны с ослаблением связывания факторов транскрипции с промоторными участками гена инсулина. В экспериментальных условиях применение антиоксидантов восстанавливало экспрессию факторов транскрипции и их связывание с ДНК [41].

Другим механизмом активации ОС при СД2 является липотоксичность, ассоциирующаяся с висцеральным ожирением и отражающая липидиндуцированную дисфункцию  $\beta$ -клеток. СД2 тесно связан с дислипидемией, характеризующейся повышением уровня циркулирующих свободных жирных кислот (СЖК) и изменением липопротеинового профиля. Деструктивное влияние СЖК на  $\beta$ -клетку опосредуется несколькими механизмами.

С одной стороны, СЖК, являясь предшественниками простагландинов и лейкотриенов, обладают прямой активностью в отношении клеточных мембран. С другой, повышается экспрессия белков, разобщающих окислительное фосфорилирование, что вызывает энергодефицит, нарушение работы антиоксидантной системы и, как итог, активацию перекисного окисления липидов (ПОЛ). ПОЛ представляет собой цепную реакцию последовательного окисления жирных кислот или их остатков в составе других липидов. Следствием ПОЛ является изменение водно-электролитного баланса клетки, а также нарушение структурной целостности ЦПМ: изменение пространственной формы молекул, образование между ними ковалентных сшивок, нарушение свойств рецепторных белков и гликопротеинов, активности мембраносвязанных ферментов, липидзависимых белков, выход их из мембраны [42]. Токсическое влияние СЖК на  $\beta$ -клетки обусловлено активацией СЭР, где их интенсивная этерификация приводит к нарушению процессов «созревания» и секреции вновь синтезированных белков, активируя клеточный ответ на ЭР-стресс. Важным является тот факт, что токсический эффект высоких концентраций СЖК проявляется только в условиях гипергликемии, когда затруднено  $\beta$ -окисление жирных кислот в митохондриях, что и приводит к внутриклеточному накоплению их метаболитов – длинноцепочечных ацил-КоА, нарушающих нормальные биохимические процессы, при этом сохраненная способность  $\beta$ -клетки синтезировать триглицериды играет существенную протективную роль в отношении липотоксического воздействия СЖК [43]. Таким образом, разделение взаимосвязанных процессов глюкозотоксичности и липотоксичности весьма относительно: глюкозотоксичность всегда определяет изменение липидного спектра, а липотоксичность, в свою очередь, сопровождается какими-либо нарушениями метаболизма глюкозы [44].

### Внешний апоптоз $\beta$ -клеток

Внешний путь инициируется различными внеклеточными факторами через рецепторы клеточных мембран. Исходя из их функциональных особенностей, выделяют «рецепторы смерти» (РС) и «рецепторы зависимости». В патогенезе СД задействован первый тип рецепторов, принадлежащих к суперсемейству факторов некроза опухоли (ФНО, tumor necrosis factor receptor (TNFR)): TNFR1-, LIGHT (TNFS-14), FAS-, DR3-, TRAILR-1-, TRAILR-2- и DR6-рецепторы [17, 45, 46]. Апоптоз по данному пути запускается вследствие взаимодействия РС со своими специфическими лигандами, которые вызывают олигомеризацию РС и присоединение белка-адаптера. Последний взаимодействует с неактивными предшественниками инициаторных каспаз с образованием мультибелкового сигнального комплекса, индуцирующего гибель клетки (Death Inducing Signaling Complex, DISC). Инициаторные каспазы протеолитически активируют эффекторные каспазы, что приводит к деградации клеточных структур. При СД происходит взаимодействие между FAS-L- и FAS-рецептором, который экспрессируется лишь в условиях хронической гипергликемии, сопровождающейся ОС, СЭР и т.д. В результате образовавшийся комплекс DISC активирует через рецептор-связанный адаптерный протеин (FAS receptor associated death domain, FADD) прокаспазу-8, которая, в свою очередь, – каспазы-3, -6, -7 [33, 47]. Резуль-

таты исследования Mattisson демонстрируют ассоциацию СД2 с такими рецепторами РС, как TNFR-1, TRAILR-2. Среди 4742 лиц, включенных в исследование, растворимые формы данных рецепторов в плазме крови определялись у пациентов с СД2, что позволило предположить возможность использования данных рецепторов в качестве маркеров ПКГ у лиц с СД2 [48]. Данные о вовлечении рецептора LIGHT (TNFS-14) в генез СД2 стали появляться не так давно. Так, в работе Halvorsen и соавт. выявлена повышенная концентрация свободных форм рецептора LIGHT наряду с уровнем других показателей апоптоза в плазме у пациентов с СД2, а также нарастание исследуемых показателей по мере ухудшения состояния углеводного обмена [46]. Другой возможный механизм данного пути связан с характерным для СД2 нарушением в PI3K/Akt-сигнальном каскаде, через который осуществляется действие инсулина [49]. Стали появляться данные об индукции рецептор-опосредованного пути апоптоза  $\beta$ -клеток при СД2 через LIGHT-путь.

### АУТОФАГИЯ

В физиологических условиях процесс аутофагии носит адаптационный характер в жизнедеятельности клеток: контролирует клеточный рост, участвует в утилизации поврежденных органелл, защите от старения. Избыточная активность аутофагии ведет к клеточной смерти [50]. Морфологическими признаками аутофагии на ранних ее стадиях являются формирование множества везикул (аутофагосом), уменьшение числа митохондрий и площади ЭР, увеличение аппарата Гольджи. На поздних стадиях происходит накопление в цитозоле клеток многочисленных липидных везикул [51].

Выделяют три типа аутофагии: макро-, микро-, и шаперон-зависимая аутофагия.

- При *микроаутофагии* происходит захват содержимого цитоплазмы путем инвагинации мембраны лизосом [52].
- *Шаперон-зависимая аутофагия* осуществляется при участии цитоплазматических белков-шаперонов семейства Hsp70 и характеризуется направленным транспортом частично денатурированных белков из цитоплазмы сквозь мембрану лизосомы в ее полость, где они подвергаются деградации. При данном типе аутофагии не требуется реорганизации лизосомальной мембраны или формирования дополнительных везикул.
- И наконец, наиболее изученный и распространенный тип аутофагии – *макроаутофагия* заключается в формировании из участка цитоплазмы, окруженного мембранным компартментом, аутофагосом, соединяющихся с лизосомами, образуя аутофаголизосомы, где происходит дальнейшая деградация ее содержимого [53].

В настоящее время под термином «аутофагия» подразумевают макроаутофагию, в которой выделяют несколько основных этапов: инициацию, элонгацию, формирование аутофагосомы и формирование аутофаголизосомы. Все стадии процесса контролируются специфическими генами Autophagy-related Genes (ATG). К другим белкам и белковым комплексам, участвующим в процессе аутофагии, относятся:

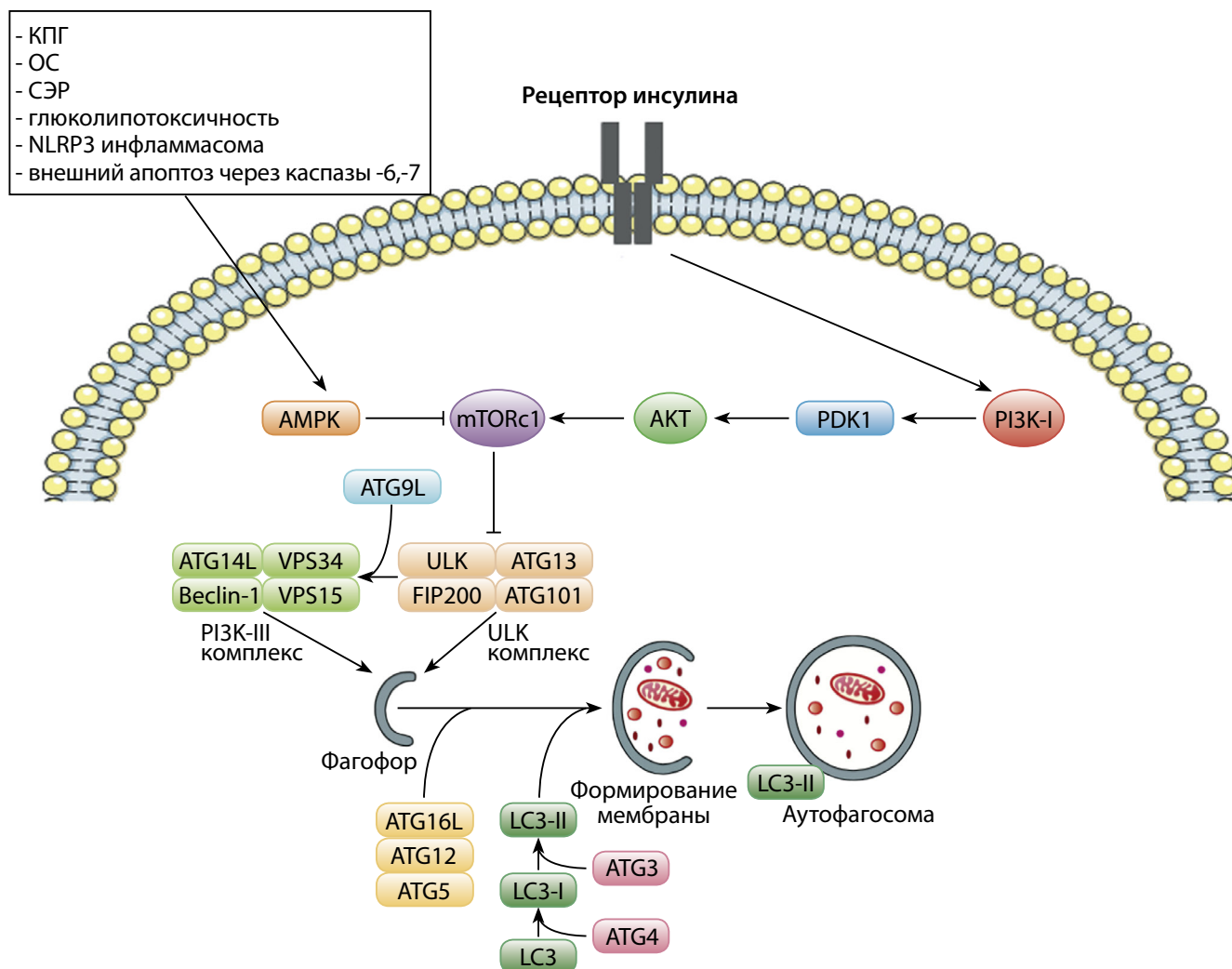


- mTORC1 (mTOR комплекс 1) – центральный ингибитор аутофагии.  
Функция: связывание с комплексом ULK, фосфорилирование и ингибирование ULK1;
- ULK – протеинкиназный комплекс, состоящий из белков ULK1, ATG13 и FIP200.  
Функция: фосфорилирование и ингибирование ULK1;
- ULK1 – серин-треониновая протеинкиназа.  
Функция: образование второго протеинкиназного комплекса – комплекса PI класса III, состоящего из белков Beclin 1, ATG6, ATG14, Vps15, Vps34;
- AMPK – АМФ-активируемая протеинкиназа (AMP-activated protein kinase).  
Функция: блокирование mTORC1 путем активации TSC1/2, тем самым способствуя аутофагии. Таким образом, запускаются процессы аутофагии.

ПКГ по данному типу при СД2 происходит вследствие сопровождающих его гликолипотоксичности, ОС, СЭР, гипоксии и др. на mTORC1 [54], что запускает последовательный каскад внутриклеточных реакций (рис. 2) с участием вышеперечисленных молекулярных структур, итогом которых является гибель клетки [53, 55–59].

В работе Masini продемонстрирована более высокая активность аутофагии у лиц с СД2, что, по мнению авторов, может способствовать уменьшению массы поджелудочной железы [54].

Особенностью данного типа ПКГ при СД2 является его парадоксальный характер. С одной стороны, в панкреатической  $\beta$ -клетке аутофагия необходима для поддержания адекватного пула гранул инсулина [60]. Также на ранних стадиях СД2 в ответ на ИП отмечается компенсаторная реакция  $\beta$ -клеток в виде повышенной выработки инсулина с развитием гиперплазии клеток, избыточным образованием АТФ [61, 62]. Все это может привести к дисфункции митохондрий, накоплению несвернутых белков и, как следствие, апоптозу. В данном случае запуск аутофагии носит защитный характер, т.к. если вслед за активацией апоптоза будет запущен процесс аутофагии, то происходит отмена ПКГ [63]. Однако в условиях хронической гликолипотоксичности, нарушения антиоксидантной системы, перегрузки синтетического аппарата  $\beta$ -клетки происходит ингибирование mTORC1 [54], запуск последовательного каскада внутриклеточных реакций (рис. 2) с участием вышеперечисленных молекулярных структур, итогом которых является гибель клетки [53, 55–59].



**Рис. 2.** Процесс инициации аутофагии  $\beta$ -клеток при сахарном диабете 2 типа: КПГ – конечные продукты гликирования; ОС – окислительный стресс; ЭР – эндоплазматический ретикулум; СЭР – стресс ЭР; AMPK – АМФ-активируемая протеинкиназа (AMP-activated protein kinase); mTOR – мишень рапамицина млекопитающих (mammalian Target Of Rapamycin); mTORC-1 – mTOR комплекс 1 (mTOR complex 1); Atg – семейство белков, связанных с аутофагией (autophagy-related protein); AKT – протеинкиназа B; PDK1 – киназа пируватдегидрогеназы, изоформа 1 (phosphoinositide-dependent protein kinase-1); PI3K-1 – фосфатидилинозитол-3-киназа-1 (phosphatidylinositol-3-kinase); LC – белки аутофагии (light chain); ULK – Unc-51-подобная киназа (Unc-51-Like Kinase); Beclin – белок клеточной системы аутофагии; FIP200 – белок, взаимодействующий с семейством FAK массой 200 кДа (FAK family-interacting protein of 200 kDa).



## ПИРОПТОЗ

Результаты исследований последних лет позволяют рассматривать СД2 как состояние, сопровождающееся хроническим генерализованным воспалением. При этом у лиц с СД2 иммунными клетками инфильтрирована не только жировая ткань, но и клетки поджелудочной железы. В этом случае несомненный интерес вызывает изучение роли иммунной системы в регуляции секреции инсулина путем влияния ряда показателей врожденного иммунитета.

В основе врожденного иммунитета лежит распознавание патоген-распознающими рецепторами (pattern recognition receptors, PRRs) различных патоген-ассоциированных молекулярных структур (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) и эндогенных соединений, высвобождающихся при повреждении клеток (damage associated molecular patterns, DAMPs). PRRs экспрессируются в моноцитах, макрофагах, нейтрофилах и дендритных клетках. Одной из разновидностей PRRs являются NOD-подобные рецепторы (NOD-like receptors, NLRs). NLRs имеют три структурных домена: переменный лиганд-распознающий лейцин-богатый повтор (LRR); NACHT-домен, отвечающий за олигомеризацию и связывание нуклеотидов; и эффекторный домен. В зависимости от типа эффекторного домена выделяют три подсемейства NLRs: NOD (NLRC), NALP (NLRP) и NAIP [64–66].

Новым шагом в изучении патогенеза различных заболеваний стало открытие в 2002 г. процесса пироптоза. Пироптоз – тип ПКГ, связанный с активацией врожденной иммунной системы [17]. При воздействии определенных факторов на PRRs в клетках моноцитарного ряда, тропных к определенным клеткам или тканям, происходит активация мультибелкового цитоплазматического комплекса – инфламмасом. Инфламмасомы служат платформой для активации каспазы-1, которая ведет к выра-

ботке интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) и интерлейкина-18 (IL-18) и повреждению клеток в результате локального иммунного ответа [67]. В настоящее время на основании типа PRRs описаны четыре типа инфламмасом, для каждой из которых определены молекулярная структура, эффекты и локализация экспрессии в организме (табл. 1).

Инфламмасомы состоят из трех компонентов: 1) иницирующего – PRR-рецептора (NLR или AIM-2), 2) про-каспаза-1-активирующего – адаптерной молекулы ASC, содержащей CARD- и PYD-домены (apoptosis associated speck-like protein containing a CARD), 3) эффекторного – каспазы-1 [68].

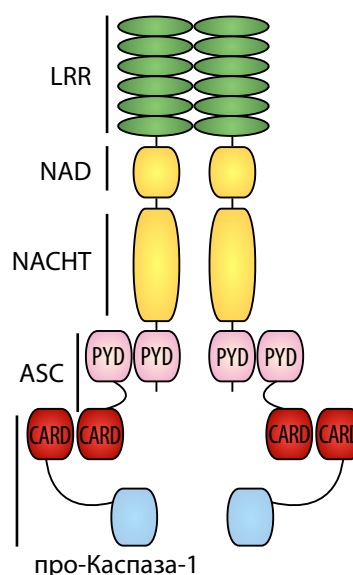


Рис. 3. Строение NLRP3 инфламмасы: LRR – домен, содержащий лейцин-обогащенную повторяющуюся последовательность (leucine-rich repeat domain); NAD – NBD-ассоциированный домен (NBD-associated domain); NACHT – белок, ингибирующий нейрональный апоптоз (neuronal apoptosis inhibitory protein); ASC – адаптерная молекула, содержащая CARD- и PYD-домены (apoptosis associated speck-like protein containing a CARD).

Таблица 1. Общая характеристика инфламмасом

Инфламмасома	Синоним	Компоненты	Цитокины	Клеточные эффекты	Активаторы
NLRP3	NALP3, криопирин	ASC, каспаза 1	ИЛ1 $\beta$ , ИЛ18	Пироптоз	Микрочастицы (МУН, пирофосфат, криопирин кальция, холестерин и др.) СР СЖК Катепсин В TXNIP ОАПП Окисленная ДНК Двуспиральная ДНК Липофусцин Бактериальные токсины Сальмонелла
NLRP1	NALP1	ASC, CARD8, каспаза 1, каспаза 5	ИЛ1 $\beta$	Пироптоз	Мурамил дипептид, токсин сибирской язвы
AIM2		ASC, каспаза 1, каспаза 3, каспаза 8	ИЛ1 $\beta$	Апоптоз	Двуспиральная ДНК Микобактерия туберкулеза
NLRC4	IPAF	NAIP2, NAIP5, каспаза 1	ИЛ1 $\beta$ , ИЛ18	Пироптоз	Синегнойная палочка Сальмонелла Легионелла Иерсиния

Наиболее изученной является NLRP3-инфламасома (рис. 3), экспрессирующаяся в макрофагах различных тканей организма – в головном мозге, поджелудочной железе, трахее, тимусе и др. [67, 69].

