

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

Сахарный диабет

Diabetes mellitus

ТОМ 23
выпуск 4 (2020)

научно-практический
медицинский журнал



Эндокринологический
научный центр



РОССИЙСКАЯ
АССОЦИАЦИЯ
ЭНДОКРИНОЛОГОВ

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

ОЗЕМПИК®

больше пациентов с СД 2 типа достигают целей терапии по сравнению с другими противодиабетическими препаратами*

Единый подход к достижению целей** для пациентов с СД 2 типа:



На **26%** снижает относительный риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском****2



До **79%** пациентов достигают снижения $HbA_{1c} < 7\%$ ³⁻¹⁰



До **66%** пациентов достигают клинически значимого снижения массы тела****3-10



СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа.

Оземпик® не показан для лечения ожирения и снижения массы тела. Изменение массы тела было вторичной конечной точкой в клинических исследованиях.

*Снижение HbA_{1c} и массы тела по сравнению с другими противодиабетическими препаратами такими, как Янувия®, Багет® лонг, Трулисит®, Лантус®, Виктоза®, Инвокана®. **Оземпик® позволяет пациентам с СД 2 типа и высоким СС риском достичь целей терапии в снижении HbA_{1c} , массы тела и снижает относительный риск сердечно-сосудистых осложнений. ***По сравнению с плацебо. ****Клинически значимое снижение веса – снижение веса на $>5\%$ от исходного [Michael D. Jensen et al. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults. Circulation. 2014;129:5102–5138]

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Оземпик® доступна по ссылке http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=22686740-58ed, вход 28.09.2020. 2. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375:1834–1844. (SUSTAIN 6). 3. Sorli C et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(5):251–260. (SUSTAIN 1). 4. Ahrén B et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(5):341–354. (SUSTAIN 2). 5. Ahmann AJ et al. Diabetes Care. 2018;41(2):258–266. (SUSTAIN 3). 6. Aroda V et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(5):355–366. (SUSTAIN 4). 7. Helena W. Rodbard et al. Semaglutide Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes (SUSTAIN 5): A Randomized, Controlled Trial. 8. Pratley RE et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(4):275–286. (SUSTAIN 7). 9. Lingway I, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 8): a double-blind, phase 3b, randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2019. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30311-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30311-0). 10. Capehorn M.S., et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0 mg vs once-daily liraglutide 1.2 mg as add-on to 1–3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). Diabetes Metab (2019). <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.101117>.

Регистрационный номер: ЛП-005726. **Торговое наименование:** Оземпик®. **Международное непатентованное наименование:** семаглутид. **Фармакотерапевтическая группа:** Гипогликемическое средство – аналог глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). **Код АТХ** A10BJ06. **Показания к применению.** Препарат Оземпик® показан для применения у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа на фоне диеты и физических упражнений для улучшения гликемического контроля в качестве: монотерапии; комбинированной терапии с другими пероральными гипогликемическими препаратами (ПГП) – метформином, метформином и производными сульфонилмочевины, метформином и/или тиазолидинионом, у пациентов, не достигших адекватного гликемического контроля при проведении предшествующей терапии; комбинированной терапии с инсулином у пациентов, не достигших адекватного гликемического контроля на терапии препаратом Оземпик® и метформином. Препарат Оземпик® показан для снижения риска развития больших сердечно-сосудистых событий* у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском в качестве дополнения к стандартному лечению сердечно-сосудистых заболеваний (на основании анализа времени наступления первого большого сердечно-сосудистого события – см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Оценка влияния на ССС»). *большие сердечно-сосудистые события включают: смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркт миокарда без смертельного исхода, инсульт без смертельного исхода. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к семаглутиду или любому из вспомогательных веществ препарата; медулярный рак щитовидной железы в анамнезе, в том числе в семейном; множественная эндокринная неоплазия (МЭН) 2 типа; сахарный диабет 1 типа (СД1); диабетический кетоацидоз. Противопоказано применение препарата Оземпик® у следующих групп пациентов и при следующих состояниях/заболеваниях в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности или ограниченным опытом применения: беременность и период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; печеночная недостаточность тяжелой степени; терминальная стадия почечной недостаточности (клиренс креатинина (КК) < 15 мл/мин); хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IV функционального класса (в соответствии с классификацией NYHA (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация)). **С осторожностью.** Препарат Оземпик® рекомендуется применять с осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью и у пациентов с наличием панкреатита в анамнезе (см. раздел «Особые указания»). **Применение в период беременности и грудного вскармливания.** Применение препарата Оземпик® в период беременности и в период грудного вскармливания противопоказано. **Способ применения и дозы.** Препарат Оземпик® применяют 1 раз в неделю в любое время, независимо от приема пищи. Препарат Оземпик® вводят п/к в живот, бедро или плечо. Препарат Оземпик® нельзя вводить внутривенно и внутримышечно. При необходимости день еженедельного введения можно менять при условии, что интервал времени между двумя инъекциями составляет не менее 3-х дней (> 72 часов). Начальная доза препарата Оземпик® составляет 0,25 мг 1 раз в неделю. После 4 недель применения дозу следует увеличить до 0,5 мг 1 раз в неделю. Для дальнейшего улучшения гликемического контроля после как минимум 4 недель применения дозы 0,5 мг 1 раз в неделю, дозу можно увеличить до 1 мг 1 раз в неделю. **Побочное действие.** Наиболее часто регистрируемые нежелательными реакциями во время КИ являлись нарушения со стороны ЖКТ, включая тошноту, диарею и рвоту. **Передозировка.** В случае передозировки рекомендуется проведение соответствующей симптоматической терапии. **Особые указания. Острый панкреатит.** При применении агонистов рецепторов ГПП-1 наблюдались случаи развития острого панкреатита. **Форма выпуска.** Раствор для подкожного введения 1,34 мг/мл, шприц-ручка 0,25 мг/доза или 0,5 мг/доза №1; шприц-ручка 1 мг/доза №1. **Срок годности.** 3 года. **Условия отпуска.** По рецепту. Для более полной информации см. инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения, за полной информацией обращайтесь к инструкции лекарственного препарата Оземпик®.



ООО «Ново Нордиск»

Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 15, оф. 41
Тел. +7 (495) 956-11-32, факс +7 (495) 956-50-13
www.novonordisk.ru • www.novonordisk.com

1 РАЗ В НЕДЕЛЮ
OZEMPIC®
ОЗЕМПИК® | СЕМАГЛУТИД

RU2002M00038

Джардинс®

СИЛА, КОТОРАЯ ПОМОГАЕТ ДОСТИГАТЬ БОЛЬШЕГО

Многофакторные преимущества^{1**}
Доказанная кардио-
и нефропротекция^{1*}

Показал:

38%

снижение ОР
СС-смерти^{**1}

35%

снижение ОР
госпитализаций
по причине СН^{**1}

39%

снижение ОР
возникновения
или ухудшения
нефропатий^{**2}

Включен более чем
в 70 рекомендаций в мире
благодаря доказанным
СС-преимуществам³⁻⁵

Джардинс®
(эмпаглифлозин)

Реклама

* У взрослых пациентов с СД2 и установленными СС-заболеваниями в анамнезе¹

¹ Снижение ОР СС-смерти на 38% было достигнуто в общей популяции исследования EMPA-REG OUTCOME® (ОР=0,62; 95% ДИ: 0,49-0,77; p<0,001)¹

² Госпитализация по причине СН была вторичной конечной точкой исследования EMPA-REG OUTCOME® (ОР=0,65; 95% ДИ: 0,50-0,85)¹

³ Снижение ОР возникновения или ухудшения нефропатий: ОР=0,61; 95% ДИ: 0,53-0,70². Возникновение или ухудшение нефропатии определяется как прогрессирование макроальбуминурии, удвоение суточного креатинина, СКФ <45 мл/мин/1,73 м²; начало заместительной почечной терапии; смерть по причине хронической болезни почек. Возникновение или ухудшение нефропатии были заранее определенными вторичными конечными точками в исследовании EMPA-REG OUTCOME®

⁴ В дополнение к сахароснижающему эффекту, Джардинс® продемонстрировал снижение веса и артериального давления. Джардинс® не показан для снижения веса и артериального давления⁶.

СД2 – сахарный диабет 2 типа, СН – сердечная недостаточность СС – сердечно-сосудистый, ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал, СКФ – скорость клубочковой фильтрации

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117-2128. 2. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016. 3. Diabetes Care 2019 Dec; dc190066. doi: 10.2337/dc19-0066. 4. Cosentino F, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J 2019;00:1-69. 5. Diabetes Care. 2020;43(Suppl.1):S98-S110. doi: 10.2337/dc20-S009. 6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Джардинс®.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЖАРДИНС®

Регистрационное удостоверение: ЛП-002735. **Торговое наименование:** Джардинс. **Международное непатентованное наименование:** эмпаглифлозин. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав. 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: действующее вещество: эмпаглифлозин – 10,000 мг/25,000 мг. **Фармакотерапевтическая группа.** Гипогликемическое средство для перорального применения – ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа. **Код АТХ:** A10BK03. **Показания к применению.** Для терапии сахарного диабета 2 типа у взрослых пациентов с неадекватным гликемическим контролем в дополнение к диетотерапии и физическим упражнениям: в качестве монотерапии; в качестве комбинированной терапии с другими гипогликемическими препаратами, включая инсулин. Препарат показан пациентам с сахарным диабетом 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском* в комбинации со стандартной терапией сердечно-сосудистых заболеваний с целью снижения: общей смертности за счет снижения сердечно-сосудистой смертности; сердечно-сосудистой смертности или госпитализации по поводу сердечной недостаточности. *Высокий сердечно-сосудистый риск определен как наличие хотя бы одного из следующих заболеваний и/или состояний: ИБС (инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование коронарных артерий, ИБС с поражением одного коронарного сосуда, ИБС с поражением нескольких коронарных сосудов); ишемический или геморрагический инсульт в анамнезе; заболевания периферических артерий (симптоматика или без). **Противопоказания.** Гиперчувствительность к эмпаглифлозину и/или любому вспомогательному веществу в составе препарата. Сахарный диабет 1 типа. Диабетический кетоацидоз. Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (в состав препарата входит лактозы моногидрат). Почечная недостаточность при СКФ <45 мл/мин/1,73 м². Беременность и период грудного вскармливания. Возраст старше 85 лет. Возраст до 18 лет (в связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности). **С осторожностью.** Пациенты с риском развития гиповолемии (применение гипотензивных препаратов со случаями артериальной гипотензии в анамнезе). При заболеваниях желудочно-кишечного тракта, приводящих к потере жидкости. Возраст старше 75 лет. Применение в комбинации с производным сульфонилмочевины или инсулином. Инфекции мочеполовой системы. Диета с низким содержанием углеводов. Диабетический кетоацидоз в анамнезе. Низкая секреторная активность бета-клеток поджелудочной железы. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания.** Применение эмпаглифлозина во время беременности противопоказано ввиду недостаточности данных по эффективности и безопасности. Данные, полученные в доклинических исследованиях у животных, свидетельствуют о проникновении эмпаглифлозина в грудное молоко. Не исключается риск воздействия на новорожденных и детей при грудном вскармливании. Применение эмпаглифлозина в период грудного вскармливания противопоказано. При необходимости применения эмпаглифлозина в период грудного вскармливания кормление грудью следует прекратить. **Способ применения и дозы.** Монотерапия или комбинированная терапия. Рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг (1 таблетка дозировкой 10 мг) 1 раз в сутки. Препарат следует принимать внутрь, запивая водой. В случае если суточная доза 10 мг не обеспечивает адекватного гликемического контроля, доза может быть увеличена до 25 мг (1 таблетка дозировкой 25 мг) 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза составляет 25 мг. Препарат ДЖАРДИНС может приниматься независимо от приема пищи в любое время дня. При совместном применении препарата ДЖАРДИНС с производным сульфонилмочевины или инсулином. **Часто.** Инфекционные и паразитарные заболевания – вагинальный кандидоз, вульвовагинит, баланит и другие генитальные инфекции, инфекции мочевыводящих путей (в том числе пиелонефрит и уросепсис). **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей** – зуд (генерализованный), сыпь на коже. **Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей** – увеличение мочеиспускания. **Общие расстройства и нарушения в месте введения** – жажда. **Лабораторные и инструментальные данные** – повышение концентрации липидов в плазме крови. **Нечасто.** Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей – крапивница. **Нарушения со стороны сосудов** – гиповолемия. **Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей** – дисурия. **Лабораторные и инструментальные данные** – снижение скорости клубочковой фильтрации, повышение концентрации креатинина в плазме крови, повышение гематокрита. Полный перечень нежелательных реакций с указанием их абсолютной частоты представлен в инструкции по медицинскому применению. **Условия хранения.** При температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности.** 3 года. Не следует принимать препарат по истечении срока годности. **Условия отпуска.** По рецепту. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**

Рекомендуйте самый продаваемый глюкометр в России[^] OneTouch Select Plus Flex[®]!



**БРОШЮРА ПО ПИТАНИЮ
В ПОДАРОК**

- **Удобный** Подскажет цветом, что означает результат
- **Простой** Легко научиться[†] и просто использовать
- **Точный** Доказано 5-летними клиническими исследованиями

**Вместе
легче!**

Свободный доступ к онлайн-
курсам по управлению диабетом

svami.onetouch.ru
8 800 200 83 53

Реклама. Для медицинских специалистов. Товар сертифицирован. Plus — Плюс. Technology — Технология. *Согласно данным базы ООО «АЙКЮБИВА Солюшнс» «Аудит медицинских приборов в РФ» глюкометр OneTouch Select Plus Flex[®] является лидером по объему продаж в упаковках и в рублях в оптовых ценах среди глюкометров по итогам 2019 года. Источник: данные ООО «АЙКЮБИВА Солюшнс», полученные из базы данных «Аудит медицинских приборов в РФ, февраль 2020 года». [†]В маркетинговом исследовании, проведенном в США в 2014 году с использованием онлайн-симулятора глюкометра и приложения, 92% из 76 врачей согласились с утверждением. Рег. уд. № РЗН 2018/6792 от 24.03.2020. © ООО «ЛайфСкан Раша», 2020. 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 4, эт. 2, пом. I, ком. 2. GL-SPX-2000028.

ONETOUCH[®]



Контроль СД 2 типа с самого начала и на долгие годы



Краткая инструкция по применению препарата Диабетон® МВ

Состав.* Одна таблетка с модифицированным высвобождением содержит: гликлазид — 60 мг, вспомогательные вещества, в том числе лактозы моногидрат. **Показания к применению.*** Сахарный диабет 2 типа при недостаточной эффективности диетотерапии, физических нагрузок и снижения массы тела. **Профилактика осложнений сахарного диабета:** снижение риска микрососудистых (нефропатия, ретинопатия) и макрососудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа путем интенсивного гликемического контроля. **Способ применения и дозы.*** Внутрь, 1 раз в сутки, предпочтительно во время завтрака. Суточная доза может составлять 30–120 мг (1/2–2 таблетки). Коррекции дозы для пациентов старше 65 лет и пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести не требуется. Рекомендуется проведение тщательного медицинского контроля. 1 таблетка препарата Диабетон® МВ 60 мг эквивалентна 2 таблеткам Диабетон® МВ 30 мг. Наличие насечки на таблетках 60 мг позволяет делить таблетку и принимать суточную дозу как 30 мг, так и при необходимости 90 мг. У пациентов, относящихся к группе риска развития гипогликемии, рекомендуется использовать минимальную дозу (30 мг). **Комбинированный приём с другим гипогликемическим лекарственным средством:** Диабетон® МВ может применяться в сочетании с биганидами, ингибиторами альфа-глюкозидазы или инсулином. **Противопоказания.*** Повышенная чувствительность к гликлазиду, вспомогательным веществам, входящим в состав препарата, другим производным сульфонилмочевины, в том числе и гликлазида, может развиваться гипогликемия, в некоторых случаях — в тяжелой и продолжительной форме, требующей госпитализации и внутривенного введения раствора глюкозы-галактозной мальабсорбцией. **Особые указания.*** При приеме производных сульфонилмочевины, в том числе и гликлазида, может развиваться гипогликемия, в некоторых случаях — в тяжелой и продолжительной форме, требующей госпитализации и внутривенного введения раствора препарата Диабетон® МВ. Пациенту необходимо разъяснить важность соблюдения диеты, необходимость регулярных физических нагрузок и регулярного контроля концентрации глюкозы в крови. Препарат может быть назначен только тем пациентам, которые питаются регулярно (включая завтрак). Необходимо соблюдать осторожность при назначении гликлазида пациентам с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. В состав препарата входит лактоза. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.*** 1) *Препараты и вещества, способствующие увеличению риска развития гипогликемии.* Противопоказанные сочетания: миконазол; не рекомендуемые сочетания: фенилбутазон, этанол; сочетания, требующие осторожности: другие сахароснижающие средства (инсулин, акарбоза, метформин, тиазолидиндионы, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, агонисты рецепторов ГПП-1); бета-адреноблокаторы, флуконазол; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл, эналаприл); блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов; ингибиторы моноаминоксидазы; сульфаниламиды; кларитромицин и нестероидные противовоспалительные препараты. 2) *Препараты, способствующие увеличению содержания глюкозы в крови.* Нерекомендуемые сочетания: даназол; сочетания, требующие осторожности: фторхинолоны. 4) *Сочетания, требующие внимания:* антикоагулянты (например, варфарин). Может потребоваться коррекция дозы антикоагулянта. 3) *Препараты, которые могут вызвать дисгликемию (изменение концентрации глюкозы в крови).* Сочетания, требующие осторожности: фторхинолоны. 4) *Сочетания, требующие внимания:* антикоагулянты (например, варфарин). Может потребоваться коррекция дозы антикоагулянта. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания.*** Беременность: рекомендуется заменить на инсулинотерапию или заранее — в случае планируемой беременности, или сразу после выявления беременности. **Период грудного вскармливания:** противопоказан. **Фертильность.*** Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами.* Пациенты должны быть осведомлены о симптомах гипогликемии и должны соблюдать осторожность, особенно в начале терапии. **Побочное действие.*** Гипогликемия, боль в животе, тошнота, рвота, диспепсия, диарея, запор. **Реже:** сыпь, зуд, крапивница, отек Квинке, эритема, макулопапулезная сыпь, буллезные реакции (такие как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз) и в исключительных случаях лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром). Гематологические нарушения (анемия, лейкопения, тромбоцитопения, гранулоцитопения), повышение активности печеночных ферментов (аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), щелочная фосфатаза), гепатит (единичные случаи). При появлении холестатической желтухи необходимо прекратить терапию. Преходящие зрительные расстройства, особенно в начале терапии. Побочные эффекты, присущие производным сульфонилмочевины: эритроцитопения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия, панцитопения, аллергический васкулит, гипонатриемия. Повышение активности печеночных ферментов, нарушение функции печени (например, с развитием холестаза и желтухи) и гепатит, в отдельных случаях приводящие к жизнеугрожающей печеночной недостаточности. **Передозировка.*** В случае гипогликемической комы пациенту внутривенно вводят раствор глюкозы. Необходимо оказание срочной медицинской помощи с немедленной госпитализацией. **Форма выпуска.*** Таблетки с модифицированным высвобождением 60 мг. По 14, 15 или 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал), по 1, 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия (при необходимости). **Производитель.*** «Лаборатории Сервье Индастри», Франция. ООО «СЕРВЬЕ РУС», Россия.