Процесс активации NLRP3-инфламасомы сложен и недостаточно изучен. Данный тип ПКГ включает 2 последовательных сигнала: первый – лицензирование инфламасомы: возбуждение TLR или рецепторов провоспалительных цитокинов и активация фактора транскрипции NF- $\kappa$ B, что усиливает продукцию NLRP3 и про-IL-1 $\beta$ , пребывающих в неактивной форме. Второй – воздействие эндогенных триггерных стимулов DAMPs и активация каспазы-1. Активированная каспаза-1 протеолитически расщепляет про-IL-1 $\beta$  и про-IL-18 в их активные формы IL-1 $\beta$  и IL-18 и ведет к развитию иммунного ответа. На клеточном уровне данный процесс заключается в взаимодействии каспазы-1 со своим лигандом гасдермином D, отщеплении от гасдермина D его N-терминального фрагмента, перемещении его к ЦМП и встраивания в нее с формированием пор, через которые высвобождаются провоспалительные цитокины IL-1 $\beta$  и IL-18. Повреждение и гибель клеток возможны как в результате прямого действия цитокинов и местного иммунного ответа, так и нарушения проницаемости клеток. Целостность ЦМП может быть также нарушена вследствие взаимодействия пуринергического рецептора, тропного к NLR 3-го типа, P2X7 с мембранным белковым комплексом паннексин-1 и образованием крупных пор. Активация P2X7 также ведет к снижению внутриклеточной концентрации ионов K<sup>+</sup> [69]. Более того, пироптоз может приводить к запуску других типов ПКГ.

Результаты некоторых исследований уже продемонстрировали роль NLRP3-инфламасомы в развитии множества различных заболеваний: болезни Альцгеймера, ревматоидного артрита, атеросклероза и др. [67, 69]. Стали появляться данные и о связи NLRP3-инфламасомы с различными нарушениями углеводного обмена и с развитием ИР. Исследование Lee и соавт. заключалось в выделении моноцитов из периферической крови лиц с впервые выявленным СД2 (n=47) и здоровых добровольцев (n=57) с последующей оценкой экспрессии в них NLRP3 инфламасомы и ASC, уровня каспазы-1, IL-1 $\beta$  и IL-18 под воздействием потенциальных триггеров: СЖК и СР. У пациентов с СД2 отмечалась повышенная концентрация всех исследуемых показателей. Таким образом, авторы продемонстрировали специфичность NLRP3-инфламасомы в индукции воспаления и повреждения  $\beta$ -клеток макрофагами при СД2 [70]. К возможным триггерам активации NLRP3-инфламасомы при СД2 относят следующие молекулярные структуры: СЖК [71], СР [69], катепсин В [72], TXNIP [39], ОАПП [67], КПГ [73]. Важно отметить, что TXNIP служит в качестве важного связующего звена между ОС, СЭР и активацией пироптоза, что подтверждает его ключевую роль в повреждении и гибели  $\beta$ -клеток.

Следует отметить, что NLRP3-инфламасома является связующим звеном между многими ранее рас-

смотренными механизмами, приводящими к гибели  $\beta$ -клеток. Так, например, развиваются СЭР вследствие ингибирования кальциевого насоса и истощения Ca<sup>2+</sup> в ЭР, ведущих к нарушению функциональной активности шаперонов. Обсуждается взаимосвязь между пироптозом и ОС, глюколипотоксичностью и как результат – внутренним и внешним апоптозом, а также аутофагией (см. рис. 1), что также косвенно свидетельствует об участии врожденного иммунитета в патогенезе СД2, а также позволяет рассматривать данную структуру в качестве нового потенциального биомаркера повреждения и функционального резерва  $\beta$ -клеток [74].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, гибель  $\beta$ -клеток при СД2 представляет собой цепь взаимосвязанных процессов, в которой выделить преобладающий механизм ПКГ достаточно сложно. В условиях хронической гипергликемии, избытка СЖК, ОАПП, с одной стороны, возникает дисбаланс в системе антиоксидантной защиты, приводящий к образованию избытка СР, активации ОР и в дальнейшем – запуску рецептор-опосредованного пути апоптоза, с другой – индукция СЭР, ведущего как к запуску внутреннего апоптоза, так и аутофагии. Вместе с тем все вышеперечисленные типы ПКГ связаны с пироптозом, механизм которого имеет принципиальные отличия.

Обобщая результаты исследований, направленных на изучение возможных триггеров гибели  $\beta$ -клеток при СД2, к таковым можно отнести следующие молекулярные структуры: глюколипотоксичность, избыток ОАПП, TXNIP и NLRP3-инфламасомы. Важно отметить, что связующим звеном между большинством рассмотренных вариантов ПКГ является белковый комплекс NLRP3-инфламасома и инициируемый им процесс пироптоза, что также косвенно свидетельствует об участии врожденного иммунитета в патогенезе СД2, позволяет рассматривать данную структуру в качестве нового потенциального биомаркера повреждения и функционального резерва  $\beta$ -клеток. Необходимо проведение дальнейших исследований для изучения прогностического значения NLRP3-инфламасомы в дебюте и прогрессировании СД2, возможности использования в качестве новой терапевтической мишени.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

**Участие авторов.** Калмыкова З.А. – концепция и дизайн работы, сбор и анализ материала, написание текста рукописи; Кононенко И.В. – концепция и дизайн работы, анализ материала, редактирование текста рукописи; Смирнова О.М. – концепция и дизайн работы, анализ материала, редактирование текста рукописи; Шестакова М.В. – концепция и дизайн работы, редактирование текста рукописи.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- De Fronzo RA. Lilly lecture 1987. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes*. 1988;37(6):667–687. doi: <https://doi.org/10.2337/diab.37.6.667>
- Аметов А.С. Патофизиологический подход как основа выбора стратегии успешного лечения сахарного диабета 2 типа // *Фарматека*. — 2017. — №5. — С. 28–35. [Ametov AS. Pathophysiological approach as a basis for the selection of strategy for the success treatment of type 2 diabetes mellitus. *Farmateka*. 2017;(5):28–35. (In Russ.)]
- Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, et al. The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the  $\beta$ -cell-centric classification schema. *Diabetes Care*. 2016;39(2):179–186. doi: <https://doi.org/10.2337/dc15-1585>
- Han SJ, Boyko EJ. The evidence for an obesity paradox in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab J*. 2018;42(3):179–187. doi: <https://doi.org/10.4093/dmj.2018.0055>
- George AM, Jacob AG, Fogelfeld L. Lean diabetes mellitus: an emerging entity in the era of obesity. *World J Diabetes*. 2015;6(4):613–620. doi: <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i4.613>
- Balazsbramanyam A. The villain with a thousand faces. *J Diabetes Complications*. 2014;28(4):434–435. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2014.02.007>
- Bernard-Kargar C, Ktorza A. Endocrine pancreas plasticity under physiological and pathological conditions. *Diabetes*. 2001;50(1):30–35. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.2007.s30>
- Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. Т. 3. 3-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 256 с. [Ametov AS. *Type 2 diabetes mellitus. Problems and solutions. Vol. 3. 3rd revised and updated*. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 256 p. (In Russ.)]
- Аметов А.С. Роль  $\beta$ -клеток в регуляции гомеостаза глюкозы в норме и при сахарном диабете 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2008. — №4. — С. 6–11. [Ametov AS. Rol'  $\beta$ -kletok v regulyatsii gomeostaza glyukozyv norme i pri sakharanom diabete 2 tipa. *Diabetes mellitus*. 2008;(4):6–11. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5581>
- U.K. Prospective Diabetes Study Group. U.K. Prospective Diabetes Study 16: Overview of 6 Years' Therapy of Type II Diabetes: A Progressive Disease. *Diabetes*. 1995;44(11):1249–1258. doi: <https://doi.org/10.2337/diab.44.11.1249>
- Cho JH, Kim JW, Shin JA, et al.  $\beta$ -cell mass in people with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig*. 2011;2(1):6–17. doi: <https://doi.org/10.1111/j.2040-1124.2010.00072.x>
- Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, et al. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003;52(1):102–110. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.1.102>
- Аметов А.С.  $\beta$ -клетка: секреция инсулина в норме и патологии. Вып. 5. — М.: МИА, 2014. — 132 с. [Ametov AS.  $\beta$ -kletka: sekretiya insulina v norme i patologii. Issue 5. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2014. 132 p. (In Russ.)]
- Jonsson J, Carlsson L, Edlund T, Edlund H. Insulin-promoter-factor 1 is required for pancreas development in mice. *Nature*. 1994;371(6498):606–609. doi: <https://doi.org/10.1038/371606a0>
- Masini M, Martino L, Marselli L, et al. Ultrastructural alterations of pancreatic beta cells in human diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017;33(6). doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.2894>
- Galluzzi L, Vitale I, Abrams JM, et al. Molecular definitions of cell death subroutines: recommendations of the nomenclature committee on cell death 2012. *Cell Death Differ*. 2012;19(1):107–120. doi: <https://doi.org/10.1038/cdd.2011.96>
- Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the nomenclature committee on cell death 2018. *Cell Death Differ*. 2018;25(3):486–541. doi: <https://doi.org/10.1038/s41418-017-0012-4>
- Brenner C, Cadiou H, Vieira HL, et al. Bcl-2 and bax regulate the channel activity of the mitochondrial adenine nucleotide translocator. *Oncogene*. 2000;19(3):329–336. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1203298>
- Pirot P, Cardozo AK, Eizirik DL. Mediators and mechanisms of pancreatic beta-cell death in type 1 diabetes. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008;52(2):156–165. doi: <https://doi.org/10.1590/s0004-27302008000200003>
- Choi D, Woo M. Executioners of apoptosis in pancreatic beta-cells: not just for cell death. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010;298(4):E735–741. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00696.2009>
- Порядин Г.В. Молекулярные механизмы повреждения клеток. — М.: РГМУ, 1997. [Poryadin GV. *Molekulyarnyye mekhanizmy povrezhdeniya kletok*. Moscow: Russian State Medical University; 1997. (In Russ.)]
- Rojas J, Bermudez V, Palmar J, et al. Pancreatic beta cell death: novel potential mechanisms in diabetes therapy. *J Diabetes Res*. 2018;2018:9601801. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/9601801>
- Srivastava RK. TRAIL/Apo-2L: mechanisms and clinical applications in cancer. *Neoplasia*. 2001;3(6):535–546. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.neo.7900203>
- Bravo R, Parra V, Gatica D, et al. Endoplasmic reticulum and the unfolded protein response: dynamics and metabolic integration. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2013;301:215–290. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-407704-1.00005-1>
- Дедов И.И., Смирнова О.М., Горельшев А.С. Стресс эндоплазматического ретикулума: цитологический сценарий патогенеза заболеваний человека // *Проблемы эндокринологии*. — 2012. — Т. 58. — №5. — С. 57–65. [Dedov II, Smirnova OM, Gorelyshev AS. Stress of endoplasmic reticulum: the cytological «scenario» of pathogenesis of human diseases. *Problems of endocrinology*. 2012;58(5):57–65. (In Russ.)]
- Ellgaard L, Helenius A. Quality control in the endoplasmic reticulum. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2003;4(3):181–191. doi: <https://doi.org/10.1038/nrm1052>
- Kharroubi I, Ladrrière L, Cardozo AK, et al. Free fatty acids and cytokines induce pancreatic beta-cell apoptosis by different mechanisms: role of nuclear factor- $\kappa$ B and endoplasmic reticulum stress. *Endocrinology*. 2004;145(11):5087–5096. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2004-0478>
- Karaskov E, Scott C, Zhang L, et al. Chronic palmitate but not oleate exposure induces endoplasmic reticulum stress, which may contribute to INS-1 pancreatic beta-cell apoptosis. *Endocrinology*. 2006;147(7):3398–3407. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2005-1494>
- Marchetti P, Bugliani M, Lupi R, et al. The endoplasmic reticulum in pancreatic beta cells of type 2 diabetes patients. *Diabetologia*. 2007;50(12):2486–2494. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0816-8>
- Urano F, Wang X, Bertolotti A, et al. Coupling of stress in the ER to activation of JNK protein kinases by transmembrane protein kinase IRE1. *Science*. 2000;287(5453):664–666. doi: <https://doi.org/10.1126/science.287.5453.664>
- Fonseca SG, Urano F, Burcin M, Gromada J. Stress hypERactivation in the  $\beta$ -cell. *Islets*. 2010;2(1):1–9. doi: <https://doi.org/10.4161/isl.2.1.10456>
- Nakatani Y, Kaneto H, Kawamori D, et al. Involvement of endoplasmic reticulum stress in insulin resistance and diabetes. *J Biol Chem*. 2005;280(1):847–851. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M411860200>
- Полторак В.В., Красова Н.С., Горшунская М.Ю. Апоптоз панкреатических  $\beta$ -клеток как новая мишень для инсулинотерапии больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типа // *Проблемы эндокринной патологии*. — 2015. — №1. — С. 90–101. [Poltorak VV, Krasova NS, Gorshunskaya MY. Apoptosis of pancreatic beta-cells as a new target for insulin therapy of patients with type 1 and 2 diabetes mellitus. *Problemi endokrinnoi patologii*. 2015;(1):90–101. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21856/j-PEP.201>
- Hull RL, Westermark GT, Westermark P, Kahn SE. Islet amyloid: a critical entity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(8):3629–3643. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0405>
- Del Vesco AP, Khatlab AS, Goes ESR, et al. Age-related oxidative stress and antioxidant capacity in heat-stressed broilers. *Animal*. 2017;11(10):1783–1790. doi: <https://doi.org/10.1017/S1751731117000386>

36. Piarulli F, Sartore G, Lapolla A. Glyco-oxidation and cardiovascular complications in type 2 diabetes: a clinical update. *Acta Diabetol.* 2013;50(2):101–110. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-012-0412-3>
37. Ozcan U, Yilmaz E, Ozcan L, et al. Chemical chaperones reduce ER stress and restore glucose homeostasis in a mouse model of type 2 diabetes. *Science.* 2006;313(5790):1137–1140. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1128294>
38. Breitenbach M, Eckl P. Introduction to oxidative stress in biomedical and biological research. *Biomolecules.* 2015;5(2):1169–1177. doi: <https://doi.org/10.3390/biom5021169>
39. Zhou R, Tardivel A, Thorens B, et al. Thioredoxin-interacting protein links oxidative stress to inflammasome activation. *Nat Immunol.* 2010;11(2):136–140. doi: <https://doi.org/10.1038/ni.1831>
40. Leibowitz G, Bachar E, Shaked M, et al. Glucose regulation of  $\beta$ -cell stress in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2010;12 Suppl 2:66–75. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2010.01280.x>
41. Zhu Y, Liu Q, Zhou Z, Ikeda Y. PDX1, Neurogenin-3, and MAFA: critical transcription regulators for beta cell development and regeneration. *Stem Cell Res Ther.* 2017;8(1):240. doi: <https://doi.org/10.1186/s13287-017-0694-z>
42. El-Assaad W, Buteau J, Peyot ML, et al. Saturated fatty acids synergize with elevated glucose to cause pancreatic beta-cell death. *Endocrinology.* 2003;144(9):4154–4163. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2003-0410>
43. Snop M, Hannaert JC, Hoorens A, et al. Inverse relationship between cytotoxicity of free fatty acids in pancreatic islet cells and cellular triglyceride accumulation. *Diabetes.* 2001;50(8):1771–1777. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.8.1771>
44. Аметов А.С., Камынина Л.Л., Ахмедова З.Г. Глюкоза и липотоксичность — взаимоотножающие факторы при сочетании сахарного диабета типа 2 и ожирения // *Врач.* — 2014. — №4. — С. 20–23. [Ametov AC, Kamynina LL, Akhmedova ZG. Glucosotoxicity and lipotoxicity are mutually aggravating factors in concomitance of type 2 diabetes mellitus and obesity. *Vrach.* 2014;(4):20–23. (In Russ.)]
45. Dickens LS, Powley IR, Hughes MA, MacFarlane M. The 'complexities' of life and death: death receptor signalling platforms. *Exp Cell Res.* 2012;318(11):1269–1277. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2012.04.005>
46. Halvorsen B, Santilli F, Scholz H, et al. LIGHT/TNFSF14 is increased in patients with type 2 diabetes mellitus and promotes islet cell dysfunction and endothelial cell inflammation in vitro. *Diabetologia.* 2016;59(10):2134–2144. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4036-y>
47. Пекарева Е.В., Никонова Т.В., Смирнова О.М. Роль апоптоза в патогенезе сахарного диабета 1 типа // *Сахарный диабет.* — 2010. — Т. 13. — №1. — С. 45–49. [Pekareva EV, Nikonova TV, Smirnova OM. The role of apoptosis in pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus.* 2010;13(1):45–49. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6016>
48. Mattsson IY, Björkbacka H, Wigren M, et al. Elevated markers of death receptor-activated apoptosis are associated with increased risk for development of diabetes and cardiovascular disease. *EBioMedicine.* 2017;26:187–197. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017>
49. Wang Y, Huang G, Vogel P, et al. Transforming growth factor beta-activated kinase 1 (TAK1)-dependent checkpoint in the survival of dendritic cells promotes immune homeostasis and function. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(6):E343–352. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1115635109>
50. Kroemer G, Mariño G, Levine B. Autophagy and the integrated stress response. *Mol Cell.* 2010;40(2):280–293. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2010.09.023>
51. Watada H, Fujitani Y. Minireview: autophagy in pancreatic  $\beta$ -cells and its implication in diabetes. *Mol Endocrinol.* 2015;29(3):338–348. doi: <https://doi.org/10.1210/me.2014-1367>
52. Mijaljica D, Prescott M, Devenish RJ. Microautophagy in mammalian cells: revisiting a 40-year-old conundrum. *Autophagy.* 2011;7(7):673–682. doi: <https://doi.org/10.4161/auto.7.7.14733>
53. Rocchi A, He C. Emerging roles of autophagy in metabolism and metabolic disorders. 2015;10(2):154–164. doi: <https://doi.org/10.1007/s11515-015-1354-2>
54. Masini M, Bugliani M, Lupi R, et al. Autophagy in human type 2 diabetes pancreatic beta cells. *Front Biol (Beijing).* 2015;10(2):154–164. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1347-2>
55. Yang Z, Klionsky DJ. Mammalian autophagy: core molecular machinery and signaling regulation. *Curr Opin Cell Biol.* 2010;22(2):124–131. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2009.11.014>
56. Shimizu S, Yoshida T, Tsujioka M, Arakawa S. Autophagic cell death and cancer. *Int J Mol Sci.* 2014;15(2):3145–3153. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms15023145>
57. Noda NN, Inagaki F. Mechanisms of autophagy. *Annu Rev Biophys.* 2015;44:101–122. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-biophys-060414-034248>
58. Lapaquette P, Guzzo J, Bretilon L, Bringer MA. Cellular and molecular connections between autophagy and inflammation. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:398483. doi: <https://doi.org/10.1155/2015/398483>
59. Ковалева О.М., Шитова М.С., Зборовская И.Б. Аутофагия: клеточная гибель или способ выживания? // *Клиническая онкогематология.* — 2014. — Т. 7. — №2. — С. 103–113. [Kovaleva OM, Shitova MS, Zborovskaya IB. Autophagy: cell death or survival strategy? *Clinical oncohematology.* 2014;7(2):103–113. (In Russ.)]
60. Marsh BJ, Soden C, Alarcón C, et al. Regulated autophagy controls hormone content in secretory-deficient pancreatic endocrine beta-cells. *Mol Endocrinol.* 2007;21(9):2255–2269. doi: <https://doi.org/10.1210/me.2007-0077>
61. Bartolome A, Guillen C, Benito M. Autophagy plays a protective role in endoplasmic reticulum stress-mediated pancreatic  $\beta$  cell death. *Autophagy.* 2012;8(12):1757–1768. doi: <https://doi.org/10.4161/auto.21994>
62. Ebato C, Uchida T, Arakawa M, et al. Autophagy is important in islet homeostasis and compensatory increase of beta cell mass in response to high-fat diet. *Cell Metab.* 2008;8(4):325–332. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2008.08.009>
63. Rivera JF, Costes S, Gurlo T, et al. Autophagy defends pancreatic  $\beta$  cells from human islet amyloid polypeptide-induced toxicity. *J Clin Invest.* 2014;124(8):3489–3500. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI71981>
64. Martinon F, Tschopp J. NLRs join TLRs as innate sensors of pathogens. *Trends Immunol.* 2005;26(8):447–454. doi: <https://doi.org/10.1016/j.it.2005.06.004>
65. Meylan E, Tschopp J, Karin M. Intracellular pattern recognition receptors in the host response. *Nature.* 2006;442(7098):39–44. doi: <https://doi.org/10.1038/nature04946>
66. Vilaysane A, Muruve DA. The innate immune response to DNA. *Semin Immunol.* 2009;21(4):208–214. doi: <https://doi.org/10.1016/j.smim.2009.05.006>
67. Guo H, Callaway JB, Ting JP. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics. *Nat Med.* 2015;21(7):677–687. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.3893>
68. Barber GN. Innate immune DNA sensing pathways: STING, AIMII and the regulation of interferon production and inflammatory responses. *Curr Opin Immunol.* 2011;23(1):10–20. doi: <https://doi.org/10.1016/j.coi.2010.12.015>
69. Abderrazak A, Syrovets T, Couchie D, et al. NLRP3 inflammasome: from a danger signal sensor to a regulatory node of oxidative stress and inflammatory diseases. *Redox Biol.* 2015;4:296–307. doi: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.01.008>
70. Lee HM, Kim JJ, Kim HJ, et al. Upregulated NLRP3 inflammasome activation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2013;62(1):194–204. doi: <https://doi.org/10.2337/db12-0420>
71. Legrand-Poels S, Esser N, L'homme L, et al. Free fatty acids as modulators of the NLRP3 inflammasome in obesity/type 2 diabetes. *Biochem Pharmacol.* 2014;92(1):131–141. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2014.08.013>
72. Orłowski GM, Colbert JD, Sharma S, et al. Multiple cathepsins promote pro-IL-1 $\beta$  synthesis and NLRP3-mediated IL-1 $\beta$  activation. *J Immunol.* 2015;195(4):1685–1697. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1500509>
73. Kong X, Lu AL, Yao XM, et al. Activation of NLRP3 inflammasome by advanced glycation end products promotes pancreatic islet damage. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:9692546. doi: <https://doi.org/10.1155/2017/9692546>
74. Shao BZ, Xu ZQ, Han BZ, et al. NLRP3 inflammasome and its inhibitors: a review. *Front Pharmacol.* 2015;6:262. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00262>



**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]**

\***Калмыкова Зилия Асхатовна**, аспирант [**Zilya. A. Kalmykova**, MD, PhD student]; адрес: Россия, 117036 Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russian Federation];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2612-5253>; eLibrary SPIN: 1264-0320; e-mail: [zilya.kalmykova@gmail.com](mailto:zilya.kalmykova@gmail.com)

**Конonenко Ирина Владимировна**, к.м.н., в.н.с. [Irina V. Kononenko, MD, PhD, leading research associate];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4929-1526>; eLibrary SPIN 6528-7986; e-mail: [shakhtarina@bk.ru](mailto:shakhtarina@bk.ru)

**Смирнова Ольга Михайловна**, д.м.н., профессор, гл.н.с. [Olga M. Smirnova, MD, PhD, Professor, chief research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3885-8988>. eLibrary SPIN: 9742-8875 e-mail: [dr\\_smr@mail.ru](mailto:dr_smr@mail.ru)

**Шестакова Марина Владимировна**, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3893-9972>; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: [nephro@endocrincentr.ru](mailto:nephro@endocrincentr.ru)

**ЦИТИРОВАТЬ:**

Калмыкова З.А., Кононенко И.В., Смирнова О.М., Шестакова М.В. Сигнальные пути гибели  $\beta$ -клеток при сахарном диабете 2 типа: роль врожденного иммунитета // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №2. — С. 174-184. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10242>

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Kalmykova ZA, Kononenko IV, Smirnova OM, Shestakova MV. Signaling pathways of  $\beta$ -cell death in type 2 diabetes mellitus: the role of innate immunity. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(2):174-184. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10242>

## МОЛЕКУЛЯРНО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ РАЗНЫМИ ТИПАМИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

© Т.Г. Траль\*, Г.Х. Толибова, Е.В. Мусина, М.И. Ярмолинская

Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург

Патогенез хронической плацентарной недостаточности во многом определяется типом сахарного диабета и степенью его компенсации. Нарушение трофической функции плаценты ведет к изменению ее гормональной активности, формированию дыхательных расстройств и развитию оксидативного стресса. Гистологическое строение плацент при сахарном диабете 1 типа (СД1) представлено уменьшенными в размерах ворсинами хориона всех уровней. В створых и промежуточных ворсинах выявляются стромальный отек, повышенное количество мезенхимальных стромальных клеток, в терминальных ворсинах – гипертрофия синцитиокапиллярных мембран. При сахарном диабете 2 типа (СД2) гистологическое строение плаценты может быть представлено как преждевременным созреванием, так и патологической незрелостью виллезного дерева с очаговым фиброзированием стромы ворсин, гипертрофикацией ворсин, обилием синцитиальных узелков и инфарктами в субхориальном пространстве. Особенностью строения плаценты при гестационном сахарном диабете (ГСД) является преимущественно промежуточный незрелый тип развития с патологией ангиогенеза. Нарушение процессов ангиогенеза и эндотелиальная дисфункция в ворсинах хориона на фоне гипергликемии изменяют проницаемость клеточных мембран, переводя клетки на анаэробное дыхание. Метаболический дисбаланс в плаценте служит причиной развития диабетической микроангиопатии в фетоплацентарном комплексе, антенатальной гипоксии и негативных перинатальных исходов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сахарный диабет 1 типа; сахарный диабет 2 типа; гестационный сахарный диабет; хроническая плацентарная недостаточность

## MOLECULAR AND MORPHOLOGICAL PECULIARITIES OF CHRONIC PLACENTAL INSUFFICIENCY FORMATION CAUSED BY DIFFERENT TYPES OF DIABETES MELLITUS

©Tatyana G. Tral\*, Gulrukhsor Kh. Tolibova, Ekaterina V. Musina, Maria I. Yarmolinskaya

The Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, Russia

Pathogenesis of the chronic placental insufficiency is largely determined by the type of diabetes mellitus and the degree of its compensation. Trophic function failure of placenta changes its hormonal activity, formation of respiratory disorders and development of oxidative stress. The histological structure of placentas among patients with type 1 diabetes mellitus (T1D) is represented by reduced chorionic villi dimensions of all levels. Stromal edema and increased number of mesenchymal stromal cells are found in the stem and intermediate villi, and hypervascularisation and thickening of syncytiocapillary membranes are detected in terminal villi. In type 2 diabetes mellitus (T2D), the histological structure of the placenta may be represented as a premature maturation and abnormal immaturity of the villous tree with focal fibrosis of villi stroma, hypervascularisation of villi, abundance of syncytial nodules and infarction in the subchorial space. The peculiarity of the placenta structure in gestational diabetes mellitus is predominantly an intermediate immature type of development with angiogenesis abnormality. Angiogenesis processes failure and endothelial dysfunction in chorionic villi associated with hyperglycaemia change the permeability of cell membranes, transferring cells to anaerobic respiration. Metabolic imbalance in the placenta causes the development of diabetic micro-angiopathy in the fetal-placental complex, antenatal hypoxia and negative perinatal outcomes.

**KEYWORDS:** diabetes mellitus type 1; diabetes mellitus type 2; gestational diabetes mellitus; chronic placental insufficiency

### ПРЕДИКТОРЫ, ФОРМИРОВАНИЕ И ИСХОДЫ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Беременность у женщин с нарушениями углеводного обмена относится к группе высокого риска ранних репродуктивных потерь, акушерских осложнений, перинатальной заболеваемости, несмотря на бесспорный прогресс в изучении патогенеза, своевременной коррекции и профилактики осложнений у данной когорты больных.

Наступление и течение беременности у женщин с сахарным диабетом (СД) сопровождается рядом особенностей и зависит от тяжести течения основного заболевания, степени компенсации углеводного обмена, выраженности сосудистых изменений [1].

Матрицей всех процессов, протекающих в системе «мать-плацента-плод», является плацента. Плацента (от лат. *placenta*; от греч. *plakus* – лепешка) представляет собой провизорный орган плода, обеспечивающий его



жизнедеятельность во внутриутробном периоде путем поддержания гомеостаза и регуляции маточно-плодовых взаимоотношений [2–5].

Патологическое течение беременности, обусловленное соматической и гинекологической патологией у матери, оказывает негативное влияние на функциональную активность плаценты и внутриутробное развитие плода [6]. Сочетание неполноценной гестационной перестройки спиральных артерий, дисхронии ворсинчатого хориона, а также тромбоза и формирования неполноценного межворсинчатого пространства отражает раннюю недостаточность эмбриохориальной системы и является предиктором развития плацентарной недостаточности, выявляемой во II и III триместрах беременности. Осложнения течения беременности, обусловленные патологическими состояниями, приводят к срыву адаптационных механизмов на тканевом, клеточном и субклеточном уровнях с последующим формированием хронической плацентарной недостаточности (ХПН). Плацентарная недостаточность – это синдром, состоящий из комплекса нарушений трофической, эндокринной и метаболической функций плаценты, ведущих к неспособности ее поддерживать адекватный и достаточный обмен между организмом матери и плода [7].

Формирование первичной плацентарной недостаточности происходит в период плацентации с последующим нарушением ангиогенеза и структурной дифференцировки ворсин хориона, одним из исходов структурно-сосудистой патологии может служить прекращение развития беременности в сроке до 14–16 недель [8]. Вторичная плацентарная недостаточность формируется после 20–22 недель беременности, наиболее часто под влиянием неблагоприятных факторов внешней среды, на фоне полноценно сформированного фетоплацентарного комплекса. Исходами вторичной плацентарной недостаточности чаще всего являются: формирование синдрома задержки развития плода, преждевременные роды, антенатальная гибель плода [9, 10].

В патогенезе ХПН и хронической внутриутробной гипоксии плода лежит нарушение трофической функции плаценты с последующими патологическими изменениями гормональной активности плаценты, а также формированием эндотелиальной дисфункции с неадекватным балансом кислорода, углекислого газа и развитием оксидативного стресса. Относительная недостаточность на молекулярном уровне характеризуется увеличением числа митохондрий, рибосом и повышением активности щелочной фосфатазы, участвующей в транспорте веществ через клеточные мембраны ворсин хориона с дисбалансом функции синцитиотрофобласта, утолщением и разволокнением базальной мембраны ворсин. Энергетический дисбаланс в синцитии ведет к снижению синтеза белка и нарушению продукции гормонов, происходит переход клеток на анаэробное дыхание с повышением уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (при снижении содержания гликогена) [11, 12].

Беременность на фоне компенсированной ХПН, как правило, заканчивается срочными родами жизнеспособным плодом с сохраненными весо-ростовыми показателями. Однако при неблагоприятной акушерской ситуации возможно возникновение гипоксии плода во время беременности и в период родов. Субкомпенсирован-

ная, а особенно декомпенсированная формы являются наиболее тяжелыми проявлениями ХПН и сопровождаются циркуляторными и дистрофическими изменениями плаценты, имеющими тенденцию к прогрессированию с формированием синдрома задержки развития плода (симметричная, асимметричная форма) и хронической внутриутробной гипоксии. Беременность в такой ситуации протекает с симптомами прерывания и часто заканчивается преждевременными родами, антенатальной или интранатальной гибелью плода [13].

**Метаболизм глюкозы в фетоплацентарной системе.** Одним из значимых этиологических факторов развития ХПН является СД, сопровождающийся сосудистой патологией и эндотелиальной дисфункцией. Общеизвестно, что СД развивается вследствие абсолютной или относительной (нарушение взаимодействия с клетками-мишенями) недостаточности гормона инсулина с последующей гипергликемией. Заболевание характеризуется хроническим течением и нарушением всех видов обмена веществ: углеводного, жирового, белкового, минерального и водно-солевого [1, 14].

Продукты углеводного обмена во время беременности активно транспортируются через плаценту и частично – через околоплодные воды. Уровень синтеза гликогена в печени плода находится на низком уровне до 16–18 недель беременности, и функцию гликогенеза в этот период берет на себя плацента. Активность углеводного обмена в плаценте определяется количеством ферментов, участвующих в расщеплении углеводов (диастаза, инвертаза, лактаза, карбоксилаза, кокарбоксилаза, глюкозо-6-фосфатаза, гиалуронидаза и другие), биологическая активность которых увеличивается по мере прогрессирования беременности и роста потребностей плода. Углеводы являются основным источником энергии, получаемой путем цикла Кребса, гликолиза и пентозофосфатного шунта [15]. Необходимо отметить, что не только вариабельность уровня глюкозы в крови, но и гипогликемия являются предикторами оксидативного стресса с формированием последующей патологии в микроциркуляторном русле матери и плаценте [16].

Глюкоза является основной формой транспорта углекислого газа ( $\text{CO}_2$ ) и при физиологическом течении беременности без труда проникает через плаценту, обеспечивая гомеостаз плода. Около половины количества поступающей в фетоплацентарную систему глюкозы расходуется на энергетический баланс плаценты [17].

Изменение уровня гликемии в пуповинной крови приводит к дисбалансу показателей кислотно-основного состояния. Снижение уровня глюкозы в крови плода ниже 3,3 ммоль/л ведет к повышению количества кислых продуктов обмена, а гликемия свыше 6,9 ммоль/л сопровождается патологическим ацидозом и повышением напряжения  $\text{CO}_2$  в крови, что приводит к внутриутробной гипоксии плода и снижению уровня доставки глюкозы к плоду [6, 18].

#### **МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ**

Патологические изменения в плаценте складываются из комплекса сосудистых, метаболических и иммунных нарушений со стороны матери и плода [19]. Тяжесть пато-

логических изменений в фетоплацентарном комплексе обусловлена длительностью заболевания, а также состоянием компенсаторно-приспособительных механизмов и сопутствующих осложнений беременности. В патогенезе ХПН и гипоксии плода основная роль принадлежит микроангиопатии ворсин хориона и магистральных сосудов плаценты. Кроме того, на фоне повторяющихся эпизодов гипергликемии происходит задержка созревания легких плода с развитием синдрома респираторного дистресса новорожденных после рождения, развивается ангиопатия сосудистого русла сетчатки глаза и сердца. Процессы васкулогенеза и неоангиогенеза в плаценте неразрывно связаны с уровнем гликемии и инсулина в циркулирующей крови. Гипергликемия у плода вызывает гиперинсулинемию, которая, в свою очередь, увеличивает потребность органов и тканей в кислороде, что в условиях гиперангиогенеза служит одной из причин развития гипоксии [19–23].

Макроскопические характеристики плаценты при СД во многом зависят от длительности заболевания и наличия сосудистых осложнений у женщины. Гиперплазия плаценты наиболее часто диагностируют при длительности СД не более 10 лет и отсутствии сосудистых осложнений, тогда как при длительном течении диабета (около 20 лет) с наличием ангиопатии отмечаются гипопластические изменения плаценты. Выделяют две формы развития фетоплацентарного комплекса в условиях СД: гиперпластическую и гипопластическую. Гиперпластическая форма является прогностически более благоприятной формой для перинатальных исходов и характеризуется беспрепятственным усвоением глюкозы фетоплацентарным комплексом с формированием гиперплазии плаценты и макросомии у плода [24, 25]. Гипопластическая форма развития свидетельствует о снижении чувствительности клеток к биологическому действию инсулина (инсулинорезистентности) и нарушению усвоения тканями глюкозы крови с последующими выраженными нарушениями трофической функции в фетоплацентарной системе, что наиболее часто приводит к негативным исходам беременности [26].

Структурная организация плаценты при СД в подавляющем большинстве случаев характеризуется преждевременным или замедленным созреванием виллезного дерева, сосудистыми нарушениями и увеличением массы плаценты. При отсутствии у матери сосудистых осложнений ХПН может не развиваться, а плоды могут рождаться здоровыми. Развитие ХПН при СД во многом зависит и от состояния сосудистой системы миометрия. У женщин с СД 1 типа (СД1) и СД 2 типа (СД2) выявляется ангиопатия капилляров матки с сужением просвета за счет утолщения базальной мембраны капилляров, пролиферации эндотелия и периваскулярного склероза. Столь значимые патологические изменения в капиллярном русле не могут обеспечить полноценный контакт между материнской и плодовой кровью с целью обменных процессов [14]. При СД эмбриохориальный комплекс существует в условиях нарушенной микроциркуляции, клеточного метаболизма и, как результат, хронической гипоксии [27].

**Особенности плацент при СД1.** Течение беременности при СД1 имеет свои особенности, и уже с ранних сроков отмечается снижение уровня гликемии, вплоть до эпизодов гипогликемии, в связи с растущим фетопла-

центарным комплексом [28]. Во II и III триместре беременности может отмечаться повышенная потребность в инсулине, что обусловлено возрастающей активностью контринсулярных гормонов плаценты. К концу беременности возможно возникновение противоположной ситуации, а именно снижение потребности организма матери в инсулине, что связано с истончением физиологического плацентарного барьера и повышенной пропускной способностью плаценты для различного рода биологически активных молекул. Подобная ситуация крайне негативна для плода и может привести к развитию у него антенатальной гипоксии [21].

Микроскопическое строение плаценты во многом зависит от степени компенсации основного заболевания и сопровождается патологической незрелостью ворсинчатого дерева плаценты в 25–28% случаев [14]. При микроскопическом исследовании плаценты отмечается уменьшение размеров ворсин хориона всех уровней, сужение межворсинчатого пространства с относительным его малоокровием, очагами избыточного отложения фибриноида и формированием конгломератов ворсин. В стволовых ворсинах и ворсинах промежуточного типа выявляются повышенное количество мезенхимальных стромальных клеток и отек стромы с очагами отложения фибриноида, также отмечается большое количество синцитиальных узелков. В артериальном русле стволовых и якорных ворсин выявляется пролиферация эндотелия, местами с частичной или полной облитерацией просвета и формированием сосудистых анастомозов [29]. Капиллярное русло промежуточных и терминальных ворсин характеризуется нарушением дифференцировки с явлениями гиперваскуляризации, стазом эритроцитов и утолщением синцитиокапиллярных мембран терминальных ворсин. В базальной пластинке выявляются крупноочаговые скопления фибриноида и мононуклеарная инфильтрация [15, 21, 30].

**Особенности плацент при СД2.** Кроме патологии непосредственно углеводного обмена, у женщин с СД2 в большинстве случаев выявляются нарушения и липидного обмена, обусловленные низкой чувствительностью висцеральной жировой ткани к антилиполитическому действию инсулина. Следствием этого является избыточный липолиз, который в сочетании с гиперинсулинемией способствует поступлению значительного количества свободных жирных кислот в кровотоки и повышению синтеза триглицеридов и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) печенью за счет избыточной активации печеночной липопротеинлипазы и ускоренного катаболизма холестерина (ХС) и липопротеидов очень высокой плотности (ЛПОВП). Количественные и качественные изменения липидного обмена при СД2 формируют липидную триаду (гипертриглицеридемия, низкий уровень ХС и ЛПВП, повышение фракции мелких плотных частиц ЛПНП). Снижение уровня ХС и ЛПВП при СД2 дополнительно стимулируется активностью печеночной липопротеинлипазы, что в совокупности с атерогенными компонентами липидной триады способствует микроангиопатии, сопровождающейся формированием, прежде всего, диабетической нефропатии и сердечно-сосудистых нарушений (в том числе артериальной гипертензии). Течение беременности при комплексных обменных нарушениях может сопровождаться акушерскими



осложнениями (гестоз, эклампсия) вплоть до угрозы для жизни матери и плода [31, 32].