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

АО «Сервье», 125196, Москва, ул. Лесная, д. 7, этаж 7/8/9, тел. (495) 937 07 00, факс (495) 937 07 01, www.servier.ru



УЧРЕДИТЕЛИ и ИЗДАТЕЛЬ:

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

«САХАРНЫЙ ДИАБЕТ»:

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

ИНДЕКСАЦИЯ:

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

Рекомендован ВАК

Импакт-фактор РИНЦ 2018

3,312*

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

КОНТАКТЫ РЕДАКЦИИ:

Адрес: 117036, Россия, Москва ул. Дм. Ульянова, 11
E-mail: 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 Гривороновский пр-д, дом 4

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

Сдано в набор 09.08.2020 г.
Подписано в печать 12.10.2020 г.
Формат 60X90/8
Печать офсетная
Усл. печ. лист 8. Тираж 5000 экз.
Отпечатано с готовых диапозитивов

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

ПОДПИСКА:

По каталогу «Пресса России»
в отделениях Почты России
и online <http://pressa-rf.ru>
T20795 – подписной индекс

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

Сахарный диабет

Том 23, №4

Июль-Август

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 (Падуа, Италия)
BATTILINO TADEJ, MD, PhD (Любляна, Словения)
LEVIT Sh., M.D., PhD (Хадера, Израиль)
RASA I., MD, Lecturer (Рига, Латвия)

FOUNDERS & PUBLISHER

Endocrinology Research Centre,
Russian Association of Endocrinologists

INDEXATION

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

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

*Q3 in "Internal Medicine" category

EDITORIAL CONTACT

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

E-mail: 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

Print version should be subscribe via
"Press of Russia"
service online on <http://pressa-rf.ru>

T20795 - subscription index

PUBLICATION ETHICS

The journal is compliant with publication ethics standards by:

ICMJE – International Committee of Medical Journal Editors

WAME – World association of medical editors

COPE – Committee on publication ethics

ORI – The office of research integrity

CSE – Council of science editors

EASE – European Association of Science Editors

See journal's code of conduct:

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

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

Diabetes Mellitus

Vol. 23 Issue 4 July-August 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)
BATELINO 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)

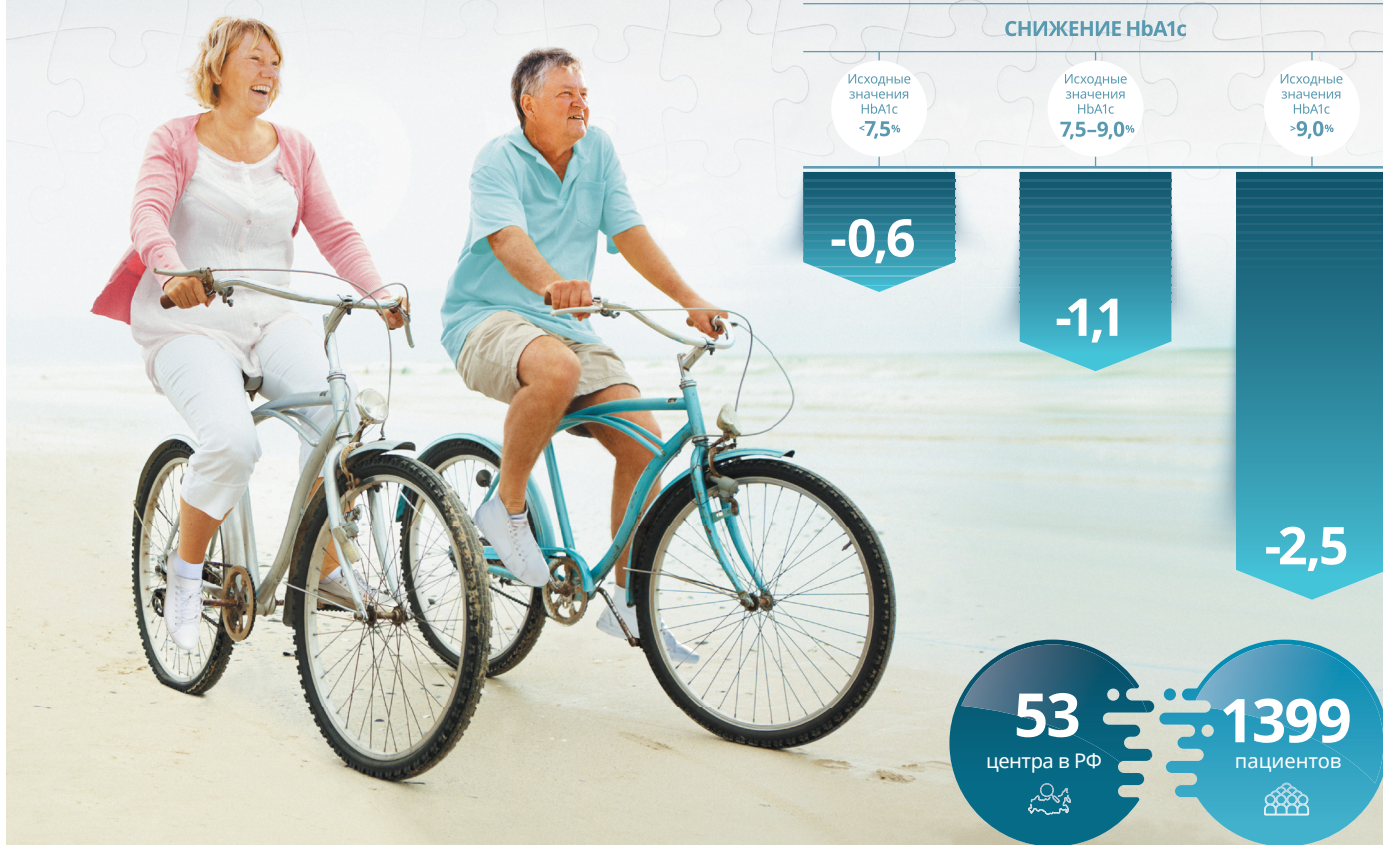
С О Д Е Р Ж А Н И Е T A B L E O F C O N T E N T S

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		ORIGINAL STUDIES	
А.Ю. Майоров, Р.В. Драй, Т.Л. Каронова, О.И. Авдеева, И.Е. Макаренко, Е.О. Кокшарова, Е.Е. Мишина, Ю.А. Севастьянова, О.В. Афонкина ОЦЕНКА БИОПОДОБИЯ ПРЕПАРАТОВ РИНГЛАР® (ООО «ГЕРОФАРМ», РОССИЯ) И ЛАНТУС® («САНОФИ-АВЕНТИС ДОЙЧЛАНД ГМБХ», ГЕРМАНИЯ) С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА ЭУГЛИКЕМИЧЕСКОГО ГИПЕРИНСУЛИНЕМИЧЕСКОГО КЛЭМПА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА: ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	304	Mayorov A.Y., Drai R.V., Karonova T.L., Avdeeva O.I., Makarenko I.E., Koksharova E.O., Mishina E.E., Sevastyanova Y.A., Afonkina O.V. EVALUATION OF BIOSIMILARITY OF RINGLAR® (GEROPHARM LLC, RUSSIA) AND LANTUS® (SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH, GERMANY) USING THE EUGLYCEMIC HYPERINSULINEMIC CLAMP TECHNIQUE IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES: DOUBLE-BLIND RANDOMIZED CLINICAL TRIAL	
А.Г. Демина, В.Б. Бреговский, И.А. Карпова БЛИЖАЙШИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ АКТИВНОЙ СТАДИИ СТОПЫ ШАРКО В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ	316	Demina A.G., Bregovskiy V.B., Karpova I.A. SHORT-TERM OUTCOMES OF TREATMENT OF ACTIVE STAGE OF CHARCOT FOOT IN OUTPATIENT SETTING	
Е. Arora, Н. Korada, Т. Devasia, Rama Bhat, G. Kamath, A. Maiya ПРОФИЛЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА – СТАЦИОНАРНОЕ ОБСЕРВАЦИОННОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ, ПРОВЕДЕННОЕ В ПРИБРЕЖНОЙ КАРНАТАКЕ	324	Arora E., Korada H., Devasia T., Bhat R., Kamath G., Maiya A. PROFILE OF PERIPHERAL ARTERIAL DISEASE IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS – A HOSPITAL-BASED OBSERVATIONAL STUDY IN COASTAL KARNATAKA	
ОБЗОРЫ		REVIEWS	
И.В. Кононенко, О.М. Смирнова, А.Ю. Майоров, М.В. Шестакова КЛАССИФИКАЦИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА. ВСЕМИРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. 2019 Г. ЧТО НОВОГО?	329	Kononenko I.V., Smirnova O.M., Mayorov A.Y., Shestakova M.V. CLASSIFICATION OF DIABETES. WORLD HEALTH ORGANIZATION 2019. WHAT'S NEW?	
Е.С. Шилова, Н.В. Боровик, М.И. Ярмолинская ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ У БЕРЕМЕННЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ	340	Shilova E.S., Borovik N.V., Yarmolinskaya M.I. DIABETIC NEPHROPATHY IN TYPE 1 DIABETES AND PREGNANCY. MODERN VIEW OF THE PROBLEM	
Т.С. Паневин, О.В. Желябина, М.С. Елисеев, М.В. Шестакова УРАТСНИЖАЮЩИЕ ЭФФЕКТЫ ИНГИБИТОРОВ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ-4	349	Panevin T.S., Zhelyabina O.V., Eliseev M.S., Shestakova M.V. URATE-LOWERING EFFECTS OF DIPEPTIDYL PEPTIDASE-4 INHIBITORS	
Н.А. Петунина, И.А. Кузина, Л.В. Недосугова СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ ГЛИКЛАЗИДА И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА	357	Petunina N.A., Kuzina I.A., Nedosugova L.V. CURRENT DATA ON THE EFFECTIVENESS OF GLICLAZIDE AND MOLECULAR MECHANISMS OF ACTION OF THE DRUG	
И.В. Доброхотов, О.М. Веселова, Р.О. Любимов ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ РОЛЬ ГАЛАНИНА В ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА	368	Dobrokhotoy I.V., Veselova O.M., Lyubimov R.O. POTENTIAL ROLE OF GALANINE IN THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS	
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ		CASE REPORT	
П.С. Бардюгов, М.В. Паршиков, Г.Р. Галстян, Н.В. Ярыгин ПОКАЗАНИЯ К РАЗЛИЧНЫМ ВАРИАНТАМ ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ДЕФОРМАЦИЙ СТОПЫ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРООСТЕОАРТРОПАТИИ	374	Bardyugov P.S., Parshikov M.V., Galstyan G.R., Yarygin N.V. INDICATIONS FOR VARIOUS OPTIONS OF FOOT DEFORMITIES ORTHOPEDIC CORRECTION IN DIABETIC NEUROOSTEOARTHROPATHY	



ЗНАЧИМОЕ СНИЖЕНИЕ HbA1c, ДОКАЗАННОЕ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКОЙ*

* ИССЛЕДОВАНИЕ ENTIRE¹



1. Шестакова М.В. Проблемы эндокринологии 2020;66(2):49-60

Сокращенная информация по назначению. Торговое название препарата: ВИПИДИЯ®, РУ № ЛП-002644 от 01.06.2017. **МНН:** алоглиптин. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 12,5, 25 мг. **Показания к применению:** сахарный диабет 2-го типа — для улучшения гликемического контроля при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок; у взрослых в качестве монотерапии, в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами или с инсулином. **Способ применения и дозы:** препарат принимают внутрь. Рекомендуемая доза препарата Випидия® составляет 25 мг один раз в сутки в качестве монотерапии, или в дополнение к метформину, тиазолидину, производным сульфонилмочевины или инсулину, или в качестве трехкомпонентной комбинации с метформинном, тиазолидином или инсулином. Препарат Випидия® может приниматься независимо от приема пищи. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая водой. При назначении в дополнение к метформину или тиазолидину дозу последних препаратов следует оставить без изменения. При комбинировании препарата Випидия® с производным сульфонилмочевины или инсулином дозу последних целесообразно уменьшить для снижения риска развития гипогликемии. В связи с риском развития гипогликемии следует соблюдать осторожность при назначении трехкомпонентной комбинации препарата Випидия® с метформинном и тиазолидином. Эффективность и безопасность алоглиптина при приеме в тройной комбинации с метформинном и производным сульфонилмочевины окончательно не установлены. Пациентам с легкой почечной недостаточностью коррекции дозы препарата Випидия® не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести доза препарата Випидия® составляет 12,5 мг один раз в сутки. Алоглиптин не изучался у пациентов, проходящих перитонеальный диализ. Не требуется коррекции дозы у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести. Не требуется коррекции дозы препарата Випидия® у пациентов старше 65 лет. Подробное описание способа применения и доз содержится в инструкции по применению. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к алоглиптину или к любому вспомогательному веществу или серьезные реакции гиперчувствительности к любому ДПП-4-ингибитору в анамнезе, в том числе анафилактические реакции, анафилактический шок и ангионевротический отек; сахарный диабет 1-го типа, диабетический кетоацидоз; хроническая сердечная недостаточность (функциональный класс III-IV); тяжелая печеночная недостаточность из-за отсутствия клинических данных о применении; тяжелая почечная недостаточность; беременность, период грудного вскармливания в связи с отсутствием клинических данных по применению; детский возраст до 18 лет в связи с отсутствием клинических данных по применению. Побочное действие (часто): головная боль, боль в эпигастриальной области, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, зуд, сыпь, инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. С осторожностью: острый панкреатит в анамнезе. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести. В комбинации с производным сульфонилмочевины или инсулином. Прием трехкомпонентной комбинации препарата Випидия® с метформинном и тиазолидином. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Сокращенная информация по назначению. Торговое название препарата: ВИПДОМЕТ®, РУ № ЛП-004576. **МНН:** Алоглиптин+метформин. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 12,5 мг + 500 мг, 12,5 мг + 1000 мг. **Показания к применению:** сахарный диабет 2-го типа: у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет и старше для улучшения гликемического контроля в дополнение к диетотерапии и физическим нагрузкам; монотерапия; у пациентов, не достигших адекватного контроля гликемии на фоне монотерапии метформинном, или в качестве замещения у тех, кто уже получает комбинированное лечение метформинном и алоглиптинном в виде монопрепаратов; комбинированная терапия: в комбинации с пиоглитазоном, когда терапия метформинном и пиоглитазоном не приводит к адекватному контролю гликемии; в комбинации с инсулином, когда терапия инсулином и метформинном не приводит к адекватному контролю гликемии. **Способ применения и дозы:** препарат принимают внутрь. Препарат Випдомет® следует принимать по 1 таблетке 2 раза в сутки одновременно с приемом пищи с целью уменьшения нежелательных воздействий со стороны желудочно-кишечного тракта. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая водой. В случае если пациент пропустил прием препарата Випдомет®, он должен принять его сразу после того, как вспомнит о пропущенном приеме препарата. Не следует принимать двойную дозу препарата Випдомет® одновременно, в данном случае прием дозы следует пропустить. Доза препарата Випдомет® должна подбираться индивидуально. Для пациентов, не достигших адекватного контроля гликемии при монотерапии метформинном: рекомендуемая доза препарата Випдомет® — 1 таблетка 12,5 мг + 500 мг или 12,5 мг + 1000 мг 2 раза в сутки в зависимости от уже принимаемой дозы метформина, что соответствует 25 мг алоглиптина и 1000 мг или 2000 мг метформина в сутки. Для пациентов, не достигших адекватного контроля гликемии при комбинированной терапии метформинном и пиоглитазоном в максимально переносимой дозе: препарат Випдомет® назначают в дополнение к пиоглитазону, при этом принимаемая доза пиоглитазона должна быть сохранена. Рекомендуемая доза препарата Випдомет® — 1 таблетка 12,5 мг + 500 мг или 12,5 мг + 1000 мг 2 раза в сутки в зависимости от уже принимаемой дозы метформина, что соответствует 25 мг алоглиптина и 1000 мг или 2000 мг метформина в сутки. При проведении данной терапии следует соблюдать осторожность в связи с риском развития гипогликемии. В случае развития гипогликемии возможно рассмотрение снижения применяемых доз метформина или пиоглитазона. В качестве замещения у пациентов, принимающих алоглиптин и метформин в виде монопрепаратов: суточная доза алоглиптина и метформина в составе препарата Випдомет® должна соответствовать суточным дозам алоглиптина и метформина, принимаемым ранее. Разовая доза алоглиптина в составе препарата Випдомет® должна быть снижена в 2 раза, поскольку таблетка принимается 2 раза в сутки, при этом разовая доза метформина должна оставаться неизменной. Для пациентов, не достигших адекватного контроля гликемии на фоне терапии комбинацией метформина в максимально переносимой дозе и инсулина: доза препарата Випдомет® должна обеспечивать прием алоглиптина в дозе 12,5 мг 2 раза в сутки и прием метформина в ранее принимаемой дозе. Во избежание риска развития гипогликемии возможно снижение дозы инсулина. Максимальная рекомендованная суточная доза препарата Випдомет® составляет 2 таблетки. **Подробное описание способа применения и доз содержится в инструкции по применению. Противопоказания:** гиперчувствительность к алоглиптину, или метформину, или к любому вспомогательному веществу, или серьезные реакции гиперчувствительности к любому ДПП-4-ингибитору в анамнезе, в том числе анафилактические реакции, анафилактический шок и ангионевротический отек; сахарный диабет 1-го типа; любой тип острого метаболического ацидоза: лактоацидоз (в том числе и в анамнезе), диабетический кетоацидоз; диабетическая прекома, кома; почечная недостаточность средней или тяжелой степени (клиренс креатинина (КК) менее 60 мл/мин); острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек: дегидратация (повторная рвота, диарея), лихорадка, тяжелые инфекционные заболевания, состояния гипоксии (шок, сепсис, инфекции почек, бронхолегочные заболевания); клинически выраженные проявления острых и хронических заболеваний/состояний, которые могут приводить к тканевой гипоксии (в том числе острая и хроническая сердечная недостаточность с нестабильными показателями гемодинамики, дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда); печеночная недостаточность, нарушения функции печени; острая алкогольная интоксикация, хронический алкоголизм; соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут); применение в течение 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с внутривенным введением йодсодержащего контрастного вещества; обширные хирургические операции. **Побочное действие (очень часто и часто):** инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, головная боль, нарушение вкуса (металлический привкус во рту), боль в животе, диарея, потеря аппетита, тошнота, рвота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гастроэнтрит, гастрит, зуд, сыпь, гипогликемия в случае совместного применения с препаратами, содержащими сульфонилмочевину или инсулин. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. С осторожностью:** у пациентов в возрасте старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактоацидоза; применение препарата Випдомет® в комбинации с пиоглитазоном; у пациентов с панкреатитом в анамнезе. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий

АО «Нижфарм», Саганская, д.7, Бокс №459, Нижний Новгород, Россия, 603950.
Тел.: +7 (831) 278 80 88, факс: +7 (831) 430 72 13.
E-mail: med@stada.ru
www.stada.ru

6666832002M00043

STADA

Наша миссия - ваше здоровье

ОЦЕНКА БИОПОДОБИЯ ПРЕПАРАТОВ РИНГЛАР® (ООО «ГЕРОФАРМ», РОССИЯ) И ЛАНТУС® («САНОФИ–АВЕНТИС ДОЙЧЛАНД ГМБХ», ГЕРМАНИЯ) С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА ЭУГЛИКЕМИЧЕСКОГО ГИПЕРИНСУЛИНЕМИЧЕСКОГО КЛЭМПА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА: ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

© А.Ю. Майоров¹, Р.В. Драй², Т.Л. Каронова³, О.И. Авдеева^{2*}, И.Е. Макаренко², Е.О. Кокшарова¹, Е.Е. Мишина¹, Ю.А. Севастьянова², О.В. Афонкина²

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

²ГК «Герофарм», Санкт–Петербург

³Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, Санкт–Петербург

ОБОСНОВАНИЕ. Профилактика развития микро- и макрососудистых осложнений у больных сахарным диабетом (СД) стимулировала поиск аналогов инсулина, позволяющих максимально близко имитировать физиологическую секрецию инсулина у здоровых людей. Важную роль в полноценном обеспечении больных качественными препаратами инсулина занимают биосимиляры (биоаналоги референтных препаратов). В программу клинических исследований биоаналогов препаратов инсулина входят исследования фармакологии: фармакокинетики (ФК), фармакодинамики (ФД) и исследование клинической безопасности.

ЦЕЛЬ. Продemonстрировать, что РинГлар® (ООО «ГЕРОФАРМ», Россия) и Лантус® («Санofi–Авентис Дойчланд ГмбХ», Германия) имеют сопоставимые ФК- и ФД-профили, а также безопасность в условиях гиперинсулинемического эугликемического клэмп (ГЭК) у пациентов с СД 1 типа (СД1). Разрешение МЗ РФ № 150 от 03.03.2016.

МЕТОДЫ. В исследование были включены 42 больных СД1 в возрасте 18–65 лет. Дизайн исследования – двойное слепое рандомизированное перекрестное исследование сравнительной ФК и ФД. Инъекции исследуемых препаратов осуществляли после введения в эугликемию перед ГЭК в дозе 0,6 ЕД/кг однократно подкожно в переднюю брюшную стенку. В течение исследования проводили регулярный забор крови, в образцах определяли количество инсулина гларгин методом иммуноферментного анализа. Эти результаты использованы для расчета ФК-параметров и построения кривых «концентрация–время». На основании уровня гликемии корректировали скорость инфузии глюкозы, данные которой использованы для расчета ФД-параметров.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Препараты РинГлар® и Лантус® имеют сопоставимые ФК- и ФД-профили в условиях ГЭК у пациентов с СД1, а также идентичный профиль безопасности. Доверительные интервалы для отношений геометрических средних значений ФК-параметра $AUC_{ins,0-t}$ составил 81,02–120,62%, ФД-параметра AUC_{GIR0-t} – 85,43–115,64, что попадает в заданные нормативными документами границы 80–125% для установления сопоставимости между препаратами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. На основании проведенного клинического исследования препараты РинГлар® и Лантус® являются эквивалентными.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инсулин гларгин; биосимиляр; фармакокинетика; фармакодинамика; сопоставимость; скорость инфузии глюкозы; РинГлар; Лантус

EVALUATION OF BIOSIMILARITY OF RINGLAR® (GEROPHARM LLC, RUSSIA) AND LANTUS® (SANOFI–AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH, GERMANY) USING THE EUGLYCEMIC HYPERINSULINEMIC CLAMP TECHNIQUE IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES: DOUBLE–BLIND RANDOMIZED CLINICAL TRIAL

© Alexander Y. Mayorov¹, Roman V. Drai², Tatyana L. Karonova³, Olga I. Avdeeva^{2*}, Igor E. Makarenko², Ekaterina O. Koksharova¹, Ekaterina E. Mishina¹, Yulia A. Sevastyanova², Olena V. Afonkina²

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Pharmaceutical Company Geropharm, Saint-Petersburg, Russia

³Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia

BACKGROUND: Prevention of the development of micro- and macrovascular complications in patients with diabetes mellitus (DM) encouraged the search for insulin analogues that allow imitating, as close as possible, a normal physiological insulin secretion in healthy people. Biosimilars (bioanalogues of reference products) play an important role in the full provision with high-quality insulin medications throughout patients. The program of clinical trials of insulin bioanalogues includes pharmacology studies: pharmacokinetics (PK), pharmacodynamics (PD) and clinical safety research.

AIMS: To test whether RinGlar® (GEROPHARM LLC, Russia) and Lantus® (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Germany) have similar PK and PD profiles in a hyperinsulinemic euglycaemic clamp (HEC) setting in patients with type 1 diabetes mellitus. Permission of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 150 of 03/03/2016.

MATERIALS AND METHODS: The study was conducted in 42 patients with type 1 diabetes aged 18 to 65 years. A double-blind, randomized, crossover study of comparative PK and PD of drugs was chosen as a study design. The investigational products were injected after achieving a state of euglycemia before the HEC in a single dose of 0.6 U/kg subcutaneously into the subcutaneous fat of the anterior abdominal wall. During the study, regular blood sampling was performed, the amount of insulin glargine in the samples was determined by ELISA. The results are used to calculate the PK parameters and generate the concentration-time curves. The glucose infusion rate was corrected based on the measurement of glycemia. These data are used to calculate the PD parameters.

RESULTS: RinGlar® and Lantus® interventions have comparable PK and PD profiles in HEC setting in patients with type 1 diabetes. This is confirmed by the similarity of the main PK/PD parameters, PK/PD curves, and comparable safety. The confidence intervals of the geometric mean ratio were 81.02% – 120.62% for the PK parameter $AUC_{ins,0-t^*}$ and 85.43% – 115.64% for the PD-parameter AUC_{GIR0-t^*} , which fall within the specified limits of 80% – 125% to establish comparability between drugs.

CONCLUSIONS: Results of the clinical trial demonstrate the biosimilarity of the products RinGlar® and Lantus®.

KEYWORDS: *Insulin glargine; biosimilar; pharmacokinetics; pharmacodynamics; comparability; glucose infusion rate; RinGlar; Lantus*

Инсулин жизненно необходим для патогенетической терапии больных сахарным диабетом 1 типа (СД1). Его использование для лечения СД берет свое начало в 20-х гг. прошлого столетия. За столетнюю историю развития инсулинотерапии произошло значительное усовершенствование качества вводимых препаратов. В конце XX в. был получен высококачественный человеческий инсулин методом генной инженерии. Профилактика развития специфических сосудистых осложнений требует приближения показателей гликемии у больного СД к таковым у здоровых людей. Все это стимулирует поиск аналогов инсулина с новыми фармакологическими свойствами, позволяющими максимально близко имитировать нормальную физиологическую как базальную, так и стимулированную секрецию инсулина у здоровых людей.

Применяющиеся в течение многих лет препараты генно-инженерного инсулина человека пролонгированного действия (НПХ-инсулины) нельзя назвать оптимальными из-за длительных пиков, недостаточной длительности действия (12 ч), а также значительной вариабельности всасывания, определяющей лабильность показателей гликемии [1].

Начиная с 2000 г., в клинической практике стал применяться длительно действующий аналог инсулина – инсулин гларгин (Лантус®) производства компании Sanofi-Aventis. Инсулин гларгин получен методом рекомбинации ДНК бактерий вида *Escherichia coli* (штаммы K12). Инсулин гларгин отличается от человеческого инсулина добавлением двух остатков аргинина в конец В-цепи и заменой аспарагина на глицин в положении A21 [2]. Эти две модификации привели к созданию стабильной структуры, которая растворима в кислой среде при pH 4 (раствор инсулина гларгина во флаконе прозрачен) и об-

разует микропреципитаты при введении в подкожную клетчатку с нейтральным значением pH, за счет чего замедляется всасывание препарата. Добавление небольшого количества цинка стабилизирует образующиеся преципитаты, что приводит к дополнительному увеличению длительности действия препарата. В результате инсулин гларгин характеризуется замедленным поступлением в кровь без пиков концентрации в течение продолжительного времени – 24 ч [2].

Новый аналог человеческого инсулина – беспииковый пролонгированный инсулин гларгин способен обеспечить более близкий к физиологическому уровень базальной инсулинемии, что позволяет достичь целевых уровней углеводного обмена при одновременном снижении риска ночных гипогликемий. Анализируя данные многочисленных клинических исследований, можно сделать вывод, что применение инсулина гларгин у пациентов с СД1 позволило снизить уровень HbA_{1c} не менее чем на 2% в течение 12 недель, причем целевой уровень $HbA_{1c} < 7\%$ был достигнут практически у половины пациентов. Нормализация уровня гликемии способствует снижению частоты развития специфических осложнений СД. Оценка удовлетворенности лечением инсулином гларгин выявила, что 99% пациентов с СД1 довольны лечением, из них 48% – очень удовлетворены. Аналогичные цифры были получены для пациентов с СД2, соответственно 98% и 47% [3].

Согласно данным Института информации в области здравоохранения IMS Health, на российском рынке инсулин гларгин представлен препаратами Лантус® и Туджео® производства компании «Санofi-Авентис».

Отечественное производство позволяет увеличить надежность обеспечения пациентов препаратами,

конкуренцию производителей и в итоге повысить доступность препаратов инсулина для людей с СД. В связи с этим активно разрабатываются биоаналогичные препараты. Согласно Федеральному закону (ФЗ-61), «Биоаналог – это биологический лекарственный препарат, схожий по параметрам качества, эффективности и безопасности с референтным (оригинальным) биологическим лекарственным препаратом в такой же лекарственной форме и имеющий идентичный способ введения» [4].

Европейским медицинским агентством в сентябре 2014 г. был зарегистрирован первый биосимиляр инсулина гларгин Abasaglar® [5], а в январе 2017 г. – Lusduna [6]. Биосимиляр инсулина гларгин производства компании «Гань энд Ли Фармасьютикалс» (Китай) был зарегистрирован МЗ РФ в сентябре 2017 г. Понимая важность наличия на рынке отечественных биосимиляров инсулина, фармацевтическая компания «ГЕРО-ФАРМ» в 2015 г. начала разработку молекулы биосимиляра инсулина гларгин. Осторожное отношение к препаратам, произведенным отечественными компаниями, особенно касательно инсулина, от введения которого зависит не только компенсация СД, но и жизнь пациента, требует ответа на вопрос – в какой степени этот биоаналог безопасен и сопоставим по эффекту с оригинальным препаратом?

Ответ на этот вопрос позволяют получить результаты сравнения фармакодинамического (ФД) и фармакокинетического (ФК) профилей препаратов [7–9].

Для изучения ФД- и ФК-свойств любого инсулинового препарата наиболее подходящим методом является техника гиперинсулинемического эугликемического клэмп (ГЭК) [8–10]. При этом субъекту исследования производится подкожное введение исследуемого инсулина, после чего осуществляется внутривенное введение 20%-го раствора глюкозы для компенсации гипогликемического эффекта инсулина. В ходе исследования с определенной частотой (обычно каждые 1–5 минут) измеряют концентрацию глюкозы в венозной крови и корректируют скорость инфузии глюкозы (СИГ) (GIR – glucose infusion rate) для удержания уровня глюкозы в крови на постоянном, заранее определенном для конкретного протокола уровне. Параллельно с этим с определенной частотой производится отбор образцов венозной крови для определения концентрации исследуемого инсулина. Таким образом, в результате исследования получают ФК- (концентрация–время) и ФД- (СИГ–время) кривые, которые используют для оценки ФД- и ФК-свойств исследуемого инсулина.

В связи с этим проведено сравнение ФД- и ФК-свойств препарата РинГлар® (ООО «ГЕРОФАРМ», Россия) и беспикового аналога человеческого инсулина длительного действия референтного препарата Лантус® («Санофи-Авентис Дойчланд ГмбХ», Германия) в условиях ГЭК у пациентов с СД1.

ЦЕЛЬ

Продемонстрировать, что РинГлар® (ООО «ГЕРО-ФАРМ», Россия) и Лантус® («Санофи-Авентис Дойчланд ГмбХ», Германия) безопасны и имеют сопоставимые ФК- и ФД-профили в условиях ГЭК на пациентах с СД1.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

В качестве дизайна исследования было выбрано двойное слепое рандомизированное перекрестное исследование сравнительной ФК и ФД тестируемого препарата (ТП) РинГлар®, раствор для подкожного введения, 100 ЕД/мл (ООО «ГЕРОФАРМ», Россия) и препарата сравнения (ПС) Лантус®, раствор для подкожного введения, 100 ЕД/мл («Санофи-Авентис Дойчланд ГмбХ», Германия).

Критерии соответствия

Критерии включения/невключения соответствовали регламентирующим стандартам [5–12]. Исследование было проведено у пациентов с СД1 (диагностированным не менее 1 года до визита скрининга) мужского пола в возрасте от 18 до 65 лет (включительно) европеоидной расы, с индексом массы тела 18,5–32,0 кг/м², получающих терапию препаратом Лантус® не менее 6 месяцев до скрининга. Подтверждением контролируемого гликемического состояния участников были показатели HbA_{1c} ≤8,0% и стабильная общая суточная доза инсулина не более 1,2 МЕ/кг массы тела на протяжении не менее 3 месяцев до скрининга. Для подтверждения СД1 и наличия у больного абсолютного дефицита инсулина оценивался показатель уровня С-пептида (≤0,3 нмоль/л (или 0,5 нг/мл)). Основными критериями не включения были: лабильное течение СД со склонностью к тяжелым гипогликемическим состояниям и кетоацидозу, клинически значимые осложнения СД, клинически значимые отклонения в жизненно важных показателях, ЭКГ и лабораторных анализах.