Развитие беременности на фоне СД2 в I триместре беременности характеризуется диаметрально противоположным течением по сравнению с СД1, и явления гипогликемии для него нехарактерны. Беременность раннего срока при СД2 может завершиться ранним самопроизвольным выкидышем в связи с уже имеющейся ангиопатией сосудов матки. Патологические изменения сосудов матки и плаценты, а также явления ангиоспазма могут послужить причиной преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты во время беременности и в родах. Во второй половине беременности потребность в инсулине возрастает, и течение беременности приближается к таковому при СД1 [19]. Гистологическое строение плаценты характеризуется в 30% случаев как преждевременным созреванием, так и патологической незрелостью ворсин плаценты. При преждевременном созревании в ворсинах хориона отмечается фиброзирование соединительнотканной стромы, хориальный эпителий в большей степени однослойный и представлен в основном синцитиотрофобластом. При компенсированном течении диабета около 40% плацент имеют строение, соответствующее сроку гестации без признаков ХПН. Со стороны ворсин хориона отмечаются отек и очаговый фиброз стромы ворсин, наличие синцитиальных узелков, в субхориальном пространстве выявляются инфаркты. Со стороны сосудистого русла ворсин отмечаются гиперваскуляризация, отек интимы сосудов и утолщение базальной мембраны сосудов, выявляется повышенное количество синцитиокапиллярных мембран в зрелых ворсинах по сравнению с незрелыми ворсинами хориона. В пуповине могут быть периваскулярные кровоизлияния, также не исключена аномалия развития пуповины в виде агенезии одной из артерий [14].

**Особенности плацент при гестационном сахарном диабете (ГСД).** ГСД характеризуется гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующей критериям «манифестного» СД, частота которого составляет 2–14% от общего числа беременностей во всем мире. Несмотря на то, что после родов, как правило, толерантность к глюкозе нормализуется, в последующие годы (через 6–10 лет) у 25–35% женщин с диабетом в анамнезе развивается клинический диабет [6, 21].

Существует мнение, что развитие ГСД связано с активностью контринсулярных плацентарных гормонов (плацентарный лактоген, плацентарные эстрогены и прогестерон), а также с повышением секреции кортизола на фоне скрытой неполноценности инсулярного аппарата поджелудочной железы.

Беременность у женщин с ГСД с ранних сроков характеризуется формированием значительных структурных дисфункций плаценты и может осложниться развитием эмбриопатий, угрозой прерывания или самопроизвольным выкидышем [24, 33, 34].

Метаболические нарушения в плаценте при ГСД проявляются после второй половины беременности и на поздних сроках в связи с увеличением функциональной активности плаценты, и часто отмечается повышенный риск перинатальной смертности и развития

диабетической фетопатии [35, 36]. Причиной этих рисков является окислительный стресс в плаценте, сопровождающийся активацией апоптоза, явлениями эндотелиальной дисфункции сосудов, влекущей за собой циркуляторные нарушения и, как следствие, гипоксию [34, 37].

При ГСД выявляют два вида патологического ангиогенеза: разветвленный ангиогенез с образованием многопетельных капилляров и неветвящийся ангиогенез с удлинением капиллярного русла [14]. Аномалия рецепторов инсулина в эндотелии фетоплацентарного комплекса приводит к снижению биодоступности оксида азота (NO), который блокирует процессы вазодилатации и активирует протеинкиназу, уменьшая фетоплацентарную сосудистую реактивность *in vitro* и нарушая трансплацентарный транспорт нутриентов с развитием макросомии у плода [38].

Ангиопатия в сосудах плаценты при ГСД приводит к резистентности тканей к инсулину, наряду с липолитической активностью плацентарного лактогена, и повышению концентрации в крови плода свободных жирных кислот [36–41].

Масса плацент детей, рожденных от матерей с ГСД, больше по сравнению с плацентами при неосложненной беременности. Морфологические изменения плаценты при ГСД характеризуются незрелостью ворсинчатого дерева с неравномерно выраженным отеком стромы ворсин и персистенцией ворсин промежуточного незрелого типа [39, 40, 42, 43]. В ворсинах выявляются значительная гиперплазия и дегенеративные изменения цитотрофобласта, утолщение базальной мембраны синцитиотрофобласта и гиперваскуляризация ворсин всех уровней. В ствольных и промежуточных ворсинах отмечаются очаги фибриноидного некроза. В межворсинчатом пространстве при этом образуются фибриновые тромбы. Особенностью сосудистого русла является ремоделирование преимущественно микроциркуляторного русла ворсин с появлением избыточных разветвлений микро-сосудов и пролиферации эндотелиальных клеток [34, 43].

По мнению ряда авторов, перенесенная диабетическая фетопатия при ГСД в последующем может служить причиной ухудшения соматического здоровья во взрослом состоянии и способствовать развитию СД2 [45].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, патологические изменения в плацентах при разных типах СД связаны, прежде всего, с аномалиями сосудистого русла, изменениями в процессах ангиогенеза, формированием эндотелиальной дисфункции. Наличие гипергликемии у женщин с СД служит пусковым механизмом тромбофилических изменений гиперагрегационной и гиперадгезивной способности тромбоцитов, провоцируя воспалительные изменения в эндотелии сосудов. Кроме того, у женщин с СД в крови повышены уровни фибриногена и фактора Виллебранда, при этом активность системы «антитромбин III – гепарин» снижена, что усугубляет прокоагулянтные состояния [46].

Сроки формирования ХПН и тяжесть структурно-функциональных перестроек в плаценте имеют прямую зависимость от длительности течения СД и наличия исходной диабетической ангиопатии в органах малого таза, больше характерных для пациенток с СД1, тогда как при СД2 фактором риска развития ХПН в значительной

мере является не только глюкозотоксичность, но и липотоксичность с дополнительным патологическим компонентом в виде артериальной гипертензии [47]. Осложнения течения беременности на фоне прегестационного СД связаны с отсутствием или недостаточной предгравидарной подготовкой на этапе планирования беременности, неадекватным контролем углеводного обмена на всех этапах беременности и до нее, недостаточной информированностью пациенток о возможных осложнениях для матери и плода, что влечет за собой слабую мотивацию женщины к контролю углеводного обмена. Адекватная компенсация метаболического обмена на этапе планирования беременности служит залогом снижения эмбриотоксичности на ранних сроках и сохранения оптимальных морфофункциональных характеристик системы мать-плацента-плод [48]. Степень повреждения фетоплацентарного комплекса при ГСД и перинатальных осложнений (макросомия, диабетическая фетопатия, диабетическая кардиомиопатия, нарастающее многоводие) зависит от гестационного срока манифестации заболевания и своевременности назначенной терапии, в том числе своевременного перевода пациентки на инсулинотерапию с адекватными

дозами препарата [49]. Своевременная и оптимальная коррекция метаболических нарушений при разных типах СД, снижение степени вариабельности глюкозы, а также адекватные подходы и доступная информированность пациенток на этапе прегравидарной подготовки при СД1 и СД2 позволит снизить риск формирования структурно-функциональных изменений в системе мать-плацента-плод и улучшить перинатальные исходы.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Поисково-аналитическая работа и подготовку статьи проведены на личные средства авторского коллектива.

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

**Участие авторов.** Траль Т.Г. – написание текста о морфологических исследованиях; Толибова Г.Х. – сбор и обработка материалов, редактирование текста; Мусина Е.В. – написание текста о проблематике обзора; Ярмолинская М.И. – редактирование текста и корректировка изложенных данных. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Santa LM, Teshima LY, Forero JV, Giraldo AO. AngiomiRs: potential biomarkers of pregnancy's vascular pathologies. *J Pregnancy*. 2015;2015:320386. doi: <https://doi.org/10.1155/2015/320386>
- Формирование и патология плаценты / Под ред. В.И. Краснопольского. — М.: Медицина, 2007. — 112 с. [Formirovanie i patologiya platsenty. Ed by V.I. Krasnopol'skiy. Moscow: Meditsina; 2008. 112 p. (In Russ.)]
- Gauster M, Desoye G, Tötsch M, Hiden U. The placenta and gestational diabetes mellitus. *Curr Diab Rep*. 2012;12(1):16–23. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-011-0244-5>
- John R, Hemberger M. A placenta for life. *Reprod Biomed Online*. 2012;25(1):5–11.
- Cvitic S, Longtine MS, Hackl H, et al. The Human placental sexome differs between trophoblast epithelium and villous vessel endothelium. *PLoS One*. 2013;8(10):e79233. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079233>
- Leiva A, Pardo F, Ramírez MA, et al. Fetoplacental vascular endothelial dysfunction as an early phenomenon in the programming of human adult diseases in subjects born from gestational diabetes mellitus or obesity in pregnancy. *Exp Diabetes Res*. 2011;2011:349286. doi: <https://doi.org/10.1155/2011/349286>
- Baschat AA. Venous Doppler evaluation of the growth-restricted fetus. *Clin Perinatol*. 2011;38(1):103–112. vi. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clp.2010.12.001>
- Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В., Белоцерковцева Л.Д. Синдром задержки роста плода: патогенез, диагностика, лечение, акушерская [Электронный ресурс]. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 120 с. [Strizhakov AN, Ignatko IV, Timokhina EV, Belotserkovtseva LD. Sindrom zaderzhki rosta ploda: patogenez, diagnostika, lecheniye, akusherskaya. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 120 p. (In Russ.)]. Доступно по: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970431566.html>. Ссылка активна на 17.01.2020.
- Макаров О.В., Козлов П.В., Насырова Д.В. Синдром задержки развития плода: современные подходы к фармакотерапии // *Российский вестник акушера-гинеколога*. — 2003. — Т. 3. — №6. — С. 18–22. [Makarov OV, Kozlov PV, Nasyrova DV. Sindrom zaderzhki razvitiya ploda: sovremennyye podkhody k farmakoterapii. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2003;3(6):18–22. (In Russ.)]
- Евсюкова И.И., Арутюнян А.В., Додхоев Д.С., Ковальчук-Ковалевская О.В. Механизмы задержки внутриутробного развития ЦНС ребенка при хронической плацентарной недостаточности // *Журнал акушерства и женских болезней*. — 2010. — Т. 59. — №4. — С. 39–44. [Evsyukova II, Arutyunyan AV, Dodkhoev DS, Koval'chuk-Kovalevskaya OV. Mekhanizmy
- zaderzhki vnutritrobnogo razvitiya TsNS rebenka pri khronicheskoi platsentarnoi nedostatochnosti. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2010;59(4):39–44. (In Russ.)]
- Herrera EA, Krause B, Ebensperger G, et al. The placental pursuit for an adequate oxidant balance between the mother and the fetus. *Front Pharmacol*. 2014;5:149. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2014.00149>
- Lichtenberg D, Pinchuk I. Oxidative stress, the term and the concept. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015;461(3):441–444. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.04.062>
- Кузьмин В.Н. Фетоплацентарная недостаточность: проблема современного акушерства // *Лечащий врач*. — 2011. — №3. — С. 50–54. [Kuz'min VN. Fetoplatsentarnaya nedostatochnost': problema sovremennogo akusherstva. *Lechashchii vrach*. 2011;(3):50–54. (In Russ.)]
- Huynh J, Dawson D, Roberts D, Bentley-Lewis R. A systematic review of placental pathology in maternal diabetes mellitus. *Placenta*. 2015;36(2):101–114. doi: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2014.11.021>
- Leach L, Taylor A, Sciota F. Vascular dysfunction in the diabetic placenta: causes and consequences. *J Anat*. 2009;215(1):69–76. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2009.01098.x>
- Тиселько А.В. Факторы риска развития патологической вариабельности глюкозы у беременных с сахарным диабетом 1-го типа // *Журнал акушерства и женских болезней*. — 2019. — Т. 68. — №3. — С. 41–50. [Tiselko AV. Risk factors of pathological glycemic variability in pregnant women with type 1 diabetes mellitus. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2019;68(3):41–50. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17816/JOWD68341-50>
- Некрасова К.Р., Ван А.В., Галкина А.С., и др. Гестационный сахарный диабет — болезнь популяции. Медикаментозная терапия угрозы прерывания беременности и медикаментозная терапия (обзор литературы) // *Акушерство, гинекология, репродукция*. — 2013. — Т. 7. — №1. — С. 31–35. [Nekrasova KR, Van AV, Galkina AS, et al. Gestational diabetes mellitus at a population level. medicinal therapy of threatening miscarriage and carbohydrate metabolism (literature survey). *Akusherstvo, ginekologiya, reproduktivnaya*. 2013;7(1):31–35. (In Russ.)]
- Михалев Е.В., Шанина О.М., Саприна Т.В. Гормональные, электролитные нарушения и особенности гемостаза у доношенных новорожденных детей от матерей с гестационным сахарным диабетом // *Сахарный диабет*. — 2015. — Т. 18. — №1. — С. 78–86. [Mikhalev EV, Shanina OM, Saprina TV. Hemostasis regulation and metabolic (hormonal, electrolyte) disturbances in term newborns from women with gestational diabetes. *Diabetes mellitus*. 2015;18(1):78–86. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM2015178-86>

19. Starikov R, Inman K, Chen K, et al. Comparison of placental findings in type 1 and type 2 diabetic pregnancies. *Placenta*. 2014;35(12):1001–1006. doi: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2014.10.008>
20. Foidart IM, Seak-San S, Emonts P, et al. [Vascular placental pathology in high-risk groups: definition and synopsis. (In French)]. *Ann Med Interne*. 2003;154(5-6):332–339.
21. Cvitic S, Desoye G, Hiden U. Glucose, insulin, and oxygen interplay in placental hypervascularisation in diabetes mellitus. *Biomed Res Int*. 2014;2014:145846. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/145846>
22. Nelson SM, Freeman DJ, Sattar N, et al. Erythrocytosis in offspring of mothers with Type 1 diabetes — are factors other than insulin critical determinants? *Diabet Med*. 2009;26(9):887–892. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2009.02797.x>
23. Brocato J, Chervona Y, Costa M. Molecular responses to hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  and beyond. *Mol Pharmacol*. 2014;85(5):651–657. doi: <https://doi.org/10.1124/mol.113.089623>
24. Gabbay-Benziv R, Baschat AA. Gestational diabetes as one of the «great obstetrical syndromes» — the maternal, placental, and fetal dialog. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015;29(2):150–155. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.04.025>
25. Barta E, Drugan A. A clinical study which relates to a theoretical simulation of the glucose transport in the human placenta under various diabetic conditions. *J Perinat Med*. 2016;44(4):405–410. doi: <https://doi.org/10.1515/jpm-2015-0091>
26. Pietryga M, Biczysko W, Wender-Ozegowska E, et al. [Ultrastructural examination of the placenta in pregnancy complicated by diabetes mellitus. (In Polish)]. *Gyn Pol*. 2004;75(2):111–118.
27. Lichtenberg D, Pinchuk I. Oxidative stress, the term and the concept. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015 Jun 5;461(3):441–4. doi: [10.1016/j.bbrc.2015.04.062](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.04.062).
28. Потин В.В., Боровик Н.В., Тиселько А.В. Инсулинотерапия больных сахарным диабетом 1 типа во время беременности // *Сахарный диабет*. — 2009. — №1. — С. 39–41. [Potin VV, Borovik NV, Tisel'ko AV. Insulin therapy during pregnancy in women with type 1 diabetes. *Diabetes mellitus*. 2009;(1):39–41. (In Russ.)]
29. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. Сборник / Под ред. Н.Н. Петрищева. — СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2003. — 181 с. [Disfunktsiya endoteliya. Prichiny, mekhanizmy, farmakologicheskaya korrektsiya. Sbornik. Ed by N.N. Petrishchev. Saint Petersburg: I.P. Pavlov first Saint Petersburg state medical University; 2003. 181 p. (In Russ.)]
30. Jirkovská M, Kučera T, Dvořáková V, et al. Impact of maternal diabetes type 1 on proliferative potential, differentiation and apoptotic activity in villous capillaries of term placenta. *Placenta*. 2016;40:1–7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2016.02.003>
31. Marcinkevage JA, Narayan KM. Gestational diabetes mellitus: taking it to heart. *Prim Care Diabetes*. 2011;5(2):81–88. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2010.10.002>
32. Guilherme A, Henriques F, Bedard AH, et al. Molecular pathways linking adipose innervation to insulin action in obesity and diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(4):207–225. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0165-y>
33. Бурумкулова Ф.Ф. Гестационный сахарный диабет (эндокринологические, акушерские и перинатальные аспекты) // *Международный эндокринологический журнал*. — 2011. — №3. — С. 78–90. [Burumkulova FF. Gestatsionnyi sakharnyi diabet (endokrinologicheskie, akusherskie i perinatal'nye aspekty). *International journal of endocrinology*. 2011;(3):78–90. (In Russ.)]
34. Jarmuzek P, Wielgos M, Bomba-Opron D. Placental pathologic changes in gestational diabetes mellitus. *Neuro Endocrinol Lett*. 2015;36(2):101–105.
35. Castori M. Diabetic embryopathy: a developmental perspective from fertilization to adulthood. *Mol Syndromol*. 2013;4(1-2):74–86. doi: <https://doi.org/10.1159/000345205>
36. Saad MI, Abdelkhalek TM, Saleh MM, et al. Maternal diabetes impairs oxidative and inflammatory response in murine placenta. *Springerplus*. 2016;5:532. doi: <https://doi.org/10.1186/s40064-016-2180-y>
37. Saad MI, Abdelkhalek TM, Saleh MM, et al. Insights into the molecular mechanisms of diabetes-induced endothelial dysfunction: focus on oxidative stress and endothelial progenitor cells. *Endocrine*. 2015;50(3):537–567. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0709-4>
38. Sobrevia L, Salsoso R, Fuenzalida B, et al. Insulin is a key modulator of fetoplacental endothelium metabolic disturbances in gestational diabetes mellitus. *Front Physiol*. 2016;7:119. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00119>
39. Desoye G, van Poppel M. The fetoplacental dialogue and diabetes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015;29(1):15–23. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.05.012>
40. Sobrevia L, Salsoso R, Sáez T, et al. Insulin therapy and fetoplacental vascular function in gestational diabetes mellitus. *Exp Physiol*. 2015;100(3):231–238. doi: <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2014.082743>
41. Westermeier F, Sáez T, Arroyo P, et al. Insulin receptor isoforms: an integrated view focused on gestational diabetes mellitus. *Diab Metab Res Rev*. 2016;32(4):350–365. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.2729>
42. Daskalakis G, Marinopoulos S, Krielesi V, et al. Placental pathology in women with gestational diabetes. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008;87(4):403–407. doi: <https://doi.org/10.1080/00016340801908783>
43. Краснополяский В.И., Петрухин В.А., Чечнева М.А., Лысенко С.Н. Антенатальная ультразвуковая диагностика диабетической фетопатии и макросомии // *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. — 2014. — №1. — С. 51–53. [Krasnopol'skii VI, Petrukhin VA, Chechneva MA, Lysenko SN. Antenatal'naya ul'trazvukovaya diagnostika diabeticheskoi fetopatii i makrosomii. *Arkhiv akusherstva i ginekologii im. V. F. Snegireva*. 2014;(1):51–53. (In Russ.)]
44. Jirkovská M, Kubínová L, Janáček J, et al. Topological properties and spatial organization of villous capillaries in normal and diabetic placentas. *J Vasc Res*. 2002;39(3):268–278. doi: <https://doi.org/10.1159/000063692>
45. Calkins K, Devaskar SU. Fetal origins of adult disease. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2011;41(6):158–176. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2011.01.001>
46. Тиселько А.В. Сравнительный анализ эффективности различных режимов инсулинотерапии сахарного диабета 1 типа во время беременности // *Журнал акушерства и женских болезней*. — 2012. — Т. 61. — №1. — С. 90–95. [Tisel'ko A.V. Comparative analysis of efficiency for diferent insulin therapy re gimes in patients with type 1 diabetes melitus durin g pre gnancy. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2012;61(1):90–95. (In Russ.)]
47. Морозова Т.Е., Андрущишина Т.Б. Артериальная гипертензия у больных сахарным диабетом – индивидуализированный выбор антигипертензивных лекарственных средств // *Российский кардиологический журнал*. — 2011. — Т. 16. — №2. — С. 72–77. [Morozova TE, Andrushhishina TB. Arterial hypertension in patients with diabetes mellitus: an individualized choice of antihypertensive medications. *Russian journal of cardiology*. 2011;16(2):72–77. (In Russ.)]
48. Никонова Л.В., Тишковский С.В., Гадомская В.И., и др. Сахарный диабет и беременность. Часть II. Течение, тактика ведения пациентов // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. — 2017. — Т. 15. — №4. — С. 368–374. [Nikonova LV, Tishkovskiy SV, Hadomskaya VI, et al. Diabetes mellitus and pregnancy. Part II. Peculiar properties, management of patients. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2017;15(4):368–374. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2017-15-4-368-374>
49. Петрухин В.А., Бурумкулова Ф.Ф. Гестационный сахарный диабет // *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. — 2014. — №1. — С. 48–51. [Petruhin VA, Burumkulova FF. Gestatsionnyy sakharnyy diabet. *Arkhiv akusherstva i ginekologii im. V. F. Snegireva*. 2014;(1):48–51. (In Russ.)]

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]**

**\*Траль Татьяна Георгиевна**, к.м.н. [Tatyana G. Tral, MD, PhD]; адрес: Россия, 199034 Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3 [address: 3, Mendeleevskaya Line, 199034 St. Petersburg, Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8948-4811>; eLibrary SPIN: 1244-9631; e-mail: [ttg.tral@yandex.ru](mailto:ttg.tral@yandex.ru)

**Толибова Гулрухсор Хайбуллоевна**, д.м.н. [Gulrukhsor Kh. Tolibova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6216-6220>; eLibrary SPIN: 7544-4825; e-mail: [gulyatolibova@yandex.ru](mailto:gulyatolibova@yandex.ru)

**Мусина Екатерина Валентиновна**, к.м.н. [Ekaterina V. Musina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7671-0637>; eLibrary SPIN: 6436-9293; e-mail: [e.musina@mail.ru](mailto:e.musina@mail.ru)

**Ярмолинская Мария Игоревна**, профессор РАН, д.м.н., профессор [Maria I. Yarmolinskaya, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>; eLibrary SPIN: 3686-3605; e-mail: [m.yarmolinskaya@gmail.com](mailto:m.yarmolinskaya@gmail.com)

**ЦИТИРОВАТЬ:**

Траль Т.Г., Толибова Г.Х., Мусина Е.В., Ярмолинская М.И. Молекулярно-морфологические особенности формирования хронической плацентарной недостаточности, обусловленной разными типами сахарного диабета (обзор) // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №2. — С. 185-191. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10228>

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Tral TG, Tolibova GKh, Musina EV, Yarmolinskaya MI. Molecular and morphological peculiarities of chronic placental insufficiency formation caused by different types of diabetes mellitus (review). *Diabetes Mellitus*. 2020;23(2):185-191. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10228>



## МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ АНДРОГЕН-ДЕПРИВАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ

© М.Н. Пешков<sup>1\*</sup>, Г.П. Пешкова<sup>2</sup>, И.В. Решетов<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства, Москва

<sup>2</sup>Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань

<sup>3</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва

Рак предстательной железы является наиболее распространенным видом рака среди мужчин, а андрогенная депривационная терапия (АДТ) – наиболее эффективное лечение этого заболевания. Краеугольным камнем лечения рака предстательной железы является ингибирование выработки тестостерона, которое прерывает вызванный тестостероном рост опухоли предстательной железы. Резкое снижение уровня тестостерона, однако, имеет несколько нежелательных эффектов на метаболический профиль и метаболизм кости, а также может привести к усталости, потере либидо, гинекомастии и анемии, провоцировать вазомоторную гиперемия и в целом влиять на качество жизни. Из-за хорошей (длительной) выживаемости пациентов с раком предстательной железы побочные эффекты, связанные с лечением, имеют большое значение, и поэтому в каждой клинической ситуации преимущества АДТ необходимо сопоставлять с побочными эффектами, связанными с лечением. В настоящей статье основное внимание уделяется описанным метаболическим осложнениям АДТ, включая ожирение, диабет, изменения липидов, метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания. Также содержатся практические рекомендации по управлению побочными эффектами и осложнениями, основанные на доступных руководствах, выпущенных профессиональными медицинскими сообществами.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** рак предстательной железы; метаболический синдром; сахарный диабет; инсулинорезистентность; индекс массы тела; ожирение; дислипидемия

## METABOLIC CHANGES IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER WITH ANDROGEN DEPRIVATION THERAPY

© Maxim N. Peshkov<sup>1\*</sup>, Galina P. Peshkova<sup>2</sup>, Igor V. Reshetov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies FMBA of Russia, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Prostate cancer is the most common type of cancer among men. Androgen deprivation therapy (ADT) is the most effective treatment for this disease. The cornerstone of prostate cancer treatment is the inhibition of testosterone production, which interrupts testosterone-induced growth of the prostate tumour. A sharp decrease in testosterone, however, has several undesirable effects on the metabolic profile and bone metabolism and can also lead to fatigue, loss of libido, gynecomastia and anaemia, provoke vasomotor hyperaemia and generally affect the quality of life. To increase the good (long-term) survival of patients with prostate cancer, studying the side effects associated with treatment is important, and therefore, in every clinical situation, the benefits of ADT must be compared with the side effects associated with the treatment. This article focuses on the described metabolic complications of ADT, including obesity, diabetes, lipid changes, metabolic syndrome and cardiovascular diseases. It also contains practical recommendations for managing the side effects and complications based on the available guidelines issued by the medical professional community.

**KEYWORDS:** prostate cancer; metabolic syndrome; diabetes mellitus; insulin resistance; body mass index; obesity; dyslipidemia

Рак предстательной железы является наиболее распространенной опухолью среди мужчин, средний возраст пациентов составляет ~68 лет. Эффективное систематическое лечение рака предстательной железы значительно улучшило ожидаемую продолжительность жизни этих пациентов, и, за исключением пациентов с метастатическим заболеванием, 5-летняя канцерспе-

цифическая выживаемость составляет сегодня 98,8% [1]. Андроген-депривационная терапия (АДТ) является фундаментальным элементом лечения нелокализованного рака предстательной железы у пациентов с высоким риском заболевания, которым не предполагается радикальное лечение [2–4]. По оценкам различных авторов, 50% мужчин с раком предстательной железы проводится

АДТ на разных этапах лечения [5]. АДТ улучшает общую выживаемость на 26% за 10 лет наблюдения у пациентов с локализованным и местно-распространенным заболеванием при сочетанном применении с лучевой терапией и использованием внешнего источника излучения [6, 7], хотя у мужчин с метастатическим поражением данная терапия способствует уменьшению боли [8–10]. У пациентов с раком предстательной железы применяют следующие методы АДТ.

#### Виды андроген-депривационной терапии

##### I. Хирургическая АДТ:

- двусторонняя орхидэктомия.

##### II. Фармакологическая АДТ:

- терапия агонистами рилизинг-гормона лютеинизирующего гормона (ГнРГ);
- терапия антагонистами ГнРГ;
- эстрогенотерапия;
- максимальная (комбинированная) андрогенная блокада;
- монотерапия антиандрогенами.

Существуют убедительные доказательства увеличения распространенности метаболических изменений (рис. 1) при проведении фармакологической АДТ у пациентов с раком предстательной железы [11].

Метаболический синдром – это совокупность метаболических факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа (СД 2). Данные изменения стали более распространенными вместе с ростом ожирения во всем мире [12]. В 1988 г. Reaven описал резистентность к стимулированному инсулином поглощению глюкозы, гиперинсулинемию, увеличение липопротеинов очень низкой плотности, триглицеридемию, снижение липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), гипертензию и в совокупности назвал их синдромом X. Reaven предположил, что основной причиной сердечно-сосудистых заболе-

ваний является резистентность к инсулину, которая впоследствии приводит к гипертензии, гиперлипидемии и СД [13, 14]. Термин «метаболический синдром» применяется при наличии трех из следующих пяти факторов: уровень глюкозы в плазме натощак  $\geq 6,1$  и  $< 7,0$  ммоль/л; уровень триглицеридов в сыворотке крови  $> 1,7$  ммоль/л; уровень ЛПВП в сыворотке крови  $< 1,0$  ммоль/л, окружность талии  $> 94$  см, артериальное давление  $\geq 140/90$  мм рт.ст. [15]. Активное медицинское вмешательство, которое предполагает терапию отдельных компонентов этого синдрома, рекомендовано пациентам с наличием данных факторов риска [3, 16].

АДТ вызывает метаболические эффекты, которые приводят к изменению структуры тела и липидного профиля, повышают риск развития инсулинорезистентности, диабета и метаболического синдрома [17–19]. В некоторых исследованиях сообщается, что АДТ связана с развитием сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [20–23]. Существует принципиальная схема отличий побочных эффектов и метаболических осложнений АДТ (рис. 2). В данной статье основное внимание уделяется негативным воздействиям АДТ, особенно метаболическим изменениям.

#### АДТ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

В 1941 г. Huggins, Hodges описали преимущества АДТ для пациентов с метастатическим раком простаты. Эта новаторская работа установила четкую связь между уровнем мужских половых гормонов в крови, раком предстательной железы и гормональной терапией как фундаментальной основой лечения [24]. Для пациентов с раком предстательной железы АДТ является методом лечения с доказанным механизмом эффективности [25].

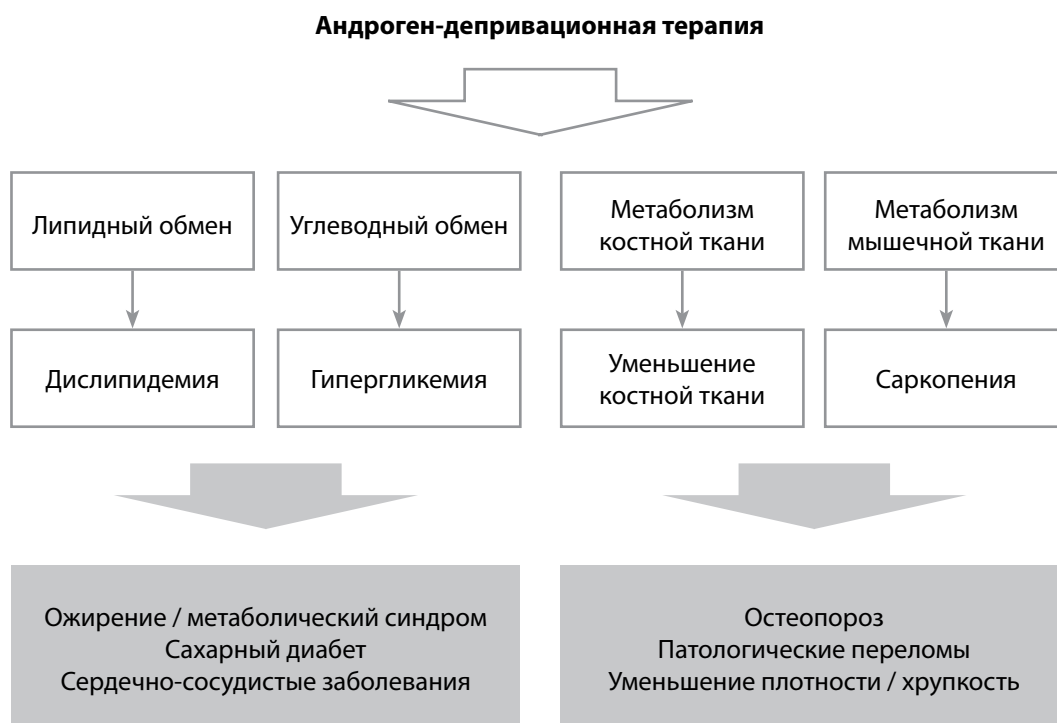


Рис. 1. Метаболические изменения при андроген-депривационной терапии.

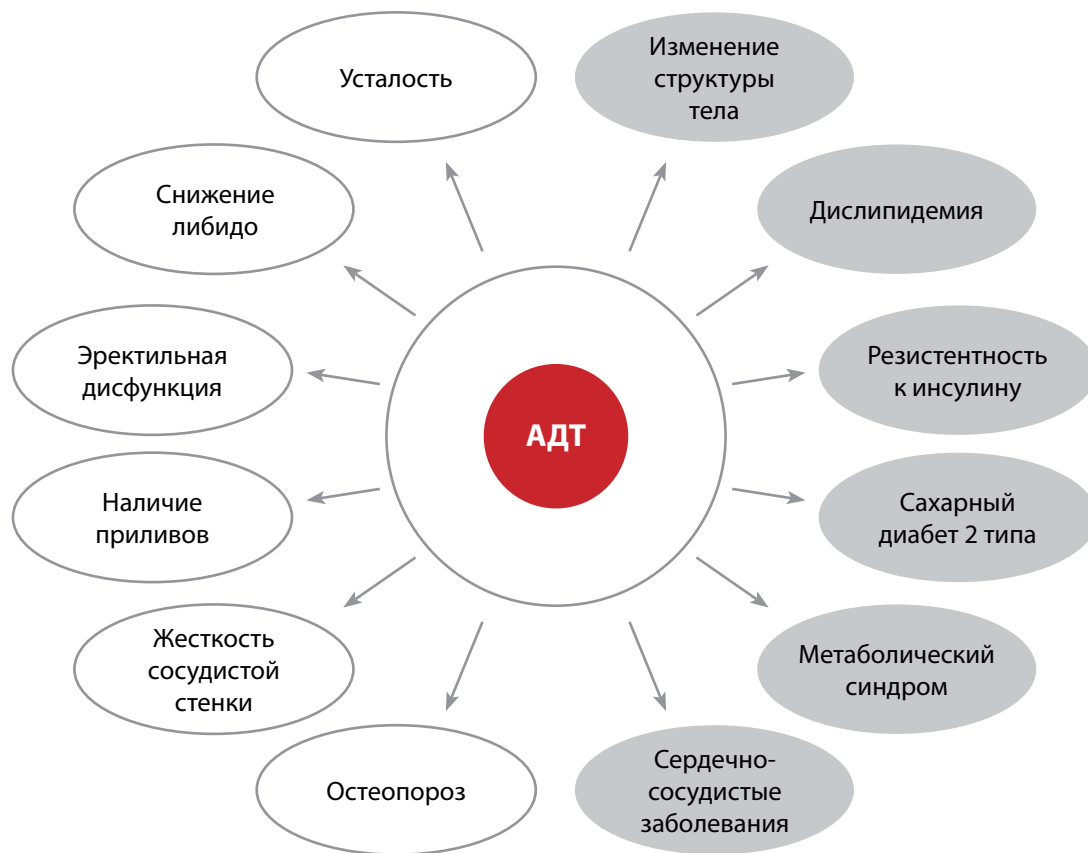


Рис. 2. Побочные эффекты и метаболические осложнения андроген-депривационной терапии.

АДТ вызывает высокую степень изменения метаболических параметров, что увеличивает риск развития метаболического синдрома. Действительно, некоторые исследования показали, что примерно у 36–55% мужчин, получающих АДТ в течение 12 месяцев и более, развивается метаболический синдром, независимо от возраста, расы и стадии рака предстательной железы [26–28].

Метаанализ, выполненный Alberti и соавт., включающий 9 обсервационных исследований [28] и одно когортное исследование [29], выявил большую распространенность метаболического синдрома – 60–75% в исследуемой популяции.

Vraga-Basaria и соавт. сообщили результаты перекрестного исследования у пациентов с раком предстательной железы, которым проводилась длительная (более 12 месяцев) АДТ; отмечено, что был повышен риск развития резистентности к инсулину и гиперликемии [30]. В данном исследовании проанализированы три группы: пациенты с раком предстательной железы (n=18), которые находились на АДТ рецидивирующего или метастатического заболевания в течение  $\geq 12$  месяцев до включения в исследование; сопоставимые по возрасту мужчины с неметастатическим раком предстательной железы (n=17) после радикальной простатэктомии и/или лучевой терапии, но без АДТ; пациенты (n=18) с нормальным уровнем простат-специфического антигена (ПСА) [30]. Мужчины в группе АДТ получали терапию в течение 1–9 лет и имели более высокие уровни глюкозы и инсулина натощак, чем

мужчины в двух других группах ( $p=0,002$  и  $p=0,002$  соответственно) [30]. Индекс массы тела (ИМТ) также был значительно выше в группе АДТ, чем в двух других группах ( $p=0,005$ ). Эти данные позволяют предположить, что у пациентов, которые получают длительную АДТ, могут развиваться побочные метаболические эффекты.

АДТ агонистами и антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) применяются для проведения терапии неметастатического или рецидивирующего рака после радикального лечения [25, 31] вместе с лучевой терапией для лечения первичной опухоли высокой степени прогрессирования. Тестостерон, основной андроген у мужчин, синтезируется в яичках и высвобождается в кровоток, где он связывается с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ) [32]. Андроген способствует росту мышечной массы и подавляет отложение жира [32]. Низкий уровень тестостерона и ГСПГ приводит к инсулинорезистентности, увеличивает количество абдоминального жира и частоту центрального ожирения [33]. Исследование пациентов без опухоли подтверждает, что низкий уровень тестостерона может независимо стимулировать инсулинорезистентность и метаболический синдром [34].

Метаболический синдром, возникающий на фоне проведения АДТ, имеет некоторые отличия от классического определения метаболического синдрома. При классическом метаболическом синдроме уровень ЛПВП снижается примерно на 5%, в то время как на фоне АДТ отмечается его увеличение [35, 36]. Метаболический синдром связан с низким уровнем адипонектина [37]

и повышенным уровнем С-реактивного белка [38], в то время как у пациентов при АДТ уровни адипонектина повышаются, а уровень С-реактивного белка остается неизменным [39, 40]. Клиническое значение этих различий еще предстоит определить.

Следует отметить, что проведение АДТ приводит к более выраженным изменениям компонентов существующего метаболического синдрома у этих пациентов. Таким образом, скрининг метаболических нарушений до старта АДТ, тщательный мониторинг и корректировка лечения в зависимости от наличия и серьезности метаболических изменений имеют важное значение.