Условия проведения

Исследование было проведено на базе двух клинических центров: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации и ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Для участия в исследовании были привлечены пациенты с СД1 из базы данных пациентов исследовательских центров.

Продолжительность исследования

Длительность исследования для каждого добровольца не превысила 54 дня. Общая продолжительность исследования составила 5 месяцев (с 16.10.2017 по 16.02.2018).

Описание медицинского вмешательства

Каждый участник в данном исследовании прошел 5 визитов в исследовательский центр.

Визит 1 – скрининг. На данном визите, после подписания информированного согласия, собирался медицинский анамнез, проводились стандартные клинический и биохимический анализ крови, анализ мочи, физикальный осмотр, рассчитывался индекс массы тела, измерение жизненно важных показателей (артериального давления, частоты сердечных сокращений, частоты дыхательных движений). На основании результатов

врач-исследователь делал вывод о соответствии пациента критериям для участия в исследовании.

Визиты 2 и 4 – ГЭК. Участники, успешно прошедшие скрининг (сокращенный скрининг, см. ниже), допускались к проведению исследовательских периодов ГЭК. В периоде I ГЭК (Визит 2) проводилась рандомизация участников в одну из двух исследуемых групп, за исключением этого, период I ГЭК (Визит 2) и период II ГЭК (Визит 4) проходили аналогично. Пациентов, получающих препарат Лантус® вечером, не позднее чем за 2 суток до дня госпитализации, переводили на введение препарата утром. Таким образом, за 24 ч до старта ГЭК и 28 ч до инъекции исследуемого препарата (ИП) пациенты производили последнюю перед исследованием инъекцию препарата Лантус®. Участники накануне проведения ГЭК госпитализировались в клинический центр. Последний прием пищи был не позднее 20.00 с целью обеспечения проведения процедур исследования натощак с периодом голодания не менее 12 ч до инъекции ИП. Для поддержания уровня глюкозы в плазме пациентам при необходимости вводили инсулин короткого или ультракороткого действия не позднее 22:00 (10 ч до старта ГЭК, 14 ч до инъекции ИП).

Утром перед началом проведения процедур ГЭК проводили обследование в рамках изучения безопасности ИП (физикальный осмотр, оценку жизненно важных показателей). Старт ГЭК начинался не позднее 8:00 с введения пациента в эугликемию. Для этого пациенты заранее принимали горизонтальное положение. Производили постановку внутривенных катетеров и линии для инфузии: один катетер в вену руки для инфузии раствора Хумулин® Регуляр или 20% раствора глюкозы, второй катетер для контроля уровня глюкозы и инфузии физиологического раствора – в вену кисти или локтя другой руки. Раствор Хумулин® Регуляр для внутривенного введения через инфузомат готовили заранее в стерильных условиях: 50 ЕД инсулина + 2 мл 20% раствора альбумина; объем доводили до 50 мл физиологическим раствором. Непосредственно перед началом внутривенной инфузии производили забор крови для измерения уровня глюкозы.

Если уровень глюкозы в крови пациента был выше или ниже целевых показателей ($5,6 \pm 0,56$ ммоль/л), то не позднее 08:00 внутривенно с помощью инфузомата начинали вводить или раствор готового к введению инсулина короткого действия (Хумулин® Регуляр), или 20% раствор глюкозы. Скорость инфузии инсулина/глюкозы определялась исследователем исходя из той скорости, которая была необходима для поддержания гликемии таким образом, чтобы как минимум за 1 ч до введения ИП уровень глюкозы в крови составлял $5,6 \pm 0,56$ ммоль/л (100 ± 10 мг/дл). Измерение концентрации глюкозы в крови и коррекцию скорости инфузии глюкозы/инсулина осуществляли не реже, чем каждые 5 мин в течение инфузии растворов инсулина/глюкозы.

При удержании уровня глюкозы в крови в границах $5,6 \pm 0,56$ ммоль/л (100 ± 10 мг/дл) в течение 1 ч без внутривенного введения глюкозы и инсулина инсулин отключали за 15 минут до осуществления инъекции ИП. При этом общее время от начала процедуры до инъекции ИП было не менее 4 ч.

При условии стабильной эугликемии в течение не менее 15 мин (через 3 ч от старта ГЭК – точка «–60 мин») и 45 мин (через 3,5 ч от старта ГЭК – точка «–30 мин»)

и непосредственно перед введением ИП производили забор образцов крови для определения концентрации инсулина. За 30 мин до инъекции ИП и непосредственно перед инъекцией ИП проводили обследование в рамках изучения безопасности ИП согласно протоколу.

С целью снижения возможной необъективности исследователя перед отправкой в центр команда спонсора осуществляла маскировку ИП (каждому ИП соответствовал индивидуальный четырехзначный номер-код, назначенный при рандомизации). ИП поставлялся в клинический центр в одинаковых упаковках разослепленной команде, основной обязанностью участников которой, помимо прочего, была подготовка ИП перед введением субъекту исследования. Приготовление осуществлялось за определенное время до инъекции в соответствии с предоставленными инструкциями. После этого ИП в инсулиновом шприце передавался заслепленной команде для осуществления инъекции. ИП вводили в дозе 0,6 ЕД/кг однократно подкожно в область подкожножировой клетчатки передней брюшной стенки.

Целевой уровень эугликемии для данного ГЭК составлял $5,6 \pm 0,56$ ммоль/л (100 ± 10 мг/дл). Как только уровень гликемии, после введения ИП, снижался на более чем 0,28 ммоль/л (5 мг/дл) от среднего базального уровня глюкозы, начинали управляемую инфузию раствора глюкозы для поддержания целевого уровня глюкозы в крови. В первые 3 ч уровень глюкозы измеряли каждые 5 мин с последующим увеличением интервала между заборами крови. Если в течение ГЭК уровень глюкозы в крови у больного повышался более 11,1 ммоль/л на протяжении как минимум 30 мин, исследование останавливали из соображений безопасности и начинали коррекцию уровня глюкозы в крови путем в/в инфузии инсулина. С 20-го ч ГЭК или ранее в случае повышения значения глюкозы в крови выше 7,2 ммоль/л (130 мг/дл) каждый час проводили измерение концентрации кетоновых тел (β -гидроксимасляная кислота) в крови пациентов для исключения возникновения кетоацидоза на фоне окончания гипогликемического действия ИП.

Контроль гликемии и коррекцию СИГ (GIR) производили каждые 5 мин в течение первых 3 ч после инъекции ИП. С 3-го до 10-го часа – каждые 10 мин, с 10-го до 24-го часа (или до окончания гипогликемического действия ИП) – каждые 15 мин.

Визит 3 – сокращенный скрининг. Визит проходил перед II периодом ГЭК (визитом 4), с целью подтверждения соответствия участника критериям для продолжения исследования. Проводили процедуры, аналогичные визиту 1, кроме подписания информированного согласия, расчета индекса массы тела, исследований на ВИЧ, сифилис и гепатит.

Визит 5 – заключительный визит безопасности. На данном визите проводили стандартные клинический и биохимический анализ крови, анализ мочи, физикальный осмотр, оценку индекса массы тела, измерение жизненно важных показателей (артериального давления, частоты сердечных сокращений, частоты дыхательных движений).

Основной исход исследования

Первичными конечными точками в настоящем исследовании являлись ФК- и ФД-показатели ИП: суммарная

площадь под кривой (AUC) «концентрация исследуемого инсулина – время» в интервале времени от 0 до 24 ч ($AUC_{ins,0-24} = AUC_{ins,0-12} + AUC_{ins,12-24}$) и $AUC_{GIR0-24}$ – суммарная площадь под кривой «СИГ – время» в интервале времени от 0 до конца дозирования интервала, для ИП $AUC_{GIR0-24}$ является $AUC_{GIR0-24}$.

Дополнительные исходы исследования

Вторичными конечными точками в настоящем исследовании являлись ФК-показатели ИП: (1) $AUC_{ins,0-150\%}$ и (2) $AUC_{ins,150\%-24}$ (суммарные площади под кривой «концентрация исследуемого инсулина – время» в интервале времени от 0 до середины и от середины до конца дозирования интервала соответственно, то есть $AUC_{ins,0-12}$ и $AUC_{ins,12-24}$), (3) период полувыведения инсулина ($t_{1/2}$); а также следующие ФД-показатели: (4) $AUC_{GIR0-150\%}$ и (5) $AUC_{GIR150\%-24}$ (суммарные площади под кривой «СИГ – время» в интервале времени от 0 до середины и от середины до конца дозирования интервала соответственно, то есть $AUC_{GIR0-12}$ и $AUC_{GIR12-24}$), (6) время между введением ИП и началом инфузии глюкозы ($t_{GIR_{lag}}$).

Оценка безопасности

Оценка безопасности пациентов проводилась на всем протяжении исследования. В том числе перед, во время и непосредственно после каждого периода клэмпа.

Критериями оценки безопасности в настоящем исследовании являлись: (1) частота возникновения и тяжесть нежелательных явлений (НЯ); (2) отклонения от нормы жизненно важных показателей: артериального давления, частоты сердечных сокращений, частоты дыхательных движений, температуры тела; (3) частота возникновения местных реакций в месте инъекции ИП; (4) отклонение уровня калия в крови за пределы нормы; (5) отклонения от нормы лабораторных показателей и ЭКГ.

Анализ в группах

Анализ результатов проводили на данных, полученных непосредственно после введения ТП и ПС, группа Ринглар® и Лантус® соответственно. При этом все добровольцы после введения ТП составляли группу ТП, а после введения ПС – группу ПС.

Каждому участнику были введены ТП и ПС (в разные периоды ГЭК). С целью исключения предвзятости и иных факторов, влияющих на получаемые данные, а также формирования однородных групп участники после прохождения скрининга были рандомизированы в соотношении 1:1. Для создания рандомизационной последовательности использовали стандартные функции программного обеспечения R 3.4.2. Рандомизационная последовательность содержала 42 рандомизационных номера по 21 номеру в каждой из групп, а также номера препаратов для каждого из периодов, используемые при заслеплении. В исследовательские центры передавали заслепленный список, содержащий информацию о соответствии рандомизационного номера и последовательности номеров заслепленных препаратов, а также запечатанные конверты, каждый из которых содержал один рандомизационный номер. При рандомизации случайным образом выбирали конверт и в соответствии

с заслепленным рандомизационным списком на каждом периоде выдавали препарат для выбранного рандомизационного номера. Первая группа получила во время первого периода ТП, а во время второго периода – ПС. Вторая группа, наоборот, – во время первого периода получила ПС, а во время второго периода – ТП. Очередность периодов была неизвестна для участников и исследователей.

Методы регистрации исходов

Фармакокинетика. Для получения первичных данных по ФК отбор крови для определения концентрации инсулина гларгин (ФК) производили по следующей схеме: –60, –30 минут, 0 мин (непосредственно перед введением препарата), до точки 6 ч – каждые 30 минут, далее до конца исследования (точка 24 ч после инъекции ИП) – каждый час. Общая продолжительность наблюдения составила 24 ч, в соответствии с принятыми стандартами [7, 9, 10] анализ данных осуществлялся в пределах дозирования интервала, который для ИП составил 24 ч.

Количественное определение инсулина гларгин проводили в аналитической лаборатории ООО «Квинта-Аналитика Ярославль» с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) на автоматических иммуноферментных анализаторах Personal Lab (Adaltis S.r.l., Via Luigi Einaudi 7, 00012, Guidonia Montecelio (RM), Италия, серийные номера 0940118SN4 (PL-01) и 0940218SN4 (PL-02)) по валидированной методике [11].

Фармакодинамика. Для получения первичных данных по ФД после подкожного введения ИП в течение всей процедуры ГЭК контроль уровня глюкозы в плазме и коррекцию СИГ производили каждые 5 мин в течение первых 3 ч после инъекции ИП, с 3-го до 10-го ч – каждые 10 минут, с 10-го до 24-го ч (или до окончания гипогликемического действия ИП) – каждые 15 мин.

Количественное определение уровня глюкозы в крови в период ГЭК производили в образцах цельной венозной крови с помощью глюкометра StatStrip Glucose and β -Ketone Hospital Meter производства Nova Biomedical, США, откалиброванного по плазме. Перед выполнением каждого ГЭК глюкометры проходили калибровку согласно инструкции и требованиям протокола [12, 13].

Этическая экспертиза

До начала процедур исследования каждый участник подписал информированное согласие. Исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации, принципами Надлежащей клинической практики и локальными регуляторными требованиями. Протокол исследования был одобрен Министерством здравоохранения РФ (разрешение №150 от 03 марта 2016 г.), а также независимыми этическими комитетами при клинических центрах ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва (выписка протокола № 18 от 11.10.2017) и ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург (выписка из протокола №134 от 09.10.2017).

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Ввиду того, что первичной целью исследования являлось сравнение ФК- и ФД-свойств лекарственных препаратов Ринглар® (производство ООО «ГЕРОФАРМ», Россия) и Лантус® (производство «Санофи-Авентис Дойчланд ГмбХ», Германия) у пациентов с СД1, то для расчета размера выборки были использованы данные по среднему значению и стандартному отклонению первичной точки ФК AUC_{ins} и ФД AUC_{GIR} [14]. Расчет размера выборки был выполнен для более вариабельного показателя.

Значение коэффициента межиндивидуальной вариации было рассчитано следующим образом: $CV = \sigma/\bar{x}$, где σ – стандартное отклонение; $\bar{x}$ – среднее значение.

Значение коэффициента вариации составило $0,328 (128 \pm 42)$ для AUC_{ins} и $0,338 (1474 \pm 498)$ для AUC_{GIR} [16]. Таким образом, для расчета размера выборки использовался коэффициент вариации показателя AUC_{GIR} .

При расчете размера выборки значение ошибки первого рода составило 5% ($\alpha=0,05$), ошибки второго рода – 20% ($\beta=0,2$), мощность критерия – 80%.

Расчет размера выборки выполняли на основании метода, принятого ВОЗ [15] в предположении, что отношение между средними значениями более вариабельного показателя в опытной и контрольной группах равно 1. Выбранная формула (приведена ниже) обоснована дизайном исследования (перекрестный с двумя последовательностями), а также гипотезой исследования (эквивалентность):

$$N = \frac{2 * (Z_{1-\alpha} + Z_{1-\beta/2})^2 * s_w^2}{(\ln(1.25))^2},$$

где

$$s_w^2 = \ln(1 + CV^2);$$

$Z_{1-\alpha}$, $Z_{1-\beta/2}$ – квантили стандартного нормального распределения $N(0,1)$.

Таким образом, количество пациентов, необходимое для включения в исследование, составило 37. Поскольку участников распределяли в 2 равные группы, то рассчитанное количество пациентов увеличено до 38 человек. В связи с возможным выбыванием пациентов во время исследования (предполагалось около 10% выбывания) необходимое количество рандомизированных пациентов – 42 человека.

Методы статистического анализа данных. Статистическую обработку данных и оформление результатов проводили с помощью пакетов программного обеспечения R 3.4.2. Площадь под кривой рассчитывали методом трапеций.

Анализ первичных ФК- и ФД-параметров $AUC_{ins,0-t}$ и $AUC_{GIR,0-t}$ проводили в предположении о лог-нормальном распределении показателей. После проведения логарифмического преобразования (по основанию натурального логарифма) эти показатели анализировали с помощью дисперсионного анализа (ANOVA) с использованием общей линейной модели. ANOVA включал следующие факторы: свободный член, период, последовательность, препарат, субъект. Полученная с помощью дисперсионного анализа оценка остаточной вариации была использована при расчете доверительного интервала для отношения средних геометрических значений. Процедура статистического сравнения параметра

$AUC_{ins,0-t}$ состояла в вычислении параметрического двустороннего 90% доверительного интервала для отношения соответствующих средних геометрических значений для ТП и ПС. Препараты считали эквивалентными, если 90% доверительный интервал для геометрических средних, вычисленных для индивидуальных отношений логарифмически преобразованных значений $AUC_{ins,0-t}$ находился в пределах 0,80–1,25 (80,00–125,00%). Для ФД-параметра $AUC_{GIR,0-t}$ был рассчитан параметрический двусторонний 95% доверительный интервал для отношения соответствующих средних геометрических значений для ТП и ПС. Сопоставимость считалась доказанной, если 95% доверительные интервалы находились в пределах 80–125% [10, 11].

Формула для расчета доверительного интервала: $(m_T - m_R) \pm t(1-\alpha, N1+N2-2) \times (MSE \times (1/(2 \times N1) + 1/(2 \times N2)))^{0.5}$, где MSE – среднеквадратичная ошибка, оцененная с помощью метода ANOVA; m – соответствующее среднее значение параметров ТП или ПС; $t(1-\alpha, N1+N2-2)$ – коэффициент Стьюдента; $N1$ и $N2$ – количество добровольцев в первой и второй последовательности соответственно.

Вторичные ФК-параметры ($AUC_{ins,0-t50\%}$, $AUC_{ins,t50\%-t}$, $t_{1/2}$) и ФД-параметры ($AUC_{GIR,0-t50\%}$, $AUC_{GIR,t50\%-t}$, $t_{GIR,lag}$) были проанализированы с помощью описательной статистики.

В процессе валидации методики определения инсулина гларгин в крови была выявлена кросс-реактивность с инсулином на уровне 8,51% (перекрестная реактивность (кросс-реактивность) – возможность обнаружения в результате анализа структурно родственных соединений (при наличии их в анализируемом объекте в определенных концентрациях) и, как следствие этого, – получение ложноположительных результатов). На основании этого статистический анализ фармакокинетических показателей проводили на скорректированных показателях (после вычитания показателей концентрации инсулина из показателей концентрации инсулина гларгин).

Анализ данных о НЯ выполнен с использованием критерия Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

После прохождения скрининга в исследование были включены 42 пациента с СД1, соответствующих критериям включения/невключения (рис. 1). Характеристика участников представлена в таблице 1. У 3 пациентов

Таблица 1. Демографическая информация обо всех рандомизированных субъектах, $n=42$

Показатель	Значения
Возраст, лет	$31,33 \pm 7,89$
Масса тела, кг	$78,38 \pm 10,51$
Рост, см	$178,74 \pm 6,25$
ИМТ, кг/м ²	$24,51 \pm 2,81$

Примечания: ИМТ – индекс массы тела. Данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения.

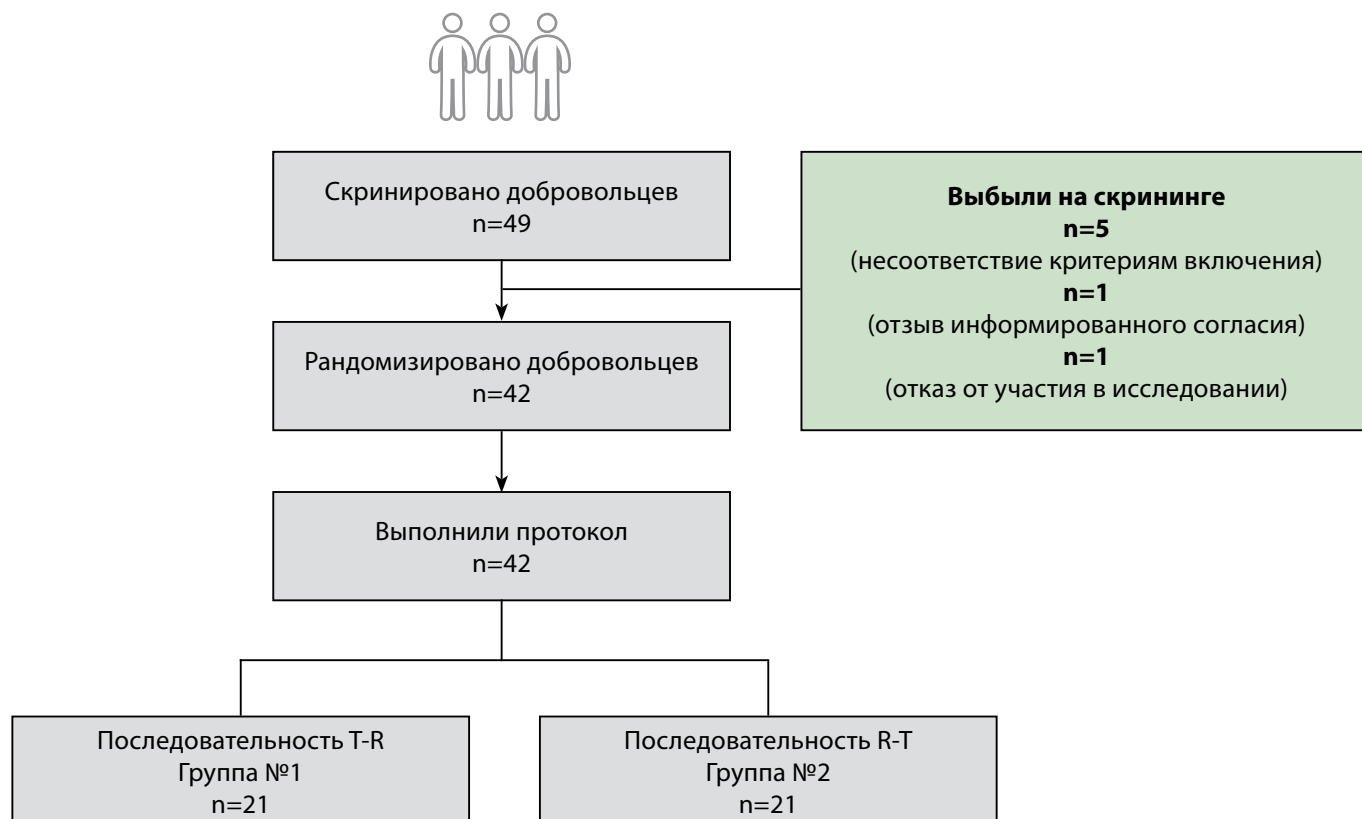


Рисунок 1. Схема распределения участников в исследовании.

были зафиксированы серьезные отклонения от протокола (высокий (>10) коэффициент варируемости глюкозы во время клэмпа, длительное выходжение уровня глюкозы за пределы установленных протоколом интервалов во время клэмпа, отсутствие стабилизации внутриенного уровня глюкозы на этапе подготовки к клэмпу). Поскольку указанные отклонения были обнаружены до закрытия базы данных, проведения ФК-анализа и, следовательно, до разослепления исследовательской команды, в соответствии с утвержденным протоколом исследования данные этих пациентов не принимали

в расчет при анализе эквивалентности. При этом в анализ безопасности были включены все 42 рандомизированных участника.

Были рассчитаны показатели, подтверждающие качество ГЭК, основанные на результатах измерения уровня глюкозы в крови в течение ГЭК (табл. 2). Полученные результаты подтверждают удовлетворительное качество проведенных ГЭК. В ходе клэмп-исследования не зарегистрированы пациенты, у которых значения глюкозы выходили за пределы $\pm 10\%$ от цели в течение длительного времени проводимой процедуры.

Таблица 2. Параметры качества гиперинсулинемического эугликемического клэмпа, $n=39$

Параметр	РинГлар®	Лантус®
CV, %	5,11 $\pm$ 0,73 5,25 [4,87; 5,51]	5,10 $\pm$ 0,75 5,11 [4,55; 5,64]
Средний уровень удержания глюкозы, ммоль/л	5,53 $\pm$ 0,04 5,53 [5,50; 5,55]	5,53 $\pm$ 0,03 5,53 [5,51; 5,56]
Отклонение уровня глюкозы от цели, ммоль/л	0,25 $\pm$ 0,04 0,25 [0,23; 0,27]	0,24 $\pm$ 0,04 0,24 [0,22; 0,27]
Отклонение уровня глюкозы от допустимых границ, ммоль/л	0,0005 $\pm$ 0,0014 0,0000 [0,0000; 0,0001]	0,0003 $\pm$ 0,0005 0,0000 [0,0000; 0,0008]

Примечания: Данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения, а также медианы и интерквартильного размаха. CV – коэффициент вариации, рассчитан как SD (глюкозы плазмы ммоль/л)/mean (глюкозы плазмы ммоль/л); отклонение уровня глюкозы от цели, ммоль/л – отклонение уровня глюкозы от целевого уровня 5,6 ммоль/л, рассчитан как $\text{mean}|5,6 - x_i|$, где x_i – результат измерения глюкозы плазмы в каждый момент времени. Отклонение уровня глюкозы от допустимых границ, ммоль/л – отклонение уровня глюкозы от допустимых границ 5,04–6,16 ммоль/л (5,6 $\pm$ 0,56 ммоль/л), рассчитан как $\text{mean}(d_i)$, где $d_i = x_i - 5,04$, если $x_i < 5,04$; $d_i = 6,16 - x_i$, если $x_i > 6,16$; иначе $d_i = 0$.

Основные и дополнительные результаты исследования

На рисунке 2 и в таблице 3 представлены усредненные ФК-кривые «концентрация–время» ТП и ПС в плазме крови участников. Отмечена сопоставимость основных ФК-характеристик. Так, $AUC_{ins,0-\tau}$ составила $285,77 \pm 169,81$ и $282,83 \pm 167,43$ (мкМЕ/мл)×ч соответственно для «исходных» данных и $285,28 \pm 169,49$

и $282,30 \pm 166,87$ (мкМЕ/мл)×ч соответственно для данных, скорректированных на человеческий инсулин. Точечная оценка отношения геометрических средних $AUC_{ins,0-\tau}$ (ТП)/ $AUC_{ins,0-\tau}$ (ПС) составила 99% (99% для скорректированных данных, полученных после вычета показателей инсулина). 90% доверительный интервал для геометрических средних отношений составил 81–121% (81–121% для скорректированных

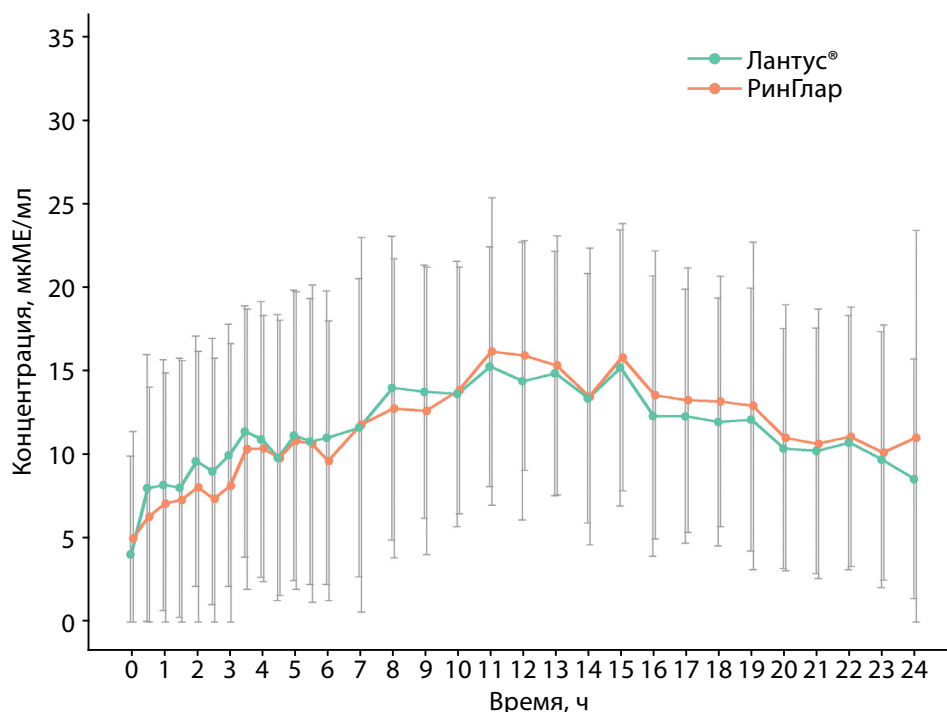


Рисунок 2. Усредненные фармакокинетические кривые «концентрация инсулина гларгин – время» после подкожной инъекции тестируемого препарата РинГлар® и препарата сравнения Лантус® (n=39). Данные представлены в виде среднего (горизонтальные линии) и стандартного отклонения (вертикальные линии).

Таблица 3. Фармакокинетические параметры исследуемых препаратов. Результаты оценки эквивалентности

Показатели	N	РинГлар® (ТП) ^a	N	Лантус® (ПС) ^a	Отношение ТП/ПС [90% ДИ] ^b
$AUC_{ins,0-\tau}$ мкМЕ/мл × ч		$285,77 \pm 169,81$ 289,25 [156,47; 360,55]		$282,83 \pm 167,43$ 292,17 [158,09; 347,03]	Gmean(T)=234,82 Gmean(R)=237,54 99 [81,02; 120,62]%
	39		39		
Скорректированные данные		$285,28 \pm 169,49$ 286,20 [156,47; 358,19]		$282,30 \pm 166,87$ 292,17 [157,79; 347,03]	Gmean(T)=234,28 Gmean(R)=237,14 99 [80,95; 120,57]%
$AUC_{ins,\tau 50\%-\tau}$ мкМЕ/мл×ч		$131,81 \pm 88,92$ 118,80 [61,51; 197,08]		$138,20 \pm 89,01$ 143,62 [57,11; 186,84]	
	39		39		
Скорректированные данные		$131,32 \pm 88,60$ 117,99 [61,51; 197,08]		$137,67 \pm 88,35$ 143,62 [57,11; 185,25]	
$AUC_{ins,\tau 50\%-\tau}$ мкМЕ/мл×ч		$153,96 \pm 86,24$ 154,12 [89,62; 206,14]		$144,63 \pm 83,29$ 138,10 [83,81; 178,78]	—
	39		39		
Скорректированные данные		$153,96 \pm 86,24$ 154,12 [89,62; 206,14]		$144,63 \pm 83,29$ 138,10 [83,81; 178,78]	
$t_{1/2}$ ч		$17,58 \pm 16,33$ 11,03 [7,20; 20,69]		$36,72 \pm 117,57$ 11,95 [7,48; 16,65]	
	33 ^c		34 ^c		
Скорректированные данные		$17,58 \pm 16,33$ 11,03 [7,20; 20,69]		$36,72 \pm 117,57$ 11,95 [7,48; 16,65]	

Примечания: ^a – результаты представлены в виде среднего ± стандартное отклонение, медиана [интерквартильный размах]; ^b – представлено отношение геометрических средних, для отношения ФК-параметров приведен 90% доверительный интервал (ДИ); ^c – поскольку не всегда предоставляется возможным посчитать $t_{1/2}$, а именно, не всегда есть возможность построить прямую по последним точкам логарифмированных концентраций, которая имеет отрицательный коэффициент и которая построена как минимум по 3 точкам, то в этих случаях $t_{1/2}$ не рассчитывали.

данных), что находится в рамках допустимого диапазона (80,00–125,00%). Значение коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности данного ФК-параметра составило 54,87% (54,95% для скорректированных данных). Эти данные в совокупности с кривыми «концентрация–время» свидетельствуют о сопоставимости ФК ИП.

На рисунке 3 и в таблице 4 представлены усредненные ФД-кривые «СИГ–время». Зафиксирована сопоставимость параметров действия ТП и ПС у пациентов с СД1. Так, время между введением ИП и началом инфузии глюкозы ($tGIR_{lag}$) составило $45,0 \pm 31,2$

и $57,0 \pm 46,2$ мин соответственно. Площади под кривыми AUC_{GIR0-t} составили $41,83 \pm 20,34$ и $41,89 \pm 23,33$ (мг/кг)×60 соответственно. Точечная оценка отношения геометрических средних AUC_{GIR0-t} (ТП)/ AUC_{GIR0-t} (ПС) составила 99%. 95% доверительный интервал для геометрических средних отношений составил 85–116%, что находится в рамках допустимого диапазона (80,00–125,00%). Значение коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности данного ФД-параметра составило 33,90%. Эти данные в совокупности с кривыми «СИГ–время» свидетельствуют о сопоставимости ФД-эффектов ИП.

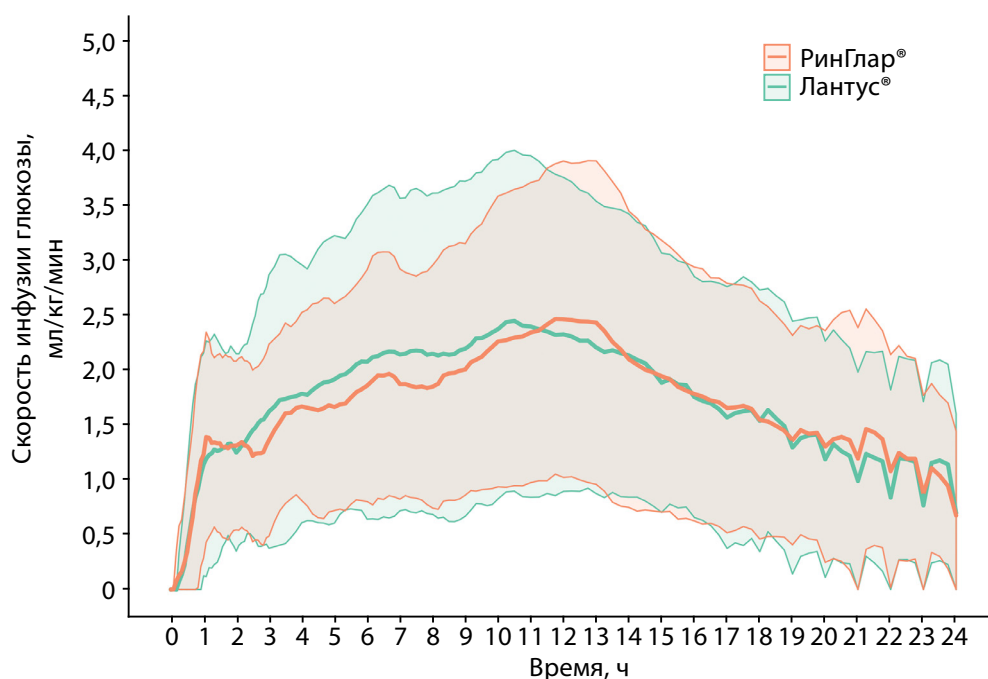


Рисунок 3. Усредненные фармакодинамические кривые «скорость инфузии глюкозы – время» после подкожной инъекции тестируемого препарата РинГлар® и препарата сравнения Лантус® (n=39). Данные представлены в виде среднего (горизонтальные линии) и стандартного отклонения (вертикальные линии).