Различные исследования сообщают, что АДТ увеличивает содержание жира и триглицеридов и снижает чувствительность к инсулину [26, 36]. Однако метаболические изменения, вызванные АДТ, имеют характеристики, отличные от характеристик классического метаболического синдрома, так как АДТ увеличивает ЛПВП и подкожный жир, а не висцеральный абдоминальный жир [35, 36]. Хотя классический метаболический синдром связан с уменьшением адипонектина [37] и увеличением С-реактивного белка [41], АДТ повышает уровень адипонектина и не меняет уровень С-реактивного белка [42, 36]. Нами проведено сравнение метаболических эффектов, наблюдаемых при классическом метаболическом синдроме и применении АДТ (табл. 1).

#### АДТ, ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Известно, что низкий уровень тестостерона у мужчин связан с резистентностью к инсулину и СД2. На самом деле существует сложная и многопараметрическая корреляция между дефицитом тестостерона и ожирением, это представляет собой фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний [43, 44]. Исследования показали, что уменьшение уровня тестостерона улучшает чувствительность к инсулину и гликемический профиль у мужчин с гипогонадизмом.

Доказательства относительно чувствительности к инсулину у пациентов, получающих АДТ, ограничены, и исследования весьма неоднородны по дизайну (разные типы АДТ, наличие или отсутствие контрольной группы, перманентный или интермиттирующий режим и т. д.). Предполагают, что АДТ снижает чувствитель-

ность к инсулину у мужчин без СД в течение 12 недель после начала лечения [45]. Точный механизм, с помощью которого АДТ повышает резистентность к инсулину, не совсем понятен. Считается, что наблюдаемое увеличение жировой массы, особенно в области живота, у этих мужчин способствует снижению чувствительности к инсулину. Более того, было высказано предположение, что некоторые провоспалительные адипокины, такие как TNF- $\alpha$ , IL-6 и резистин, повышены у пациентов с АДТ и могут играть роль в развитии резистентности к инсулину [46].

Резистентность к инсулину появляется на ранней стадии у пациентов, применяющих АДТ. Однако для развития гипергликемии натошак и манифестации с СД требуется более длительный период времени. Рандомизированные исследования по этому вопросу отсутствуют.

Данные из базы данных эпидемиологического надзора и конечных результатов (SEER), включающей 73 196 мужчин с локализованным или локо-региональным раком предстательной железы, которым проводилась терапия агонистами ЛГРГ (36%) или выполнена орхэпидэктомия (7%), сообщили о более высокой заболеваемости СД (скорректированное отношение рисков 1,42) у этих мужчин [47]. Результаты анализа 20 000 пациентов из Канады схожи [48]. Keating и соавт. в обсервационном исследовании с участием 14 597 пациентов обнаружили, что лечение агонистами ЛГРГ было связано со статистически значимым увеличением частоты возникновения СД [49].

Ретроспективное когортное исследование 12 191 пациентов с диагнозом локализованного рака предстательной железы показало, что АДТ может увеличить риск диабета на 60% [29]. Обнаружено, что при проведении АДТ ухудшается гликемический контроль, что приводит к увеличению уровня гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) у пациентов с ранее существовавшим СД [50, 51].

Поскольку риск развития диабета во время АДТ высок, необходимость скрининга среди мужчин с раком простаты при длительном лечении очевидна. При отсутствии основанных на фактических данных рекомендаций адаптированный к риску скрининг и вмешательство в соответствии с профилактическими принципами могут применяться к группе пациентов на фоне проведения АДТ [52].

Таблица 1. Сравнение метаболического синдрома и метаболических эффектов при андрогенной депривационной терапии.

Критерий	Метаболический синдром	Метаболический эффект АДТ
Телесный жир	Увеличение висцерального жира	Увеличение подкожного жира
Обхват талии	Увеличение	Увеличение
Соотношение талии и бедер	Увеличение	Без изменений
Кровяное давление	Увеличение	Без изменений
Триглицерид	Увеличение	Увеличение
Липопротеины высокой плотности	Увеличение	Увеличение
Липопротеины низкой плотности	Не определено	Увеличение или без изменений
Адипонектин	Снижение	Увеличение
С-реактивный белок	Увеличение	Без изменений



Скрининг пациентов в самом начале терапии и в течение года для тех, кому проводилась перманентная АДТ с измерением уровня глюкозы в плазме натощак и HbA<sub>1c</sub> в качестве скрининговых тестов, представляется разумным. Пациенты с уровнем HbA<sub>1c</sub> 6,0–6,5% или нарушенной глюкозой натощак (глюкоза натощак  $\geq 6,1$  и  $< 7,0$  ммоль/л) относятся к группе высокого риска развития СД. Данным пациентам рекомендованы похудение и умеренная физическая активность [52]. У пациентов с ранее существовавшим СД может потребоваться интенсификация гипогликемической терапии и более частое наблюдение в зависимости от уровня глюкозы в крови и уровня HbA<sub>1c</sub>.

## АДТ И ОЖИРЕНИЕ

Андрогены являются важными детерминантами состава тела у мужчин, способствуя росту мышечной массы и подавляя отложение жира [53]. Эпидемиологические исследования выявили двунаправленную связь между низким уровнем тестостерона и ожирением [54]. Ожирение является единственным наиболее мощным предиктором низкого уровня тестостерона у мужчин, а низкий уровень тестостерона и ГСПГ может предсказать накопление внутрибрюшного жира [55], развитие центрального ожирения (табл. 2) и повышенный риск развития метаболического синдрома [55].

Несколько исследований показали, что у пациентов на фоне проведения АДТ изменения массы тела и состава тела происходят в основном в течение первого года

лечения и затем продолжают в течение 1–2 лет [42]. Сообщалось, что прибавка в весе после года лечения составляет около 1,5–4 кг, и, по-видимому, она выше у более молодых пациентов ( $< 65$  лет) и у пациентов без ожирения (ИМТ  $< 30$  кг/м<sup>2</sup>) [42]. Изменения в составе тела также происходят рано, с увеличением общего жира до 10% и уменьшением мышечной массы тела на 2,7% [35]. Накопление жира в основном подкожное, хотя наблюдается накопление жира как в висцеральном, так и в подкожном слое. Накопление подкожного жира составляет 94% от общего жира в брюшной полости, полученного в ходе лечения [42]. С другой стороны, уменьшение мышечной массы может привести к снижению мышечной силы и вызвать слабость и усталость [63]. Термин «саркопеническое ожирение» используется в литературе для описания увеличения абдоминального ожирения, сопровождаемого снижением мышечной массы у пациентов с АДТ [64], связанного с уменьшением общей выживаемости [65].

Основные механизмы увеличения жира в брюшной полости при АДТ недостаточно изучены. Известно, что висцеральные адипоциты имеют рецепторы андрогенов; было высказано предположение, что тестостерон вовлечен в мобилизацию жирных кислот [66]. Изменения в распределении жира при АДТ связаны с потерей андроген-опосредованного ингибирования дифференцировки стволовых клеток в адипоциты [67]. Высказано предположение, что накопление висцерального жира у этих мужчин может быть связано со снижением липолиза в результате низкого уровня тестостерона [68].

Таблица 2. Изменения в составе тела при андроген-депривационной терапии

Авторы	Кол-во пациентов	Вид АДТ	Период АДТ (месяцы)	Возраст (медиана)	Методика	Висцеральный жир	Подкожный жир	Мышечная масса
Lee H. et al. [56]	65	Агонисты ГнРГ	12	66	Рентгеновская абсорбциометрия	+6,6% (массы жира)	NA	-2,0 % (мышечной массы)
Smith M.R. et al. [57]	25	Агонисты ГнРГ с Бикалутамидом	12	68	+0,6 кг (0,4%)	+4,3% (массы жира)	+23,0	-1,4 % (мышечной массы)
Hamilton E.L. [58]	26	NA	12	71	КТ (L 4–5)	+22,0	+13,0	NA
Torimoto K. [59]	39	Агонисты ГнРГ с/без Бикалутамидом	12	74	Биоэлектрический импедансный анализ	+2,08 кг (массы жира) +17,24 см <sup>2</sup> (висцерального жира)	NA	+0,57 кг
Smith J.C. et al. [60]	22	Агонисты ГнРГ (21) Орхэктомия (1)	3	67	Биоэлектрический импедансный анализ	+8,4 кг (массы жира)	NA	-2,7% кг (мышечной массы)
Cheng A.S. et al. [61]	34	NA	12	68	Рентгеновская абсорбциометрия	+3,5 кг (массы жира) Не изменено (висцерального жира)	NA	-1,49 кг

Таблица 3. Изменения в метаболических профилях липидов и сахара при андроген-депривационной терапии

Авторы	Кол-во пациентов	Вид АДТ	Период АДТ (месяцы)	Возраст (медиана)	Вес	Окружность живота	ТГ (%)	Холестерин общий	ЛПНП	ЛПВП	Глюкоза	HbA <sub>1c</sub> (%)
Smith M.R. et al. [57]	25	Агонисты ГнРГ с Бикалутамидом	12	68	+0,6 кг (0,4%)	NA	+23,0	+9,4	+8,7	+9,9	+2,0	+2,9
Hamilton E.L. [58]	26	NA	12	71	+1,8 кг (2,3%)	+1,9%	+46,6	+11,2	+9,0	+2,3	+0,3	+3,0
Torimoto K. [59]	39	Агонисты ГнРГ с / без Бикалутамида	12	74	+1,37 кг	+2,0 см	+14,1	+4,1	+14,8	-3,2	NA	NA
Salvador C. et al. [62]	33	Агонисты ГнРГ с / без Бикалутамида	12	73	NA	NA	+3,8	+7,6%	+0,9	-14,7	NA	NA
Smith J.C. et al. [60]	22	Агонисты ГнРГ (21) Орхэктомия (1)	3	67	Без изменений	NA	+13,3	3,2%	-2,3%	+8,3%	+3,5%	NA

В настоящее время отсутствуют фактические данные о стратегии профилактики или эффективной терапии изменений в составе тела, побочных эффектов и осложнений, связанных с проведением АДТ. Однако существуют убедительные доказательства в отношении пациентов с прогрессирующим заболеванием при АДТ, которые свидетельствуют о том, что физические упражнения эффективны для улучшения качества жизни, уменьшения усталости и увеличения физической работоспособности, характерных для рака [69]. В исследовании Culos-Reed пациенты, которые увеличили свою физическую активность, имели положительные изменения при измерении окружности талии и бедра, снижение артериального давления [70]. Имеются данные, свидетельствующие о том, что 6-месячная комбинированная программа аэробных упражнений и упражнений с отягощениями оказывает значительное благоприятное воздействие на окисление жиров в покое, глюкозу и состав тела, несмотря на проводимую АДТ [71].

### АДТ и дислипидемия

В нескольких работах выявлены изменения липидного профиля мужчин при АДТ, но результаты не являются последовательными и зависят от продолжительности терапии и метода АДТ [72]. В некоторых исследованиях количество изучаемых параметров было небольшим. Хотя результаты не являются универсальными, АДТ, по-видимому, повышает уровни общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), ЛПВП и триглицеридов [26, 68, 72, 73]. Исследования показали значительное увеличение уровней триглицеридов (примерно на 26%), общего холестерина (примерно на 10%) и ЛПВП (примерно на 8–10%), но без изменений в уровнях ЛПНП после 3, 6 и 12 месяцев АДТ [68, 73, 74].

Гиперинсулинемия может быть причиной некоторых изменений в липидном профиле мужчин, полу-

чающих АДТ, но не может объяснить изменения холестерина и ЛПВП (табл. 3). Следовательно, могут быть вовлечены некоторые другие факторы, например, повышение уровня адипонектина у этой категории пациентов. Адипонектины считаются атеротромботическими факторами риска у лиц с ожирением, так как связаны с гемостатическими маркерами и толщиной стенки общей сонной артерии [75]. Однако влияние этих изменений на сердечно-сосудистый риск неизвестно, и необходимы дальнейшие исследования для установления этой взаимосвязи [68, 73]. У пациентов на фоне АДТ изменения диеты и образа жизни рекомендуются в качестве вмешательств первой линии, для достижения концентраций ЛПНП на целевом уровне если присутствует гиперлипидемия. Если эти меры не дают результатов, рекомендуется медикаментозная терапия статинами [76]. Обнаружено, что селективные модуляторы рецепторов эстрогена (Selective estrogen receptor modulator, SERMs), которые применяются для воздействия на минеральную плотность костной ткани (Bone Mineral Density, BMD) и предотвращения переломов у пациентов при АДТ, также влияют на уровень липидов в сыворотке. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании торемифен назначался для профилактики переломов у пациентов на фоне АДТ, и при плановом контрольном исследовании через 12 месяцев выявлено снижение уровня холестерина, ЛПНП, триглицеридов и повышение уровня ЛПВП [77].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время хорошо известно, что АДТ улучшает выживаемость у мужчин с раком предстательной железы, однако это сопровождается появлением метаболических изменений, которые, в свою очередь, приводят к ожирению, инсулинорезистентности и СД, дислипидемии и сердечно-сосудистым заболеваниям.

Пациенты должны быть хорошо информированы об этих рисках, и потенциальные преимущества терапии должны быть тщательно рассмотрены до начала АДТ. Оптимальное управление этими метаболическими изменениями еще не определено. Увеличение физической активности, потеря веса и изменение образа жизни очень важны для лечения этих метаболических нарушений и должны быть рекомендованы всем пациентам, подвергающимся АДТ. Необходимы дальнейшие исследования, нацеленные на выработку идеальной стратегии отбора пациентов для АДТ и оптимального способа лечения побочных эффектов АДТ.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Финансирование работы.** Обзорно-аналитическая работа по подготовке рукописи проведена на личные средства автора.

**Конфликт интересов.** Обзор является частью диссертационного исследования М.Н. Пешкова. Остальные авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Участие авторов:** Пешков М.Н. – сбор, анализ данных литературы, написание статьи; Пешкова Г.П., Решетов И.В. – редактирование статьи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию рукописи перед публикацией.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Ryan CJ, Small EJ. Early versus delayed androgen deprivation for prostate cancer: new fuel for an old debate. *J Clin Oncol*. 2005;23(32):8225–8231. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.5311>
- Каприн А.Д., Троянов А.В., Иванов С.А., Карякин О.Б. Комплексное гормонохимиолучевое лечение больных неметастатическим раком предстательной железы группы высокого и очень высокого риска прогрессирования // *Онкоурология*. — 2017. — Т. 13. — №1. — С. 101–111. [Kaprin AD, Troyanov AV, Ivanov SA, Karyakin OB. Combined chemohormonalradiation treatment of highand very-high-risk non-metastatic prostate cancer. *Onkouro*. 2017;13(1):101–111. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2017-13-1-101-111>
- Алексеев Б.Я. Новые возможности комбинированной антиандрогенной терапии больных метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы // *Онкоурология*. — 2019. — Т. 15. — №3. — С. 89–101. [Alekseev BY. New possibilities of combined antiandrogen therapy in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Onkouro*. 2019;15(3):89–101. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2019-15-3-89-101>
- Шестакова М.В., Чазова И.Е., Шестакова Е.А. Российское многоцентровое скрининговое исследование по выявлению недиагностированного сахарного диабета 2 типа у пациентов с сердечно-сосудистой патологией // *Сахарный диабет*. — 2016. — Т. 19. — №1. — С. 24–29. [Shestakova MV, Chazova IE, Shestakova EA. Russian multicentre type 2 diabetes screening program in patients with cardiovascular disease. *Diabetes mellitus*. 2016;19(1):24–29 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM7765>
- Shahinian VB, Kuo Yf, Freeman JL, et al. Increasing use of gonadotropin releasing hormone agonists for the treatment of localized prostate carcinoma. *Cancer*. 2005;103(8):1615–1624. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.20955>.
- Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol*. 2014;65(1):124–137. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.09.046>
- Bolla M, Collette L, Blank L, et al. Long term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomized trial. *Lancet*. 2002;360(9327):103–106. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)09408-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)09408-4)
- Messing EM, Manola J, Yao J, et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol*. 2006;7(6):472–479. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(06\)70700-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70700-8)
- Huggins C, Hodges CV. Studies on prostate cancer: II. The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg*. 1941;43(2):209–233. doi: <https://doi.org/10.1001/archsurg.1941.01210140043004>
- Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2014;65(2):467–479. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.11.002>
- Saylor PJ, Smith MR. Metabolic complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol*. 2009;181(5):1998–2006. doi: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.01.047>
- Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005;365(9468):1415–1428. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66378-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66378-7)
- Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595–1607. doi: <https://doi.org/10.2337/diab.37.12.1595>
- Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Joint statement from the American diabetes association and the european association for the study of diabetes. *Diabetologia*. 2005;48(9):2289–2304. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.28.9.2289>
- Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (ncep) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486–2497. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.285.19.2486>
- Gallagher EJ, Leroith D, Karnieli E. The metabolic syndrome — from insulin resistance to obesity and diabetes. *Med Clin North Am*. 2011;95(5):855–873. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2011.06.001>
- Saylor PJ, Smith MR. Metabolic complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol*. 2013;189(1 Suppl):S34–42. doi: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.11.017>
- Nobes JP, Langley SE, Laing RW. Metabolic syndrome and prostate cancer: a review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2009;21(3):183–191. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clon.2008.11.013>
- Leahy Y. Risk of metabolic syndrome, cardiovascular disease, and diabetes in androgen deprivation therapy. *Clin J Oncol Nurs*. 2008;12(5):771–776. doi: <https://doi.org/10.1188/08.CJON.771-776>
- Saigal CS, Gore JL, Krupski TL, et al. Androgen deprivation therapy increases cardiovascular morbidity in men with prostate cancer. *Cancer*. 2007;110(7):1493–1500. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.22933>
- Efstathiou JA, Bae K, Shipley WU, et al. Cardiovascular mortality after androgen deprivation therapy for locally advanced prostate cancer: RTOG 85-31. *J Clin Oncol*. 2009;27(1):92–99. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.12.3752>
- Van Poppel H, Tombal B. Cardiovascular risk during hormonal treatment in patients with prostate cancer. *Cancer Manag Res*. 2011;3:49–55. doi: <https://doi.org/10.2147/CMR.S16893>
- Roayaei M, Ghasemi S. Effect of androgen deprivation therapy on cardiovascular risk factors in prostate cancer. *J Res Med Sci*. 2013;18(7):580–582.
- Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. 1941. *J Urol*. 2002;168(1):9–12. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(05\)64820-3](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(05)64820-3)
- Roach M. 3rd. Current trends for the use of androgen deprivation therapy in conjunction with radiotherapy for patients with unfavorable intermediate-risk, high-risk, localized, and locally advanced prostate cancer. *Cancer*. 2014;120(11):1620–1629. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.28594>
- Braga-Basaria M, Dobs AS, Muller DC, et al. Metabolic syndrome in men with prostate cancer undergoing long-term androgen-deprivation therapy. *J Clin Oncol*. 2006;24(24):3979–3983. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.05.9741>