Таблица 4. Фармакодинамические параметры исследуемых препаратов. Результаты оценки эквивалентности

Показатели	N	РинГлар® (ТП) ^a	N	Лантус® (ПС) ^a	Отношение ТП/ПС [95% ДИ] ^b
AUC_{GIR0-t} , мг/кг×60	39	$41,83 \pm 20,34$ 38,36 [28,35; 53,35]	39	$41,89 \pm 23,33$ 39,73 [26,57; 51,57]	Gmean(T)=36,21 Gmean(R)=36,43 99 [85,43; 115,64]%
$AUC_{GIR0-t50\%}$, мг/кг×60	39	$21,91 \pm 9,33$ 21,05 [15,96; 28,65]	39	$23,46 \pm 13,14$ 21,81 [15,46; 27,44]	
$AUC_{GIR t50\%-t}$, мг/кг×60	39	$8,57 \pm 3,18$ 9,11 [6,37; 11,60]	39	$9,26 \pm 5,06$ 8,84 [6,02; 11,63]	
$tGIR_{lag}$, ч	39	$0,75 \pm 0,52$ 0,67 [0,50; 0,92]	39	$0,95 \pm 0,77$ 0,75 [0,50; 1,00]	

Примечания: ^a – результаты представлены в виде среднего ± стандартное отклонение, медиана [интерквартильный размах]; ^b – представлено отношение геометрических средних, для отношения ФД-параметров приведен 95% доверительный интервал (ДИ).

Таблица 5. Нежелательные явления

	РинГлар® (N=42)		Лантус® (N=42)		p-value
	Количество субъектов, n (%)	Количество случаев	Количество субъектов, n (%)	Количество случаев	
Нежелательные явления	11 (26,19)	Легкая	12	Легкая	10
		Средняя	0	Средняя	0
		Тяжелая	0	Тяжелая	0
		Всего	12	Всего	10

Примечание: ^c – точный критерий Фишера.

Оценка безопасности

Сводная информация по НЯ представлена в таблице 5. В ходе проведения исследования серьезных НЯ не наблюдалось.

У 11 субъектов (26,2%) в группе ТП были зарегистрированы 12 НЯ: 8 НЯ были определены врачами-исследователями как не имеющие связи с введением ИП и 4 НЯ – как имеющие связь, причем 2 НЯ, по мнению врачей-исследователей, имели определенную связь с введением ИП, а 2 НЯ – вероятную.

У 9 субъектов (21,4%) в группе ПС были зарегистрированы 10 НЯ: 4 НЯ были определены врачами-исследователями как не имеющие связи с введением ИП и 6 НЯ – как имеющие связь, причем 2 НЯ, по мнению врачей-исследователей, имели определенную связь с введением ИП, 3 НЯ – возможную и 1 НЯ – вероятную.

Статистически значимых различий по количеству субъектов с НЯ между группами обнаружено не было (p-value=1,000, точный критерий Фишера).

В настоящем исследовании были зафиксированы следующие виды НЯ.

Связанные с введением ИП:

- «Повышение уровня кетоновых тел в крови» (4 случая у 4 пациентов в группе ТП и 5 случаев у 4 пациентов в группе ПС);
- «Повышение активности КФК» (1 случай у 1 участника в группе ПС);
- «Гипербилирубинемия» (2 случая у 2 участников в группе ТП).

Не связанные с введением ИП:

- «Флебит» (5 случаев у 5 участников в группе ТП и 2 случая у 2 участников в группе ПС);
- «Гематома» (1 случай у 1 пациента в группе ТП);
- «Острая постгеморрагическая анемия» (1 случай у 1 участника в группе ПС);
- «Эритематозные высыпания» (1 случай у 1 участника в группе ПС).

Все НЯ были оценены врачами-исследователями как несерьезные, полностью обратимые, легкой степени тяжести. По завершении исследования все пациенты были на стадии выздоровления. Медикаментозная терапия потребовалась в случае флебита (гепариновая мазь), острой постгеморрагической анемии (Сорбифер Дурулес) и эритематозных высыпаний (преднизолон и лоратадин). Гепариновая мазь никак не повлияла на фармакокинетику и фармакодинамику ИП, так как гепарин стандартно применяется при катетеризации и многократном заборе крови. Сорбифер Дурулес и лоратадин не влияют на уровень глюкозы в крови и не запрещены

протоколом клинического исследования. Преднизолон не мог изменить уровень глюкозы в крови пациента в период ГЭК, так как был назначен ему однократно через 6 суток после окончания второго периода ГЭК.

Все жизненно важные показатели и показатели, полученные с помощью инструментальных способов исследования, оставались в пределах нормы или вариантов нормы или имели клинически незначимые отклонения. Уровень ионов калия в крови оставался стабильным в течение всего исследования. Местных реакций на введение ИП не обнаружено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного исхода исследования

В ходе проведенного клинического исследования сравнительной ФК и ФД ТП РинГлар® и ПС Лантус® было выявлено, что они имеют сопоставимые ФК- и ФД-профили в условиях ГЭК у пациентов с СД1. Это подтверждается сходством основных ФК/ФД-показателей и ФК/ФД-кривых.

Согласно полученным результатам, построены 90% доверительные интервалы для геометрических средних отношений $AUC_{ins,0-t^*}$ а также 95% доверительные интервалы для геометрических средних отношений $AUC_{GIR,0-t}$ ТП и ПС. Данные приведены в таблицах 3 и 4. Нахождение данных внутри допустимых интервалов (80–125%) свидетельствует о сопоставимости ФК- и ФД-профилей ИП.

Обсуждение основного исхода исследования

В соответствии с регуляторными требованиями [9–11] статистическая оценка эквивалентности ИП была проведена на основании соответствия 90% доверительного интервала отношения первичной ФК-конечной точки ТП к ПС и 95% доверительного интервала отношения первичного ФД-параметра ТП к ПС заранее определенным границам эквивалентности. Границами эквивалентности служили рекомендованные европейскими и отечественными требованиями к изучению биоаналогичных (биоподобных) лекарственных препаратов, содержащих рекомбинантный инсулин и аналоги инсулина, 80–125%. В данном исследовании было выявлено, что доверительный интервал для геометрических средних отношений параметра $AUC_{ins,0-t}$ составил 81–121%. Доверительный интервал для геометрических средних отношений $AUC_{GIR,0-t}$ ТП и ПС составил 85–116%. Это подтверждает высокое подобие ТП РинГлар® оригинальному препарату.

Для инсулинов длительного действия имеют клиническое значение показатели начального действия: частичные $AUC_{GIR0-150\%}$ и $AUC_{GIR150\%-t}$ а также $tGIR_{lag}$ (табл. 4). Полученные показатели были сопоставимы в группах сравниваемых препаратов, что свидетельствует о высокой сопоставимости эффектов препаратов РинГлар® и Лантус®.

Ограничения исследования

Поскольку процедура ГЭК требует длительной катеризации вен, в целях исключения возможности образования тромбов в местах установки катетеров в исследование не включали пациентов с труднодоступными венами верхних конечностей, тромбозами вен и тромбозами в анамнезе.

Курение негативно влияет на метаболический контроль в организме и увеличивает резистентность к инсулину, поэтому в исследуемую популяцию не допускали пациентов, которые курили или являлись курильщиками в прошлом (менее 6 месяцев до скрининга).

Для предупреждения возможного эффекта терапевтического наложения, а также с целью безопасности пациентов в исследование включали только пациентов, получающих препарат Лантус® не менее 6 месяцев до скрининга.

Тем не менее полученные данные на однородной выборке без сопутствующих факторов искажения можно экстраполировать на всю популяцию пациентов с СД обоих типов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании проведенного двойного слепого рандомизированного сравнительного перекрестного исследования ФК- и ФД-препаратов РинГлар®, раствор для подкожного введения, 100 ЕД/мл, производства ООО «ГЕРОФАРМ» (Россия) и Лантус®, раствор для подкожного введения, 100 ЕД/мл, производства «Санофи-Авентис Дойчланд ГмбХ» (Германия), с использованием метода ГЭК у пациентов с СД1 ТП РинГлар® и ПС Лантус® являются эквивалентными. Сопоставимость также подтверждена на основе полученных данных безопасности.

Сходность фармакологических (ФК/ФД) характеристик данных типов инсулинов позволяет экстраполи-

ровать эффективность ПС Лантус®, раствор для подкожного введения, 100 ЕД/мл («Санофи-Авентис Дойчланд ГмбХ», Германия) на ТП РинГлар®, раствор для подкожного введения, 100 ЕД/мл (ООО «ГЕРОФАРМ», Россия) без проведения полномасштабных клинических исследований сравнительной эффективности. Тем не менее следующим этапом изучения биосимилярности препаратов инсулина будет исследование не худшей иммуногенности препарата РинГлар® по сравнению с препаратом Лантус®.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Спонсор данного клинического исследования – ГК «Герофарм».

Конфликт интересов. Авторы заявляют о существовании следующих конфликтов интересов: 1) Майоров А.Ю., Каронова Т.Л., Кокшарова Е.О. и Мишина Е.Е. являются представителями клинических центров, проводивших описываемое клиническое исследование при финансовой поддержке ГК «Герофарм»; 2) Драй Р.В., Макаренко И.Е., Севастьянова Ю.А., Авдеева О.И. и Афонькина О.В. являются сотрудниками ГК «Герофарм».

Участие авторов. Майоров А.Ю. – главный исследователь, проведение клэмп-исследований, рецензирование статьи; Драй Р.В. – методологическая основа исследования, интерпретация результатов, рецензирование статьи; Каронова Т.Л. – главный исследователь, проведение клэмп-исследований, рецензирование статьи; Макаренко И.Е. – методологическая основа биоаналитической части исследования, интерпретация результатов, редактирование статьи; Авдеева О.И. – интерпретация результатов, написание отчетной документации по исследованию, написание статьи; Кокшарова Е.О. – проведение визитов согласно протоколу исследования, включая клэмп-исследования, редактирование статьи; Мишина Е.Е. – проведение визитов согласно протоколу исследования, включая клэмп-исследования, редактирование статьи; Севастьянова Ю.А. – статистическая обработка результатов, редактирование статьи; Афонькина О.В. – проектное руководство исследованием, рецензирование статьи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Благодарности. Авторы выражают благодарность за ведение базы данных Зиннатулиной Белле Раифовне и монитору Беликовой Татьяне Михайловне. Также особая благодарность выражается всем сотрудникам центров, принимавшим участие в исследовании, и заведующему биоаналитической лабораторией ООО «Квинта-Аналитика Ярославль» Шитову Леониду Николаевичу.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Петеркова В.А., Кураева Т.Л., Андрианова Е.А., и др. Исследование эффективности и безопасности применения первого беспикового аналога человеческого инсулина длительного действия Лантус (гларгин) у детей и подростков // Сахарный диабет. — 2004. — Т. 7. — №3. — С. 48–51. [Peterkova VA, Kuraeva TL, Andrianova EA, et al. Issledovaniye effektivnosti i bezopasnosti primeneniya pervogo bespikovogo analoga chelovecheskogo insulina dlitel'nogo deystviya Lantus (glargin) u detey i podrostkov. *Diabetes mellitus*. 2004;7(3):48–51. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM2004348-51>
2. Mathaei S. Insulinanaloga. In Federlin K. Therapie des Diabetes mellitus. Aventis; 2004. P. 8–23.
3. Анциферов М.Б., Дорофеева Л.Г. Оценка клинического применения Лантуса (инсулина гларгин) в практике работы эндокринологической службы Москвы // Сахарный диабет. — 2005. — Т. 8. — №2. — С. 36–41. [Antsiferov MB, Dorofeeva LG. Otsenka klinicheskogo primeneniya Lantusa (insulina glargin) v praktike raboty endokrinologicheskoy sluzhby Moskvy. *Diabetes mellitus*. 2005;8(2):36–41. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5780>
4. Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (с изменениями и дополнениями). [Federal Law of the Russian Federation No. 61-FZ «Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv» (s izmeneniyami i dopolneniyami), dated 2010 April 12. (In Russ.)]. Доступно по: <https://base.garant.ru/12174909/>. Ссылка активна на 12.07.2020.
5. European Medicines Agency. Abasaglar insulin glargine. EPAR Summary for the Public; 2014. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/abasaglar-previously-abasria-epar-summary-public_en.pdf

6. European Medicines Agency. Lisduna insulin glargine. EPAR Summary for the Public; 2016. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/lisduna-epar-summary-public_en.pdf
7. European Medical Agency. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues. EMEA/CHMP/BMWP/32775/2005_Rev. 1. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-non-clinical-clinical-development-similar-biological-medicinal-products-containing_en-0.pdf
8. Разработка биоаналогичных (биоподобных) лекарственных препаратов, содержащих в качестве фармацевтической субстанции генно-инженерный инсулин человека или аналоги инсулина человека. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. IV. — М.: Полиграф-плюс, 2014. — 172 с. [Razrabotka bioanalogichnykh (biopodobnykh) lekarstvennykh preparatov, soderzhashchikh v kachestve farmatsevticheskoy substantsii genno-inzhenernyy insulin cheloveka ili analogi insulina cheloveka. Rukovodstvo po ekspertize lekarstvennykh sredstv. Vol. IV. Moscow: Polygraph-plus; 2014. 172 p. (In Russ.)].
9. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза» [Decision No. 89 «Ob utverzhdenii Pravil provedeniya issledovaniy biologicheskikh lekarstvennykh sredstv Evraziyskogo ekonomicheskogo soyuza», dated 2016 November 3. (In Russ.)]. Доступно по: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71446406/>. Ссылка активна на 12.07.2020.
10. European Medical Agency. Guideline on similar biological medicinal products. CHMP/437/04 Rev. 1. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf
11. Шитов Л.Н., Джурко Ю.А., Драй Р.В., и др. Применение метода иммуноферментного анализа в исследовании сравнительной фармакокинетики препаратов инсулина гларгина // *Acta biomedica scientifica*. — 2019. — Т. 4. — №1. — С. 93–101. [Shitov LN, Dzhurko YuA, Dry RV, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay method application in the study of comparative pharmacokinetics of insulin glargin preparations. *Acta biomedica scientifica*. 2019;4(1):93–101. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.29413/ABS.2019-4.1.14>
12. Rabiee A, Magruder JT, Grant C, et al. Accuracy and reliability of the Nova StatStrip glucose meter for real-time blood glucose determinations during glucose clamp studies. *J Diabetes Sci Technol*. 2010;4(5):1195–1201. doi: <https://doi.org/10.1177/193229681000400519>
13. Lindquist KA, Chow K, West A, et al. The StatStrip glucose monitor is suitable for use during hyperinsulinemic euglycemic clamps in a pediatric population. *Diabetes Technol Ther*. 2014;16(5):298–302. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2013.0288>
14. Heise T, Nosek L, Ronn BB, et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with Type 1 diabetes. *Diabetes*. 2004;53(6):1614–1620. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.6.1614>
15. Chow SC, Shao J, Wang H. Sample size calculations in clinical research. 2nd ed. Statistics in Medicine; 2008.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Авдеева Ольга Ильинична**, к.фарм.н., медицинский писатель департамента клинических исследований ГК «Герофарм» [Olga I. Avdeeva, PhD in Pharmaceutical Science]; адрес: 191144, Санкт-Петербург, Дегтярный переулок, д. 11, лит. Б. [address: 11, lit. B, Degtyarny pereulok, St. Petersburg, 191144 Russian Federation];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6759-4283>; eLibrary SPIN: 2395–3691; e-mail: olga.avdeeva@geropharm.com

Майоров Александр Юрьевич, д.м.н. [Alexander Y. Mayorov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5825-3287>;
eLibrary SPIN: 4275-7779; e-mail: education@endocrincentr.ru

Драй Роман Васильевич, к.м.н. [Roman V. Drai, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4594-6097>;
eLibrary SPIN: 5271-0404; e-mail: roman.drai@geropharm.com

Каронова Татьяна Леонидовна, д.м.н. [Tatiana L. Karonova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1547-0123>;
eLibrary SPIN: 3337-4071; e-mail: karonova@mail.ru

Макаренко Игорь Евгеньевич, к.м.н. [Igor E. Makarenko, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2308-0608>;
eLibrary SPIN: 8213-1789; e-mail: igor.makarenko@geropharm.com

Кокшарова Екатерина Олеговна, н.с. [Ekaterina O. Koksharova, MD, research associate];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9896-4681>; eLibrary SPIN: 335-3438; e-mail: katekoksharova@gmail.com

Мишина Екатерина Евгеньевна, н.с., аспирант [Ekaterina E. Mishina, MD, research associate, PhD student];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5371-8708>; eLibrary SPIN: 2115-7697; e-mail: eka-mi@rambler.ru

Афонькина Олена Валерьевна [Olena V. Afonkina, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8880-530X>;
eLibrary SPIN-код: 9910-4945; e-mail: ale3857@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Майоров А.Ю., Драй Р.В., Каронова Т.Л., Авдеева О.И., Макаренко И.Е., Кокшарова Е.О., Мишина Е.Е., Севастьянова Ю.А., Афонькина О.В. Оценка биоподобия препаратов РинГлар® (ООО «Герофарм», Россия) и Лантус® («Санофи-Авентис Дойчланд ГмбХ», Германия) с использованием метода эугликемического гиперинсулинемического клэмпа у пациентов с сахарным диабетом 1 типа: двойное слепое рандомизированное клиническое исследование // Сахарный диабет. — 2020. — Т. 23. — №4. — С. 304–315. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10095>

TO CITE THIS ARTICLE:

Mayorov AY, Drai RV, Karonova TL, Avdeeva OI, Makarenko IE, Koksharova EO, Mishina EE, Sevastyanova YA, Afonkina OV. Evaluation of biosimilarity of RinGlar® (GEROPHARM LLC, Russia) and Lantus® (Sanofi–Aventis Deutschland GmbH, Germany) using the euglycemic hyperinsulinemic clamp technique in patients with type 1 diabetes: double-blind randomized clinical trial. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(4):304–315. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10095>

БЛИЖАЙШИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ АКТИВНОЙ СТАДИИ СТОПЫ ШАРКО В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

© А.Г. Демина, В.Б. Бреговский*, И.А. Карпова

Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр, Санкт-Петербург

ОБОСНОВАНИЕ. Многие аспекты консервативного лечения активной стадии диабетической нейроостеоартропатии Шарко до настоящего времени не стандартизованы и являются предметом дискуссий.

ЦЕЛЬ. Проанализировать результаты наблюдения за пациентами с активной стадией диабетической артропатии, обратившихся в амбулаторный кабинет «Диабетическая стопа», и выявить факторы, повлиявшие на эффективность лечения.

МЕТОДЫ. Изучены результаты лечения 141 больного с активной стадией артропатии, из которых 78 человек согласились на иммобилизацию (основная группа), а 63 пациента отказались от любой разгрузки (контрольная группа), но при этом согласились остаться под наблюдением. Лечение артропатии состояло из иммобилизации при помощи индивидуальной разгрузочной повязки (ИРП) или тьютора и применения костылей. Оценивали длительность активной стадии, нежелательные явления, динамику деформаций. В контрольной группе проводился анализ причин отказа от иммобилизации.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Продолжительность артропатии до установления диагноза составила $3,2 \pm 2,8$ месяца. Причины отказа от иммобилизации: не доверяет врачу – 38%, опасение потерять работу – 33%, сопутствующая патология – 11%, домашние обстоятельства – 18%. Длительность активной стадии в основной и контрольной группах составила 9 (6–19) и 15 (13–25) месяцев ($p=0,001$), а прогрессирование деформации в сравнении с исходной – 14% и 35% соответственно ($p=0,01$). Частота осложнений: в основной группе – 17,5%, в контрольной – 55,6% (в том числе 6 ампутаций) ($p=0,01$). Частота разрушения ИРП – 32%, тьюторов – 16,6%. Повреждения стопы при применении тьюторов и ИРП: 41,7% и 13,6%, $p<0,01$. Длительность лечения при применении ИРП и тьюторов: 9 (6–15) и 13 (11–19) месяцев соответственно ($p=0,02$). Использование костылей уменьшало продолжительность иммобилизации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Отмечается поздняя диагностика артропатии. Частота отказа от лечения в обследованной группе была высокой, и основные причины этого – социальные и психологические. Отмечена высокая частота повреждений стоп иммобилизирующими системами, а также их разрушения. Отказ от иммобилизации приводит к тяжелым гнойно-некротическим осложнениям, включая ампутацию. Применение ИРП при активной стадии артропатии более эффективно и безопасно в сравнении с тьюторами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: диабетическая нейроартропатия; артропатия Шарко; сахарный диабет

SHORT-TERM OUTCOMES OF TREATMENT OF ACTIVE STAGE OF CHARCOT FOOT IN OUTPATIENT SETTING

© Anastasia G. Demina, Vadim B. Bregovskiy*, Irina A. Karpova

Saint-Petersburg City Diabetes Centre, Saint-Petersburg, Russia

BACKGROUND: Treatment options in patients with an acute Charcot foot is not well standardized and still challenging.

AIMS: To evaluate the results of the non-operative treatment of patients with active stage of diabetic charcot arthropathy in outpatient foot clinic and to identify factors influenced on treatment results.

MATERIALS AND METHODS: Medical files of 141 patients with unilateral ulcer-free active charcot arthropathy were reviewed. 78 patients agreed for treatment (total contact cast or walker), 63 patients refused of treatment (follow-up only). The time of resolution of the acute stage, severity of final deformities and foot-related complications were evaluated. Refusers were asked about the cause of their decision.

RESULTS: Mean delay of the diagnosis was $3,2 \pm 2,8$ months. Main causes of the refuse were: mistrust to doctor – 38%, problems with employment – 33%, home/family problems – 18%, medical reasons – 11%. Median healing times (months) in the treatment group vs controls: 9 (6 – 19) 15 (13 – 25) ($p=0,001$) and progression of the initial deformity: 14% and 35%, respectively ($p=0,01$). Foot-related complications: 17,5% in the treatment group and in 55,6% of controls (including 6 amputations) ($p=0,001$). Frequency of breaking the cast/walker – 32%/16,6%. Foot lesions due to cast/walker: 13,6%/41,7% ($p<0,01$). Median healing times (months) with walkers – 13 (11 – 19), with casts – 9 (6 – 15) months ($p=0,02$). The use of crutches shortened healing time.

CONCLUSIONS: The significant delay of diagnosis was revealed. The refuse rate in our cohort was high and main causes of the refuse were social and psychological. Neglect of treatment leads to high frequency and severity of foot-related complications. We noticed high rate of breaking of walkers and casts and device-related foot lesions. Total contact casts were more effective and safe compared with walkers.

KEYWORDS: *diabetic neuroosteoarthropathy; Charcot foot; diabetes mellitus*

Диабетическая нейроостеоартропатия Шарко (ДНОАП) является одной из самых малоизученных и сложных для клинициста форм синдрома диабетической стопы. Недостаток знаний у медицинского персонала и настороженности в отношении ранних признаков ДНОАП приводит к значительной задержке в постановке правильного диагноза, отсутствию своевременного лечения и неблагоприятному исходу для стопы и пациента [1–3]. Относительная редкость патологии и особенности ее развития затрудняют не только диагностику, но и систематизацию случаев удачного и неудачного лечения.

По этой же причине ощущается серьезный недостаток в рандомизированных клинических исследованиях по тактике лечения ДНОАП, и поэтому клинические рекомендации основаны в большей степени на мнении экспертов, а не на научно обоснованных доказательствах [4, 5]. Считается, что индивидуальная разгрузочная повязка (ИРП) в сочетании с полным отсутствием опоры на пораженную конечность и применением костылей является наиболее эффективным способом лечения, особенно на рентгенонегативной стадии [6]. Однако выполнить эти условия у всех пациентов зачастую невозможно. В частности, в реальных условиях большинство больных опираются на конечность, даже если применяют костыли.

Очевидно, что наложение несъемной ИРП диктует необходимость ее замены по мере уменьшения объема стопы и голени (уменьшение отека и атрофия мышц). В отечественных условиях, с учетом отсутствия возмещения стоимости бинтов для ИРП в программах обязательного медицинского страхования, лечение ДНОАП превращается в порой непреодолимую финансовую проблему для пациента. Кроме того, отсутствие специалиста (cast maker) и отдельного помещения (cast room) для наложения ИРП создает препятствия к ее изготовлению в рамках обычного приема ввиду значительного времени, необходимого на эту процедуру. Возможно, альтернативой может быть методика «квазинесъемного каста», или Bo-Dro Cast, которая неплохо себя зарекомендовала при лечении язвенных дефектов стоп и позволяет снизить частоту полной замены ИРП, тем самым существенно удешевляя лечение и снижая нагрузку на кабинет [7, 8]. Однако результатов применения такого метода лечения при ДНОАП пока не опубликовано.

Известно, что низкая приверженность к лечению играет немаловажную роль в его исходе, и в этом смысле пациенты с ДНОАП не исключение. Более того, есть основания полагать, что эта категория больных гораздо менее склонна выполнять назначения и активно содействовать медперсоналу в процессе лечения. В частности, ранее нами было показано, что отрицание необходимости применения ортопедической обуви встречалось среди больных с ДНОАП значительно чаще, чем у пациентов с зажившими язвенными дефектами стоп и послеоперационными деформациями, но без артропатии [9].

ЦЕЛЬ

Проанализировать результаты лечения и наблюдения за пациентами с активной стадией ДНОАП, обратившихся в амбулаторный кабинет «Диабетическая стопа», и выявить факторы, влияющие на результат лечения.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

В отношении пациентов, обратившихся в период с 2007 по 2013 гг., производился анализ медицинской документации, и исследование носило ретроспективный характер. Пациенты, обратившиеся с 2013 по 2015 гг., были включены в проспективную часть исследования. В целом исследование носило характер открытого контролируемого нерандомизированного.

Согласно критериям соответствия, в исследование вошел 141 пациент. Из них 78 человек согласились на консервативное лечение (основная группа), а 63 пациента отказались от любой разгрузки (контрольная группа), но при этом согласились остаться под наблюдением.

Критерии соответствия

1. Наличие на момент первичного осмотра активной стадии ДНОАП.
2. Поражение артропатией только одной стопы.
3. Наличие опороспособной контралатеральной конечности.
4. Отсутствие на пораженной ДНОАП стопе и на контралатеральной стопе язвенного дефекта или послеоперационной раны.
5. Желание остаться под наблюдением в кабинете «Диабетическая стопа».

Условия проведения

Исследование проведено на базе амбулаторного кабинета «Диабетическая стопа» Санкт-Петербургского территориального диабетологического центра в составе ГБУЗ «Городской консультативно-диагностический центр №1» г. Санкт-Петербурга.

Продолжительность исследования

Время наблюдения у каждого больного определялось как интервал между первичным обращением и констатацией перехода активной стадии ДНОАП в неактивную. Таким образом, пациенты с диагностированной ДНОАП в 2015 г. завершали лечение в 2016–2017 гг. Медиана времени наблюдения в основной группе составила 9 мес (от 5 до 15 мес), в контрольной группе – 15 мес (от 13 до 25 мес).

Описание медицинского вмешательства

В основной группе лечение состояло из иммобилизации пораженной конечности. Всем пациентам

предоставлялась полная информация о состоянии конечности на настоящий момент и ее перспективах и предлагалось наложение ИРП. В случае отказа от ИРП предлагался стандартный съемный высокий тугор на голеностопный сустав с углом стопа-голень 90° и фиксацией Велкро. Процедура наложения ИРП была бесплатной, однако материалы для ИРП пациенты приобретали самостоятельно, так же, как и тугор.

Наложение ИРП выполнялось согласно Методическим рекомендациям, разработанным в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России [10]. Для изготовления ИРП использовались два бинта жесткой фиксации и два бинта мягкой фиксации. Подошва и U-образная лонгета изготавливались из бинтов жесткой фиксации. Из них же изготавливались жесткие вставки, соединяющие сбоку U-образную лонгету и подошву. Голенище изготавливалось из бинтов мягкой фиксации. Таким образом, передняя часть голени и тыльная часть стопы прикрывались полужесткими бинтами, что позволяло делать S-образный разрез по передней части и, при уменьшении объема конечности, уменьшать объем повязки, вырезая края мягкой части. После коррекции объема повязка снова становилась несъемной при помощи одного бинта мягкой фиксации. Это позволяло экономить несколько полных замен ИРП и сократить общие прямые затраты больного на лечение. Кратность замены повязки или потребность в ее коррекции по объему определялась нами индивидуально на основании повторных осмотров, производимых с частотой не менее 1 раза в месяц и еженедельных телефонных контактов с пациентом между ними. Среднее число ИРП на курс лечения на одного пациента составило $2,2 \pm 1,4$ (от 1 до 6), а среднее число коррекций ИРП по объему – $2,3 \pm 0,9$ (от 2 до 5). Подошва ИРП моделировалась из домашних тапок. Помимо ИРП, мы настаивали на применении костылей как средства разгрузки и фиксировали их применение. Длительность применения несъемной ИРП определялась индивидуально, и при переходе в неактивную стадию ИРП преобразовывалась в съемную повязку, которую пациент применял 4–8 недель.

В отличие от ИРП, тугор не заменялся, модификации его не проводились, однако применение костылей считалось обязательным.

Пациентам контрольной группы, отказавшимся от лечения, давался совет ограничить нагрузку и применять ботинок Барука, который не может рассматриваться как достойная замена ИРП, но в данной ситуации мог бы служить средством минимального ограничения нагрузки на пораженную стопу (ботинок не приобрел ни один пациент). Кроме того, пациенты, отказавшиеся от иммобилизации, опрашивались о причинах своего решения. Осмотр пациентов контрольной группы производился 1 раз в месяц. Значительная часть этих пациентов параллельно обращалась в другие медицинские организации, поэтому они выполняли назначения других специалистов, которые состояли в курсовой парентеральной или энтеральной терапии «нейропротекторами», «сосудистой» терапии, физиотерапии, что было сопряжено с увеличением повседневной физической активности.

Основные исходы исследования

1. Структура причин отказа пациентов от иммобилизации.

2. Эффективность лечения: продолжительность лечения (длительность перехода в неактивную стадию), динамика деформаций стоп на фоне лечения (прогрессирование, без изменений).
3. Частота осложнений артропатии: развитие язвенного дефекта, гнойных осложнений, ампутации конечности, новой артропатии той же стопы, но другой области, или артропатии второй конечности.

Дополнительные исходы исследования

1. Повреждения иммобилизирующей системы.
2. Повреждения стопы иммобилизирующей системой.

Методы регистрации исходов

На каждом визите проводилась термометрия, оценивались состояние стоп, наличие повреждений иммобилизирующей системы, применение костылей.

Для измерения температуры кожи применялся инфракрасный термометр WF-2000, градуированный в градусах Цельсия (BWell, Великобритания).

Рентгенография стопы в прямой и косой проекции повторялась раз в 3 месяца или чаще по показаниям. В связи с отсутствием организационной и финансовой возможности выполнять магнитно-резонансную томографию по неотложным показаниям активная стадия 0 у большинства больных диагностировалась клинически: отек, гипертермия, гиперемия стопы при наличии сенсорного дефицита и отсутствии изменений на рентгенограмме, а также отсутствии повреждений кожных покровов стопы интереса и лабораторных признаков воспаления.

Для характеристики артропатического процесса применяли классификацию Chantelau E., Richter A., 2013 [6]. Согласно ей, артропатия может быть в активной и неактивной стадии, при этом каждая стадия может быть рентгеногегативной (0) и рентгенопозитивной (1).

Неактивная стадия 1 ДНОАП устанавливалась при сочетании следующих условий:

1. клинические: отсутствие гипертермии и отека на протяжении 2 последовательных визитов с интервалом 2 недели;
2. рентгенологические: стадия III по классификации Eichenholtz S. в модификации Johnson J. et al. [11];
3. термометрические: температурный градиент менее 1°C на 2 последовательных визитах с интервалом 2 недели.

Неактивная стадия 0 ДНОАП устанавливалась при сочетании следующих условий:

1. клинические: отсутствие гипертермии и отека на протяжении 2 последовательных визитов с интервалом 2 недели;
2. рентгенологические: отсутствие рентгенопозитивной артропатии;
3. термометрические: температурный градиент менее 1°C на 2 последовательных визитах с интервалом 2 недели;
4. магнитно-резонансная томография: отсутствие или минимальный отек костного мозга.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено Этическим комитетом при ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (протокол №22 от 11.02.2013). Все пациенты подписывали

информированное согласие на лечебно-диагностические мероприятия в рамках врачебного приема в СПб ГБУЗ «Городской консультативно-диагностический центр №1».

Статистический анализ

Статистический анализ проведен при помощи Statistica 6.0 для Windows. Размер выборки предварительно не рассчитывался. Данные представлены как среднее (с указанием среднего квадратического отклонения) или медиана (с указанием минимального и максимального значения). Сравнение качественных параметров проводилось при помощи критерия χ^2 . Для сравнения количественных параметров использован тест Манна-Уитни. Различия считались достоверными при уровне значимости менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Характеристика больных в группах, согласившихся на лечение и отказавшихся от него, но согласившихся на обследование, представлена в таблице 1.

Пациенты группы 1 характеризовались большей продолжительностью сахарного диабета (СД) и преобладанием его 1 типа, однако частота синдрома диабетической стопы в анамнезе достоверно не различалась. У отказавшихся от лечения больных чаще встречалась рентгенопозитивная стадия активной ДНОАП (следовательно, более выраженные деформации), но реже (в 3,19 раза) отмечался болевой синдром при манифестации патологии.