27. Munoz GJ, Samper OP, Rios KY, et al. Cross-section observational study about prevalence of metabolic syndrome and osteoporosis in prostate cancer treated with androgen-deprivation therapy and their impact on quality of life (SIMBOSPROST): Gicor Group. *Int J Rad Onc Bio Phys*. 2013;87(2):356. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.06.934>
28. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366(9491):1059–1062. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67402-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67402-8)
29. Tsai HT, Keating NL, van Den Eeden SK, et al. Risk of diabetes among patients receiving primary androgen deprivation therapy for clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 2015;193(6):1956–1962. doi: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.12.027>
30. Basaria S, Muller DC, Carducci MA, et al. Hyperglycemia and insulin resistance in men with prostate carcinoma who receive androgen-deprivation therapy. *Cancer*. 2006;106(3):581–588. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.21642>
31. Bastian PJ, Boorjian SA, Bossi A, et al. High-risk prostate cancer: from definition to contemporary management. *Eur Urol*. 2012;61(6):1096–1106. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.02.031>
32. Yu IC, Lin HY, Sparks JD, et al. Androgen receptor roles in insulin resistance and obesity in males: the linkage of androgen-deprivation therapy to metabolic syndrome. *Diabetes*. 2014;63(10):3180–3188. doi: <https://doi.org/10.2337/db13-1505>
33. Vermeulen A, Goemaere S, Kaufman JM. Testosterone, body composition and aging. *J Endocrinol Invest*. 1999;22(5 Suppl):110–116. doi: <https://doi.org/10.3109/13685539909003178>
34. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, et al. Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care*. 2004;27(5):1036–1041. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.27.5.1036>
35. Smith MR, Finkelstein JS, McGovern FJ, et al. Change in body composition during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(2):599–603. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.87.2.8299>
36. Smith MR, Lee H, McGovern F, et al. Metabolic changes during gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for prostate cancer: Differences from the classic metabolic syndrome. *Cancer*. 2008;112(10):2188–2194. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.23440>
37. Trujillo ME, Scherer PE. Adiponectin journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. *J Intern Med*. 2005;257(2):167–175. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01426.x>
38. Dockery F, Bulpitt CJ, Agarwal S, et al. Testosterone suppression in men with prostate cancer leads to an increase in arterial stiffness and hyperinsulinemia. *Clin Sci (London)*. 2003;104(2):195–201. doi: <https://doi.org/10.1042/cs20020209>
39. Hamilton EJ, Gianatti E, Strauss BJ, et al. Increase in visceral and subcutaneous abdominal fat in men with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy. *Clin Endocrinol*. 2011;74(3):377–383. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2010.03942.x>
40. Scailteux LM, Naudet F, Alimi Q. Mortality, cardiovascular risk, and androgen deprivation therapy for prostate cancer: A systematic review with direct and network meta-analyses of randomized controlled trials and observational studies. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(24):e3873. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003873>
41. Haffner SM. The metabolic syndrome: inflammation, diabetes mellitus, and cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2006;97(2A):3A–11A. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.11.010>
42. Smith MR, Lee H, Fallon MA, Nathan DM. Adipocytokines, obesity, and insulin resistance during combined androgen blockade for prostate cancer. *Urology*. 2008;71(2):318–322. doi: <https://doi.org/10.1016/j.urology.2007.08.035>
43. Traish AM, Zitzmann M. The complex and multifactorial relationship between testosterone deficiency (TD), obesity and vascular disease. *Rev Endocr Metab Disord*. 2015;16(3):249–268. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-015-9323-2>
44. Ullah MI, Washington T, Kazi M, et al. Testosterone deficiency as a risk factor for cardiovascular disease. *Horm Metab Res*. 2011;43(3):153–164. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0030-1270521>
45. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(27):4448–4456. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.2497>
46. Cutolo M, Sulli A, Capellino S, et al. Sex hormones influence on the immune system: basic and clinical aspects in autoimmunity. *Lupus*. 2004;13(9):635–638. doi: <https://doi.org/10.1191/0961203304lu10940a>
47. Smith RM. Androgen deprivation therapy and risk for diabetes and cardiovascular disease in prostate cancer survivors. *Curr Urol Rep*. 2008;9(3):197–202. doi: <https://doi.org/10.1007/s11934-008-0035-y>
48. Alibhai SM, Duong-Hua M, Sutradhar R, et al. Impact of androgen deprivation therapy on cardiovascular disease and diabetes. *J Clin Oncol*. 2009;27(21):3452–3458. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.0923>
49. Keating NL, O'Malley AJ, Freedland SJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy: observational study of veterans with prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(1):39–46. doi: <https://doi.org/10.1093/jnci/djp404>
50. Keating NL, Liu PH, O'Malley AJ, et al. Androgen-deprivation therapy and diabetes control among diabetic men with prostate cancer. *Eur Urol*. 2014;65:816–824. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.02.023>
51. Morote J, Gomez-Caamano A, Alvarez-Ossorio JL, et al. The metabolic syndrome and its components in patients with prostate cancer on androgen deprivation therapy. *J Urol*. 2015;193(6):1963–1969. doi: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.12.086>
52. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2008. *Diabetes Care*. 2008;31 Suppl 1:S12–54. doi: <https://doi.org/10.2337/dc08-S012>
53. Finkelstein JS, Lee H, Burnett-Bowie SA, et al. Gonadal steroids and body composition, strength, and sexual function in men. *N Engl J Med*. 2013;369(11):1011–1022. doi: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1206168>
54. Allan CA, McLachlan RI. Androgens and obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010;17(3):224–232. doi: <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e3283398ee2>
55. Brand JS, van der Tweel I, Grobbee DE, et al. Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Epidemiol*. 2011;40(1):189–207. doi: <https://doi.org/10.1093/ije/dyq158>
56. Lee H, McGovern K, Finkelstein JS, Smith MR. Changes in bone mineral density and body composition during initial and long-term gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for prostate carcinoma. *Cancer*. 2005;104(8):1633–1637. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.21381>
57. Smith MR, Lee H, Nathan DM. Insulin sensitivity during combined androgen blockade for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(4):1305–1308. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2507>
58. Hamilton EJ, Gianatti E, Strauss BJ, et al. Increase in visceral and subcutaneous abdominal fat in men with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74(3):377–383. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2010.03942.x>
59. Torimoto K, Samma S, Kagebayashi Y, et al. The effects of androgen deprivation therapy on lipid metabolism and body composition in Japanese patients with prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2011;41(4):577–581. doi: <https://doi.org/10.1093/jjco/hyr005>
60. Smith JC, Bennett S, Evans LM, et al. The effects of induced hypogonadism on arterial stiffness, body composition, and metabolic parameters in males with prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(9):4261–4267. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.9.7851>
61. Cheung AS, Hoermann R, Dupuis F, et al. Relationships between insulin resistance and frailty with body composition and testosterone in men undergoing androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(3):229–237. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0200>
62. Salvador C, Planas J, Agreda F, et al. Analysis of the lipid profile and atherogenic risk during androgen deprivation therapy in prostate cancer patients. *Urol Int*. 2013;90(1):41–44. doi: <https://doi.org/10.1159/000342814>
63. Stone P, Hardy J, Huddart R, et al. Fatigue in patients with prostate cancer receiving hormone therapy. *Eur J Cancer*. 2000;36(9):1134–1141. doi: [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(00\)00084-8](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(00)00084-8)
64. Zamboni M, Mazzali G, Fantin F, et al. Sarcopenic obesity: a new category of obesity in the elderly. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008;18(5):388–395. doi: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2007.10.002>



65. Tian S, Xu Y. Association of sarcopenic obesity with the risk of all-cause mortality: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Geriatr Gerontol Int*. 2016;16(2):155–166. doi: <https://doi.org/10.1111/ggi.12579>
66. Reis C, Liberman S, Pompeo AC, et al. Body composition alterations, energy expenditure and fat oxidation in elderly males suffering from prostate cancer, pre- and post-orchietomy. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009;64(8):781–784. doi: <https://doi.org/10.1590/S1807-59322009000800012>
67. Chazenbalk G, Singh P, Irge D, et al. Androgens inhibit adipogenesis during human adipose stem cell commitment to preadipocyte formation. *Steroids*. 2013;78(9):920–926. doi: <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2013.05.001>
68. Smith JC, Bennett S, Evans LM, et al. The effects of induced hypogonadism on arterial stiffness, body composition, and metabolic parameters in males with prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(9):4261–4267. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.9.7851>
69. Bourke L, Smith D, Steed L, et al. Exercise for men with prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2016;69(4):693–703. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.10.047>
70. Culos-Reed SN, Robinson JW, Lau H, et al. Physical activity for men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: benefits from a 16-week intervention. *Support Care Cancer*. 2010;18(5):591–599. doi: <https://doi.org/10.1007/s00520-009-0694-3>
71. Wall BA, Galvão DA, Fatehee N, et al. Exercise improves VO<sub>2MAX</sub> and body composition in ADT-treated prostate cancer patients. *Med Sci Sports Exerc*. 2017;49(8):1503–1510. doi: <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001277>
72. Shahani S, Braga-Basaria M, Basaria S. Androgen deprivation therapy in prostate cancer and metabolic risk for atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(6):2042–2049. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2595>
73. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903–1913. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11911-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11911-8)
74. Rezaei MM, Rezaei MM, Ghoreifi A, Kerigh BF. Metabolic syndrome in patients with prostate cancer undergoing intermittent androgen-deprivation therapy. *Can Urol Assoc J*. 2016;10(9-10):E300–E305. doi: <https://doi.org/10.5489/cuaj.3655>
75. Csongrádi É, Káplár M, Nagy B Jr, et al. Adipokines as atherothrombotic risk factors in obese subjects: Associations with haemostatic markers and common carotid wall thickness. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017;27(6):571–580. doi: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2017.02.007>
76. Wilt TJ, Bloomfield HE, MacDonald R, et al. Effectiveness of statin therapy in adults with coronary heart disease. *Arch Intern Med*. 2004;164(13):1427–1436. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.164.13.1427>
77. Smith MR, Malkowicz SB, Chu F, et al. Toremifene increases bone mineral density in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: interim analysis of a multicenter phase 3 clinical study. *J Urol*. 2008;179(1):152–155. doi: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.08.137>

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

**\*Пешков Максим Николаевич**, к.м.н. [Maxim N. Peshkov, MD, PhD]; адрес: Россия, 125371, Москва, Волоколамское ш., д. 91 [address: 91, Volokolamskoye Highway street, 125371 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1497-8646>; eLibrary SPIN: 1691-1478; e-mail: drpeshkov@gmail.com

**Пешкова Галина Петровна**, к.м.н. [Galina P. Peshkova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3336-4025>; eLibrary SPIN: 6849-5407; e-mail: gppeshkova@gmail.com

**Решетов Игорь Владимирович**, д.м.н. [Igor V. Reshetov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5739-3170>; eLibrary SPIN: 3845-6604; e-mail: reshetoviv@mail.ru

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Пешков М.Н., Пешкова Г.П., Решетов И.В. Метаболические изменения у пациентов с раком предстательной железы при андроген депривационной терапии (обзор) // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №2. — С. 192-200. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10343>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Peshkov M.N., Peshkova G.P., Reshetov IV. Metabolic changes in patients with prostate cancer with androgen deprivation therapy (review). *Diabetes Mellitus*. 2020;23(2):192-200. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10343>

## СОЧЕТАНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОЙ НЕЙРООСТЕОАРТРОПАТИИ И ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ДЕРМАТОПАТИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

© А.Ю. Токмакова, Е.С. Грачева, Е.Л. Зайцева\*, А.В. Воронцов

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

Диабетическая нейроостеоартропатия (остеоартропатия Шарко, ДНОАП, стопа Шарко) – это часто встречающееся осложнение диабетической нейропатии, которое в современной клинической практике относительно легко диагностируется и, при своевременном и адекватном лечении, корригируется, не приводя к выраженной деформации пораженного сустава. Представляем результат длительного клинического наблюдения за пациентом с ранним развитием осложнений сахарного диабета 2 типа, диабетической дерматопатией, распространенной ДНОАП с поражением суставов стоп, голеностопных, коленных и локтевых суставов. Особенностью описываемого клинического случая является распространенность костно-суставных нарушений с захватом нетипичных для диабета зон – коленных и локтевых суставов, поражение которых более характерно для других заболеваний (таких, как коллагенозы и сифилис), а также сочетание ДНОАП с диабетической дерматопатией. Представляется, что причины столь распространенного артропатического процесса лежат в длительном течении диабетической нейропатии, которая дебютировала задолго до постановки диагноза «сахарный диабет 2 типа», а также развитии и прогрессировании у данного пациента в последнее десятилетие наблюдения диабетической нефропатии и связанного с ней вторичного гиперпаратиреоза. В современной литературе описания сочетаний дерматопатий с другими осложнениями сахарного диабета крайне редки, а упоминания о комбинации распространенной ДНОАП и диабетического буллеза не встретились.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сахарный диабет; артропатия Шарко; дерматопатия

### THE COMBINATION OF COMMON NEUROOSTEOARTHROPATHY AND DIABETIC DERMATOPATHY IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS

© Alla Y. Tokmakova, Ekaterina S. Gracheva, Ekaterina L. Zaitseva\*, Alexandr V. Vorontsov

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Diabetic neuroosteoarthropathy (Charcot's osteoarthropathy, DNAP, Charcot's foot) is a common complication of diabetic neuropathy, which can be easily diagnosed in clinical practice and usually is corrected without leading to severe deformation of the affected joint in case of timely and adequate treatment. We present the result of long-term clinical observation of a patient with early development of complications of type 2 diabetes mellitus, diabetic dermatopathy, common DNOAP with damage to the joints of the feet, ankles, knees and elbows. A feature of the described clinical case is the prevalence of osteoarticular disorders with seizure of atypical diabetes zones – knee and elbow joints, the defeat of which is more characteristic of other diseases (such as collagenoses and syphilis), as well as a combination of DNOAP with diabetic dermatopathy. It seems that the causes of such a common arthropathic process lie in the long course of diabetic neuropathy, which debuted long before the diagnosis of type 2 diabetes, as well as the development and progression of this patient in the last decade of observing diabetic nephropathy and associated secondary hyperparathyroidism. In the modern literature, descriptions of combinations of dermatopathies with other complications of diabetes mellitus are extremely rare, and references to a combination of common DNAP and diabetic bullosis have not been found.

**KEYWORDS:** diabetes mellitus; charcot neuro-osteoarthropathy; dermatopathy

Диабетическая нейроостеоартропатия (ДНОАП, артропатия Шарко, невровоспалительная остеоартропатия) – относительно безболевая, прогрессирующая, деструктивная артропатия одного или нескольких суставов, сопровождающаяся неврологическим дефицитом [1]. Впервые связь между периферической нейропатией и повреждением голеностопного сустава была установлена в конце XIX в. неврологом J.-M. Charkot при

наблюдении за пациентами с поздними стадиями сифилиса. Позже подобные деформации были описаны при лепре, травмах спинного мозга, алкоголизме, а в 1936 г. W.R. Jordan опубликовал клинический случай артропатии при сахарном диабете (СД). На сегодняшний день именно это эндокринологическое заболевание является наиболее частой причиной развития нейроостеоартропатии.

Распространенность ДНОАП, по данным Федерального регистра больных сахарным диабетом 2013–2016 г., составляет 17,9% при сахарном диабете 1 типа (СД1) и 7,4% – при сахарном диабете 2 типа (СД2), острая стадия ДНОАП диагностируется в 0,15–2,5% случаев [2].

Наиболее часто патологический процесс локализуется в костях и суставах стоп, преимущественно предплюсне-плюсневых и суставах предплюсны. Крайне редко встречаются случаи ДНОАП с поражением коленного и даже локтевого суставов. В доступной литературе найдено описание 25 случаев поражения коленного сустава [3].

Представляем результат длительного клинического наблюдения за пациентом с ранним развитием осложнений СД2, диабетической дерматопатией, распространенной ДНОАП с поражением суставов стоп, голеностопных, коленных и локтевых суставов.

Диабетическая дерматопатия – распространенное, но недостаточно изученное осложнение СД. Согласно литературным данным, оно наблюдается у 30–50% пациентов с СД [4]. На сегодняшний день описано около 30 видов заболеваний кожи, ассоциированных с нарушениями углеводного обмена. Отмечается, что дерматопатии могут как появляться на фоне уже манифестировавшего СД, так и являться его предикторами [5].

Диабетический буллез (диабетический пузырь, *bullosis diabetorum*, *diabetic bullae*) – дерматоз, встречающийся у больных диабетом и характеризующийся высыпанием субэпидермальных пузырей, локализуемых чаще всего на передних поверхностях голени [6]. В современной литературе описания сочетаний дерматопатий с другими осложнениями СД крайне редки, а упоминания о комбинации распространенной ДНОАП и диабетического буллеза нам не встретились.

## ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациент Р., 75 лет, находился на стационарном лечении в отделении диабетической стопы «НМИЦ эндокринологии» с 11.09.2018 по 20.09.2019. Был госпитализирован с жалобами на жгучую боль в пальцах обеих стоп, возникающую в покое; судороги в мышцах голени преимущественно в утренние часы; частое появление буллезных высыпаний на передней поверхности обеих голени, скованность и боль в суставах нижних конечностей; снижение остроты зрения; полную утрату зрения на левом глазу.

Из анамнеза известно, что СД2 был диагностирован в 1993 г. (в возрасте 50 лет) на фоне снижения массы тела с 80 кг до 50 кг при росте 171 см без изменения режима питания и двигательной активности. Повышение гликемии (до 14 ммоль/л) впервые выявлено при госпитализации в инфекционное отделение ГКБ 31 по поводу эритематозных и буллезных высыпаний на передних поверхностях обеих голени и предплечьях. Учитывая возраст пациента (50 лет) и отсутствие кетоза, диагностирован СД2. Обследования с целью дифференциальной диагностики типа СД не проводилось. Была назначена пероральная сахароснижающая терапия – глибенкламид (дозу не помнит). Спустя непродолжительный период времени вновь отметил

появление папулезных высыпаний на коже голени и кистей рук, по поводу которых обратился к дерматологу ЦНИКВИ им. Короленко, был диагностирован диабетический буллез. Пациент был госпитализирован в диабетологическое отделение Эндокринологического научного центра РАМН. В связи с декомпенсацией углеводного обмена была проведена коррекция сахароснижающей терапии: к принимаемому на тот момент гликлазиду добавлен инсулин средней продолжительности действия. Выполнялось местное лечение поверхностных раневых дефектов, сформировавшихся после вскрытия папул, с помощью жидких антисептиков и мазей на водорастворимой основе. В дальнейшем буллезные высыпания различной локализации (голена, предплечья, кисти рук) периодически возникали на всем протяжении болезни.

С 1994 г., в связи с неудовлетворительным гликемическим контролем, переведен на инсулинотерапию в режиме многократных инъекций препаратами человеческого инсулина, на фоне чего гликированный гемоглобин при ежегодной госпитализации в пределах 6–8,3%. Групповое обучение самоконтролю заболевания по структурированной программе не проходил. Обучался индивидуально правилам учета углеводов, самостоятельной коррекции доз препаратов инсулина, профилактике и купированию гипогликемических состояний. В 2012 г. впервые переведен на аналоги человеческого инсулина – инсулин аспарт и детемир. Терапия на момент госпитализации: инсулин детемир 10 Ед утром и 6 Ед вечером, инсулин аспарт 6–8 Ед перед основными приемами пищи. Количественную оценку потребляемых углеводов не проводит. Самоконтроль гликемии 1–2 раза в день (натощак, на ночь). Гипогликемических состояний не отмечает.

С 1993 г. (год диагностики СД2) отмечены первые признаки поздних осложнений. На основании жалоб пациента на чувство онемения, похолодания стоп, боль, парестезии, а также оценки вибрационной чувствительности (по градуированному камертону 128 Гц) диагностирована дистальная диабетическая нейропатия. В том же году, после механической травмы, пациент отметил деформацию левой стопы, была диагностирована ДНОАП, проводилась консервативная терапия: ограничение двигательной активности (методика изготовления индивидуальных разгрузочных повязок еще не была внедрена в отечественную клиническую практику).

В 1995 г. после повторной травмы отмечена деформация правого коленного сустава, в связи с чем пациент консультирован травматологом городской больницы. Проводилась пункция сустава, данных о внутрисуставном введении препаратов нет. В 1998 г. был направлен в ЦИТО им. Приорова для решения вопроса о возможности протезирования, в котором пациенту было отказано. Постоянно носит бандаж на правый коленный сустав.

С 1996 г. впервые отметил отечность, гиперемию, деформацию левого локтевого сустава. При обследовании диагностирована ДНОАП.

В 2001 г. диагностирован перелом шейки правого бедра, с последующей иммобилизацией и проведением скелетного вытяжения.

Ежегодно с 1993 г. по 2002 г. в связи с диабетической ретинопатией обоих глаз выполнялись сеансы лазерной коагуляции сетчатки. В 1999 г. после тотального гемофтальма слева проведена витрэктомия. С 2003 г. – выявлена открытоугольная глаукома, проведено оперативное лечение. Атрофия зрительных нервов обоих глаз диагностирована в 2009 г. Артифакция OD в 2010 г., OU в 2012 г.

В 2000 г. впервые диагностирована диабетическая нефропатия. В 2001 г. креатинин – 149 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 46 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, альбуминурия 19 г/л. Длительное время принимал ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). В 2004 г. диагностирована мочекаменная болезнь (МКБ). С 2006 г. по 2016 г. уровень креатинина 107–135 мкмоль/л (СКФ 46–66 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). В 2016 г. диагностирована нефропатия сочетанного генеза (диабетическая нефропатия, МКБ). Хроническая болезнь почек (ХБП) С3аА1.

В 2009 г. впервые выявлено повышение паратиреоидного гормона (ПТГ) – 110,5 пг/мл (35–70), снижение кальция в моче – 1,2 ммоль/сут (2,50–8,00). Уровень общего кальция – 2,28 ммоль/л (2,15–2,55), кальция ионизированного – 1,1 (1,03–1,29) ммоль/л. Был диагностирован вторичный гиперпаратиреоз на фоне дефицита витамина D, рекомендована терапия активными формами витамина D. Терапию не получал.

В 2010 г. ПТГ – 140 пг/мл (35–70), СКФ – 58 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, кальций – 2 ммоль/л, кальций ионизированный – 0,97 ммоль/л, кальциурия – 0,27 ммоль/л, 25-ОН витамин D – 4 нг/мл (15–80), В-cross laps – 0,96 нг/мл (0–0,3). По данным денситометрии

от 18.11.10 г.: Т-критерий L2–L3 поясничного отдела позвоночника -2,9, Т-критерий в проксимальном отделе бедра total -2,8, Т-критерий в лучевой кости -3,1, что соответствует остеопорозу. Был инициирован прием альфакальцидола 1,5 мкг в сутки. Препарат принимался нерегулярно. По УЗИ щитовидной и паращитовидных желез за весь период наблюдения околощитовидные железы не визуализировались.

В связи с низкой приверженностью лечению в 2012 г. сохранялись высокие показатели ПТГ (150,6 пг/мл (35–70)).

В 2016 г.: кальций общий – 2,38 ммоль/л, кальций ионизированный – 1,13 ммоль/л, кальций в моче – 1,23 ммоль/л. Денситометрия: остеопороз по Т-критерию -2,2 в L2–L3, -2,3 total бедро, -3,4 total кисть.

Оценивая динамику нейроостеоартропатии по данным рентгенографии на фоне проводимой разгрузки (бандажи на крупные суставы, от использования ортезов пациент отказался из-за страха падения), отмечено вяло прогрессирующее течение осложнения на всем протяжении болезни.

В 1996 г. в остеоартропатический процесс был вовлечен локтевой сустав слева (рис. 1).

С 2009 г. на рентгенограмме коленных суставов отмечался остеопороз, параоссальные обызвествления, справа – деформация суставных поверхностей, расплющивание мыщелков большеберцовой кости с выраженной перестройкой костной структуры, асимметрия формы и размеров коленных суставов (правосторонний артрозоартрит с грубой деформацией суставных поверхностей, диабетическая артропатия) (рис. 2).



Рис. 1. Рентгенограммы левого коленного сустава, 1996 г.



Рис. 2. Рентгенограмма левого коленного сустава, выполненная в боковой проекции, 2009 г.





Рис. 3. Рентгенограммы голеностопных суставов, 2004 г.



Рис. 4. Рентгенограмма обеих стоп, 2016 г.

С 2004 г. на рентгенограммах голеностопных суставов – выраженный грубый остеопороз, в области латеральных лодыжек – зоны Лоозера. Имеется дугообразная деформация плюсневых костей. Головка левой плюсневой кости утолщена, имеет остеопоретически-остеосклеротическую метаплазию костных балок с периостальными и параоссальными наслоениями. В мягких тканях IV стадия кальцификации (рис. 3).

Отмечено усиление остеолитических и остеопоротических процессов в фалангах пальцев, костях предплюсны, в крупных суставах – стабилизация процесса.

В 2016 г. зафиксирована грубая артропатическая перестройка структуры костей предплюсны и межплюсневых сочленений слева со вторичными подвывихами в них, грубый вторичный правосторонний артрозоартрит коленного сустава на фоне посттравматической чашеобразной деформации медиальных мыщелков правой бедренной и большеберцовой костей, подвывих справа (рис. 4).

Настоящая госпитализация – с целью обследования и возможной коррекции терапии.

#### Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

Локальный статус при поступлении: кожа стоп и голеней сухая, теплая на ощупь, отмечаются гиперпигментация, очаги вскрывшихся булл на голени. Внешний вид конечностей представлен на рис. 5. Стопы и правый коленный сустав деформированы (рис. 6).

При инфракрасной термометрии кожи конечностей выявлен температурный градиент на симметричных участках конечностей: на правой стопе + 3°C, на правом коленном суставе + 2°C справа. Тактильная чувствительность снижена, температурная отсутствует, вибрационная (по градуированному камертону 128 Гц) 3–4 у.е. с обеих сторон в области бугров большеберцовых костей, ниже отсутствует.

За время госпитализации проведено комплексное обследование, по данным которого отмечена стабилизация осложнений СД. Гликированный гемоглобин 8,7%. Проведено суточное мониторирование уровня гликемии: с учетом полученных данных скорректирована доза аналогов инсулина ультракороткого действия. На фоне терапии активными препаратами витамина D ПТТ 47,88 нг/мл (15–65), однако по результатам денситометрии положительной динамики не выявлено: минеральная плотность костной ткани по Т-критерию в L2 поясничного отдела позвоночника до -2,7, в шейке бедренной кости -2,6, в лучевой кости -3,8, что соответствует остеопорозу.



Рис. 5. Внешний вид конечностей при поступлении. Очаги вскрывшихся булл в области средней трети передней поверхности голеней

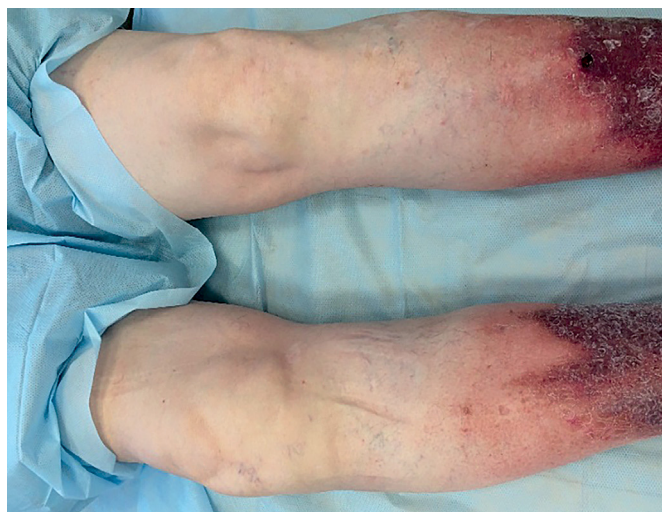


Рис. 6. Внешний вид деформации стоп и коленных суставов.

Проведенная эзофагогастродуоденоскопия подтвердила наличие гастроинтестинальной автономной нейропатии, что затрудняет достижение индивидуальных целевых показателей углеводного обмена.

По результатам МРТ нижних конечностей отмечается картина подострой стадии диабетической остеоартропатии (субхондральная кистозная перестройка, отек пяточной кости, отек и инфильтрация мягких тканей стопы, воспалительные изменения голеностопного сустава).

На рентгенограмме (рис. 7) отмечены признаки диффузного остеопороза, наличие участков фиброзно-кистозной перестройки в дистальных эпиметафизах большеберцовой и малоберцовой кости, таранных костях. Левая стопа деформирована за счет консолидации со смещением отломков оснований 1–4-й плюсневых

костей с массивными периоссальными наслоениями и нарушением конфигурации в суставе Лисфранка. Отмечаются подвывихи в межфаланговых суставах 2-го, 4-го, 5-го пальцев, молоткообразная деформация плюсневых и фаланговых косточек, деформирующий артроз в плюснефаланговых и межфаланговых суставах; признаки диффузного остеопороза, фиброзно-кистозной перестройки эпиметафизов фаланг и костей плюсны и предплюсны. На рентгенограмме правой стопы в прямой проекции отмечается варусная деформация, hallux valgus 1-го пальца с подвывихом в межфаланговом суставе, пальцы стопы клювовидно искривлены в подошвенную сторону, с акцентом на 4-й палец, межплюсневые промежутки расширены. Фаланги пальцев и плюсневые кости молоткообразно деформированы, с фиброзно-кистозной



Рис. 7. Рентгенограмма обеих стоп при поступлении, 2018 г.





Рис. 8. Рентгенограмма обоих коленных суставов при поступлении, 2018 г.



Рис. 9. Рентгенограммы локтевых суставов при поступлении, 2018 г.

перестройкой эпиметафизов. На рентгенограмме левого и правого коленного сустава – остеопороз, остеоартроз справа с посттравматической деформацией медиальной мыщелка правой большеберцовой кости с перестройкой межмыщелкового ареолярного поля и девиацией межмыщелковых возвышений правой большеберцовой кости кнаружи. Консолидированный перелом диафиза правой малоберцовой кости.

На рентгенограммах коленных суставов (рис. 8) травматический подвывих справа бедренной кости, большеберцовой с признаками двигательной нестабильности в суставе, хронический бурсит задне/наружного квадранта. Слева – средневыраженный артроз с ротационным подвывихом.

На рентгенограммах локтевых суставов (рис. 9) – картина хронической стадии ДНОАП с обеих сторон.

Таким образом, был сформулирован клинический диагноз.

**Основное заболевание:** Сахарный диабет 2 типа.

**Осложнения основного заболевания:** Диабетические микроангиопатии: Пролiferативная ретинопатия обоих глаз. Состояние после лазерной коагуляции сетчатки обоих глаз (1993–2002 гг.). Оба глаза – артефакция. Левый глаз – авитрия, атрофия зрительного нерва. Оба глаза – оперированная лазером IV глаукома. Нефропатия сочетанного генеза (диабетическая, МКБ). ХБП С3БА1.

Дистальная диабетическая полинейропатия. Диабетическая остеоартропатия, подострая стадия с поражением суставов стоп, голеностопных, хроническая стадия в коленных, локтевых суставах. Диабетическая автономная нейропатия, гастроинтестинальная форма, диабетическая энтеропатия. Диабетическая кардиомиопатия.

**Сопутствующие заболевания:** Гипертоническая болезнь II стадии, степень 2, риск 4. Вторичный остеопороз. Мочекаменная болезнь. Коралловидные конкременты обеих почек. Аксиальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Атрофический гастрит. Хронический панкреа-

тит в стадии ремиссии. Хронический двусторонний пиелонефрит, латентное течение. Кисты обеих почек. Аденома простаты. Хронический конгестивно-инфекционный простатит, стадия обострения.

**Проведено лечение:** Инсулин Детемир: 10 Ед в 8.00, 6 Ед в 22.00 в подкожножировую клетчатку живота постоянно; инсулин Аспарт при гликемии до 10 ммоль/л – 8 Ед, при гликемии больше 10 ммоль/л – 10 Ед за 10 мин до основных приемов пищи. Антигипертензивная терапия: Фуросемид 20 мг утром постоянно. Периндоприл 2,5 мг вечером постоянно. Антилипидемические препараты: Аторвастатин 20 мг вечером постоянно. Антиагрегантная терапия: Ацетилсалициловая кислота в кишечнорастворимой оболочке 75 мг + магния гидроксид 12,5 мг вечером после еды постоянно. Гастропротективная терапия: Омепразол 20 мг утром постоянно. Ферментные препараты: Панкреатин в кишечнорастворимой форме 25 000 ЕД по 1 капсуле в основные приемы пищи, постоянно. Терапия остеопороза: Альфакальцидол 1 мкг утром. Гипоурикемическая терапия: Аллопуринол 100 мг утром постоянно. Терапия антиконвульсантами: Прегабалин по 150 мг утром и вечером.

## ОБСУЖДЕНИЕ

СД2 – поздно диагностируемое заболевание, что часто влечет за собой длительный период бессимптомной гипергликемии, следствием которого является достаточно быстрое развитие осложнений. По данным современной литературы, признаки нейропатии обнаруживаются у 11,3% лиц с нарушенной гликемией натощак и у 13% – с нарушенной толерантностью к глюкозе [7]. В данном наблюдении мы хотели показать стремительное формирование и прогрессирование практически всех микрососудистых осложнений у пациента с СД2 с удовлетворительным контролем углеводного обмена практически на протяжении всего периода. Особенностью данного случая является сочетание распространенного остеоартропатического процесса и рецидивирующего диабетического буллез.

ДНОАП (остеоартропатия Шарко, стопа Шарко) – достаточно часто встречающееся осложнение диабетической нейропатии, которое в современной клинической практике относительно легко диагностируется и, при своевременном и адекватном лечении, корригируется, не приводя к выраженной деформации пораженного сустава. Особенностью описываемого клинического случая является распространенность костно-суставных нарушений с захватом нетипичных для диабета зон – коленных и локтевых суставов, поражение которых более характерно для коллагенозов и сифилиса. Представляется, что причины столь распространенного артропатического процесса лежат в длительном течении диабетической нейропатии, дебютировавшей еще задолго до диагностики СД2, а также развитии и прогрессировании в последнее десятилетие наблюдения диабетической нефропатии и связанного с ней вторичного гиперпаратиреоза.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенный клинический случай является примером развития различных редких осложнений СД на фоне практически удовлетворительного контроля заболевания. Крайне редко выявляемая распространенная ДНОАП требует тщательного и внимательного осмотра и анализа анамнестических данных, а проведение дифференциальной диагностики других заболеваний костно-суставного аппарата с ДНОАП позволит снизить риски деформаций и формирования ран нижних конечностей.

Трудность в курации пациента определялась проблемами в достижении целевых показателей гликемии, обусловленными множественными выраженными микрососудистыми осложнениями диабета, приведшими к резкому снижению возможностей больного к самоконтролю углеводного обмена (практически полная потеря зрения), нарушению всасывания углеводов в желудочно-кишечном тракте вследствие автономной гастроинтестинальной нейропатии, а также крайне высокому риску падений, что ограничивает использование средств иммобилизации пораженных суставов.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Публикация настоящей работы выполнена при финансовой поддержке научно-исследовательской работы в рамках государственного задания № АААА-А18-118051590055-8 «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».

**Согласие пациента.** Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Сахарный диабет».

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

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность сотрудникам отделения диабетической стопы и отдела лучевой диагностики за помощь в подготовке данного клинического случая.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, 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. — №51. — 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(51):1–144. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM2251>
2. Галстян Г.Р., Викулова, О.К., Исаков М.А., и др. Эпидемиология синдрома диабетической стопы и ампутации нижних конечностей в Российской Федерации по данным Федерального регистра Больных сахарным диабетом 2013–2016 гг. // *Сахарный диабет*. — 2018. — Т. 21. — №3. — С. 170–177. [Galstyan GR, Vikulova OK, Isakov MA, et al. Trends in the epidemiology of diabetic foot and lower limb amputations in Russian Federation according to the Federal Diabetes Register (2013–2016). *Diabetes mellitus*. 2018;21(3):170–177. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM9686>
3. Галстян Г.Р., Каминарская Ю.А. Патогенез остеоартропатии Шарко: роль периферической нервной системы // *Эндокринная хирургия*. — 2014. — Т. 8. — №4. — С. 5–8. [Galstyan GR, Kaminarskaya YuA. The pathogenesis of Charcot osteoarthropathy: the role of the peripheral nervous system. *Endokrinnaia khirurgiia*. 2014;8(4):5–8. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/serg201445-14>
4. Goyal A, Raina S, Kaushal SS, et al. Pattern of cutaneous manifestations in diabetes mellitus. *Indian J Dermatol*. 2010;55(1):39–41. doi: <https://doi.org/10.4103/0019-5154.60349>
5. Katsambas AD, Lotti TM, Dessinioti C, D'Erme AM. European handbook of dermatological treatments. 3rd ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2015. 1579 p. doi: <https://doi.org/10.1007/978-3-662-45139-7>
6. Romano G, Moretti G, Di Benedetto A, et al. Skin lesions in diabetes mellitus: prevalence and clinical correlations. *Diabetes Res Clin Pract*. 1998;39(2):101–106. doi: [https://doi.org/10.1016/s0168-8227\(97\)00119-8](https://doi.org/10.1016/s0168-8227(97)00119-8)
7. Sumner CJ, Sheth S, Griffin JW, et al. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology*. 2003;60(1):108–111. doi: <https://doi.org/10.1212/wnl.60.1.108>

### 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](mailto:zai.kate@gmail.com)

**Грачева Екатерина Сергеевна**, клинический ординатор [Ekaterina S. Gracheva, MD, clinical resident];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8930-8399>; eLibrary SPIN: 8339-4239; e-mail: [gra4ik@mail.ru](mailto:gra4ik@mail.ru)

**Токмакова Алла Юрьевна**, д.м.н., гл.н.с. [Alla Y. Tokmakova, MD, PhD, chief research associate];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2474-9924>; eLibrary SPIN: 7479-7043; e-mail: [alla-tokmakova@yandex.ru](mailto:alla-tokmakova@yandex.ru)

**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](mailto:mr2005i@mail.ru)



**ЦИТИРОВАТЬ:**

Токмакова А.Ю., Грачева Е.С., Зайцева Е.Л., Воронцов А.В. Сочетание распространенной нейроостеоартропатии и диабетической дерматопатии при сахарном диабете 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №2. — С. 201-208. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12069>

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Tokmakova AY, Gracheva ES, Zaitseva EL, Vorontsov AV. The combination of common neuroosteoarthropathy and diabetic dermatopathy in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(2):201-208. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12069>

## 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](mailto: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](http://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.