Во 98% случаев диагноз ДНОАП был установлен впервые, причем длительность патологии (с момента появления одностороннего отека и гиперемии и/или первого рентгенологического подтверждения) к моменту первого осмотра в обеих группах была велика. Кроме того, у 73% больных до нашего осмотра не была назначена рентгенография стоп, и у большинства пациентов диагностический поиск и лечебные мероприятия до установления диагноза ДНОАП были направлены на сосудистую или почечную патологию. Данные рентгенографических обследований, выполненных до нашего осмотра, описывались рентгенологами как отсутствие патологии, полиостеоартроз, плоскостопие или отдельные переломы, у двоих пациентов была заподозрена саркома стопы.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Причины отказа от иммобилизации

Согласно данным опроса, определились две основные причины: недоверие врачу, а также отсутствие ощущения социальной защищенности и опасение потерять работу (рис. 1). Стоит отметить, что главной причиной недоверия было представление пациентов об отсутствии опасности для здоровья (в 75,9% случаев), в остальных случаях пациенты были уверены в существовании других способов лечения и исключали опцию иммобилизации. Среди медицинских обстоятельств встречались физическая слабость, слепота, постуральная неустойчивость, необходимость ездить на диализ, коксартроз на «здоровой» конечности, гемипарез. В 18% случаев непреодолимым препятствием к лечению явились домашние обстоятельства: необходимость ухода за лежачими или недееспособными родителями, проживание отдельно от семьи в доме без лифта, а также отсутствие средств на приобретение материалов для ИРП или тьютора.

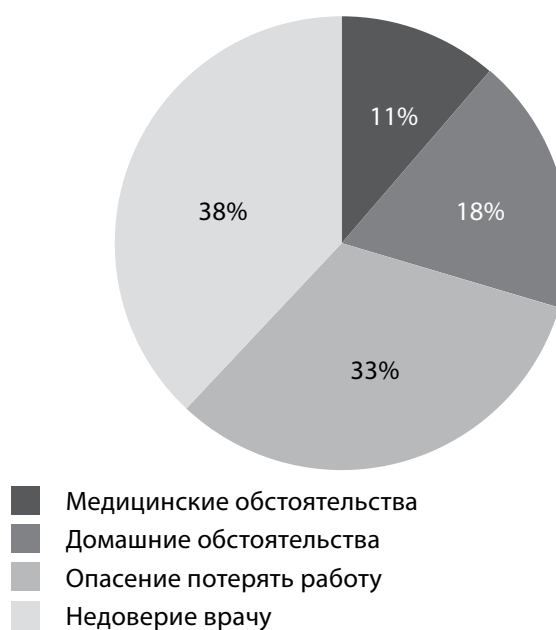


Рисунок 1. Структура причин отказа от лечения у больных с диабетической нейроостеоартропатией Шарко.

Таблица 1. Характеристика больных с диабетической нейроостеоартропатией Шарко, согласившихся на лечение и отказавшихся от него

Параметр	Лечились (группа 1) n=78	Отказались от лечения (группа 2) n=63	p
Возраст, лет	48,3±11,9	50,3±11,9	нд
Пол: мужчины/женщины, %	51/49	44/56	нд
Длительность СД, лет	21,7±12,5	17,7±9,8	0,035
Анамнез язвы/ампутации, %	58,9/13,7	65,1/23,8	нд
Тип СД: 1/2, %	64,8/35,2	44,4/55,6	0,018
HbA _{1c} , %	8,62±1,89	8,67±1,46	нд
ИМТ, кг/м ²	26,8±5,8	28,3±5,4	нд
Болевой синдром, %	25,4	7,9	0,007
Стадия активной ДНОАП: 0/1 (%)	30,99/69,01	10,34/89,66	0,005
Продолжительность ДНОАП до установления диагноза, мес	3,2±3,1	3,2±2,4	нд

Примечания: нд – различия недостоверны; СД – сахарный диабет; ИМТ – индекс массы тела; ДНОАП – диабетическая нейроостеоартропатия Шарко.

Результаты лечения

Результаты лечения представлены в таблице 2.

Иммобилизация сопровождалась более короткой продолжительностью достижения неактивной стадии и меньшей частотой прогрессирования деформаций в сравнении с группой контроля, в основном за счет пациентов на стадии 1 процесса. При этом значимых различий по длительности лечения между пациентами основной группы на рентгенопозитивной и рентгенонегативной стадиях получено не было.

Длительность лечения у пациентов, применявших ИРП (66 пациентов) и тугор (12 пациентов), составила 9 (6–15) месяцев и 13 (11–19) месяцев соответственно ($p=0,02$). Время перехода ДНОАП в неактивную стадию у применявших костыли составило 10 месяцев (7–15), а у не применявших костыли – 12 месяцев (7–17) ($p<0,05$).



Рисунок 2. Разрушение индивидуальной разгрузочной повязки. Длительность применения индивидуальной разгрузочной повязки – 3 недели. Причина разрушения – ходьба в индивидуальной разгрузочной повязке по пересеченной местности.

Дополнительные результаты исследования

Отмечена высокая частота разрушений ИРП (32%) и тугоров (16,6%). Пример перелома ИРП в типичном месте вследствие ходьбы приведен на рисунке 2.

Важным аспектом является и учет осложнений самой иммобилизации, т.е. повреждения пораженной конечности иммобилизирующей системой. Так, частота повреждений стопы при применении тугора оказалась выше, чем при использовании ИРП: 5 больных из 12 (41,7%) и 9 больных из 66 (13,6%), $p<0,01$). Пример повреждения тугором приведен на рисунке 3.

Нежелательные явления

Нежелательные явления и их структура представлены в таблице 3.

Частота осложнений при отсутствии лечения была в 3,2 раза выше, чем при консервативном лечении. Среди



Рисунок 3. Повреждение тугором. Причина – прогрессирование деформации при активной ходьбе в тугоре и повреждение заклепкой, закрепляющей фиксирующую ленту Велкро.

Таблица 2. Результаты лечения диабетической нейроостеоартропатии Шарко в сравнении с отказавшимися от иммобилизации

Параметр	Иммобилизация есть (n=78)	Иммобилизации нет (n=63)	p
Время до наступления неактивной стадии, мес (медиана)	9 (6–19)	15 (13–25)	0,001
Время до наступления неактивной стадии 0, мес (медиана)	10 (8–19)	14 (6–23)	нд
Время до наступления неактивной стадии 1, мес (медиана)	8 (6–14)	15,5 (13–25)	0,001
Прогрессирование деформации при ее наличии исходно или появление деформации, n (%)	11 (14)	23 (36,5)	0,01

Таблица 3. Частота и структура нежелательных явлений при лечении диабетической нейроостеоартропатии Шарко в сравнении с отказавшимися от иммобилизации

Параметр	Иммобилизация есть (n=78)	Иммобилизации нет (n=63)	p
Осложнения всего, n (%)	14 (17,9)	35 (55,6)	0,001
Структура осложнений			
- язва стопы, n (%)	13 (16,7)	21 (33,3)	0,001
- флегмона, n (%)	1 (1,3)	5 (7,9)	
- ампутация, n (%)	0	6 (9,5)	
- новая ДНОАП, n (%)	0	3 (4,7)	

Примечания: ДНОАП – диабетическая нейроостеоартропатия Шарко.

отказавшихся от лечения отмечались более тяжелые осложнения, вплоть до ампутаций (6 пациентов).

Анализ осложнений у пациентов основной группы показал, что все 14 случаев были вызваны иммобилизирующей системой и являлись поверхностными повреждениями, за исключением одного больного, госпитализированного в связи с флегмоной (применял ИРП).

ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном нами исследовании мы попытались получить ответ на ряд вопросов, имеющих не столько теоретическое, сколько прикладное значение. Среди них: нужно ли применять костыли или пациент может наступать на иммобилизирующее приспособление; что лучше использовать – ИРП или тунор; каков прогноз, если пациент отказывается от иммобилизации; как влияет «квазинесъемная» ИРП на исход лечения. Кроме того, с практической точки зрения важно понять, почему больные отказываются от иммобилизации, т.к. на основании анализа этих причин можно предложить меры по увеличению приверженности пациентов к лечению и, возможно, пересмотреть свою тактику общения с пациентом.

В отечественной и зарубежной литературе нам не удалось найти исследований, посвященных анализу причин отказа больных с ДНОАП от лечения. Согласно нашему опросу, наиболее частой причиной является недоверие пациента к представлениям и рекомендациям врача, которое в значительной степени связано с сенсорной полинейропатией. Возможно, что за домашними проблемами и сложностями с работой, на которые ссылались пациенты, в ряде случаев также кроется недоверие. Финансовые трудности явились важным фактором, препятствующим лечению, однако отмечены случаи применения некоторыми больными, отказавшимися от иммобилизации по материальным соображениям, массивной «сосудисто-метаболической» терапии, по стоимости превышающей стоимость ИРП в 2–2,5 раза. Фактически анализ причин отказа от иммобилизации указывает на большое значение социально-экономических факторов, влияющих на решение больного. При этом в 11% случаев отказа были установлены медицинские причины, препятствующие опороспособности при иммобилизации. Следовательно, обсуждая с пациентом план действий, необходимо учитывать не только состояние стопы, но и эти аспекты.

Известно, что связанное с полинейропатией отсутствие болевой чувствительности является важным фактором, снижающим приверженность к лечению [12]. Данных о взаимосвязи болевого синдрома при манифестации ДНОАП с выбором пациентом вида лечения не опубликовано. В нашей работе впервые показано, что наличие болевого синдрома при манифестации ДНОАП ассоциировано с более частым согласием на иммобилизацию (в 3 раза чаще, чем при отсутствии боли), что может быть связано с тем, что боль указывает пациенту на наличие проблемы и заставляет чаще прислушиваться к мнению врача.

Очевидно, что несогласие пациента с планом лечения врача – результат комплекса причин, поэтому выявление этих факторов в длительной беседе с пациентом – единственный путь к преодолению отрицания лечения.

Согласно практическому опыту, подтвержденному данными рандомизированных исследований, результат лечения любого проявления синдрома диабетической стопы в значительной мере предопределяется приверженностью пациента [13]. Поэтому нам представляется, что трактовка полученных нами результатов должна производиться с учетом влияния этого фактора.

Основной результат исследования – преимущество любой иммобилизации над ее отсутствием – очевиден, однако продолжительность лечения в основной группе представляется достаточно большой. Особенно отчетливо эта проблема представлена в группе пациентов со стадией 0. В литературе сроки лечения варьируются в пределах от 2 до 12 месяцев [14, 15]. Мы видим три основных причины столь длительного периода консолидации. Прежде всего, это крайне поздние постановки диагноза и начало лечения. Как было показано Chantelau E. (2013), ИРП наиболее эффективна на активной стадии 0, в то время как наши пациенты начинали лечиться в большинстве случаев на стадии 1, когда деформация уже произошла [6]. По-видимому, второй фактор – низкая приверженность к лечению у пациентов основной группы (характер применения ИРП, ходьба в ней, несоблюдение рекомендаций по ограничению ходьбы, редкое использование костылей). Нами специально не оценивался этот параметр, однако очевидно, что значительная часть пациентов ходила в ИРП, которые сломались более чем у трети больных, а два пациента даже сломали туноры.

Повреждения, вызываемые самой ИРП при несоблюдении больным рекомендаций по ее применению, встречаются достаточно часто и нередко представляют значительную опасность для пациента. Показано, что вероятность повреждения от ИРП у больных СД с ДНОАП в 1,45 раза выше, чем при лечении язвенных дефектов [16]. По данным анализа историй болезни за 8 лет в рядовой американской клинике, частота повреждений от ИРП достигала 32%, а в бельгийском эпидемиологическом исследовании образование язвы от ИРП отмечалось в 9–26% случаев [3, 17]. В нашей когорте частота повреждений иммобилизирующей системой составила 17,5%, и, в основном, это были поверхностные поражения, лечение которых не представляло трудностей. Таким образом, безопасность иммобилизации «квазинесъемной ИРП» в обследованной нами группе находится на среднестатистическом уровне.

Применение пациентами костылей рассматривается как априорное требование далеко не всеми специалистами, при этом вопрос о влиянии их использования на результаты лечения не анализировался. Нами впервые показано, что сочетание применения ИРП или тунора с поддержкой костылями несколько укорачивает сроки иммобилизации. Необходимо отметить, что мы могли оценить применение костылей только по словам пациента, а также на момент приема и непосредственно после него, наблюдая, как пациент выходит из кабинета и медицинского учреждения («на костылях» или «с костылями в руке»), допуская, что, так же, как и на приеме, пациент использует костыли и дома.

Мы предполагаем, что третьим фактором могла быть сама методика «квазинесъемного каста», т.к., во-первых, полная частая замена ИРП позволяет достичь более качественной иммобилизации в области стопы и,

во-вторых, – разрезанная конструкция даже в случае восстановления ее бинтом Softcast теряет часть прочности в случае ходьбы. В связи с этим представляется целесообразным проведение сравнительного исследования эффективности «квазинесъемной» ИРП при ДНОАП с методикой полной замены несъемной ИРП.

Еще одним косвенным подтверждением несоблюдения режима ограничения разгрузки явились случаи повреждения стопы тутором. Нередко тутор назначается чаще ИРП в связи с большей привлекательностью для больного и меньшими затратами времени, сил и энергии убеждения для врача [18, 19]. Однако в нашем исследовании вероятность повреждения нестандартной по форме стопы, помещенной в стандартный тутор, на фоне постепенного прогрессирования деформации существенно возрастала. Кроме того, продолжительность иммобилизации при помощи ИРП оказалась достоверно меньше, чем с использованием тьютора.

Вопрос о преимуществе ИРП над тутором при лечении ДНОАП до настоящего времени представляется открытым, т.к. практически все рандомизированные исследования на эту тему посвящены лечению язвенных дефектов стоп [20–22]. По-видимому, при лечении язвенного дефекта сам факт несъемности конструкции является более важным, чем вид иммобилизирующей системы. Кроме того, все авторы указывают на влияние приверженности к лечению (качество разгрузки и применение разгрузочной системы, особенно если она съемная) на итоговый результат исследования. В целом полученные нами результаты проясняют противоречие между общепринятым мнением об ИРП как о золотом стандарте разгрузки пораженной конечности и недостаточно частым применением этой методики в рутинной практике. Психологические барьеры, медицинские и социальные факторы, существенные затраты времени на наложение ИРП, а также стоимость бинтов являются значительными препятствиями, которые могут предопределять выбор врача в сторону более легкого, но менее эффективного пути лечения ДНОАП.

Ограничения исследования

Основным ограничением явилось отсутствие рандомизации по этическим соображениям. Кроме того, мы не могли скорректировать или учесть влияние ряда обстоятельств, с высокой вероятностью повлиявших

на исходы, в частности, качество разгрузки конечности, истинная частота применения костылей, искренность ответов пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами данные подтвердили эффективность иммобилизации конечности в активную стадию артропатии, а также преимущество ИРП над туторами по длительности лечения и его безопасности. Мы также показали целесообразность применения костылей в дополнение к иммобилизации. С другой стороны, наши результаты могут частично объяснить противоречие между общепринятым мнением об ИРП как о золотом стандарте разгрузки пораженной конечности и недостаточно частым применением этой методики в рутинной практике. Неприятие пациентами методики лечения ДНОАП объясняется психологическими барьерами, медицинскими и социально-бытовыми факторами. Эти соображения со стороны больных, а также существенные затраты времени на наложение ИРП являются значительными препятствиями, которые могут предопределять выбор врача в сторону более легкого, но менее эффективного пути лечения ДНОАП. Очевидно, что результаты опроса о причинах отказа от лечения заставляют задуматься о целесообразности пересмотра подхода к таким пациентам как в области отношений больной-врач, так и в организации специализированной помощи пациентам с ДНОАП.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа проведена за счет бюджетных средств учреждения.

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

Участие авторов. Бреговский В.Б. – общая концепция исследования; Демина А.Г., Бреговский В.Б. – клиническая часть (лечение пациентов с ДНОАП, динамическое наблюдение), обработка материала, написание статьи; Карпова И.А. – редактирование статьи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Благодарности. Авторы выражают благодарность Nina L. Petrova, PhD (Diabetic Foot Clinic, King's College Hospital NHS Foundation Trust, London) за ценные советы при подготовке статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Milne T, Rogers J, Kinnear E, et al. Developing an evidence-based clinical pathway for the assessment, diagnosis and management of acute Charcot Neuro-Arthropathy: a systematic review. *J Foot Ankle Res.* 2013;30. doi: <https://doi.org/10.1186/1757-1146-6-30>
2. Schade V, Andersen C. A literature-based guide to the conservative and surgical management of the acute Charcot foot and ankle. *Diabet Foot Ankle.* 2015;19(6):26627. doi: <https://doi.org/10.3402/dfa.v6.26627>
3. Vermeersch J, Doggen K, Dumont I, et al. Deformation at first presentation is associated with ulceration in active charcot foot: a prospective follow-up study of 62 patients of the IQED-foot study. Abstracts of 13th Meeting of the DFSG. 9–11 September 2016, Stuttgart, Germany; 2016. P. 81. Available from: https://dfsg.org/fileadmin/user_upload/DFSG/CAP-Partner_DiabeticFootCourseGroup_programme_A5_korr10.pdf
4. Rogers L, Frykberg R, Armstrong D, et al. The Charcot Foot in Diabetes. *Diab Care.* 2011;34(9):2123–2129. doi: <https://doi.org/10.2337/dc11-0844>
5. Milne T, Rogers J, Kinnear E, et al. Developing an evidence-based clinical pathway for the assessment, diagnosis and management of acute Charcot Neuro-arthritis: a systematic review. *J Foot Ankle Res.* 2013;6(1):30. doi: <https://doi.org/10.1186/1757-1146-6-30>
6. Chantelau E, Richter A. The acute diabetic Charcot foot managed on the basis of magnetic resonance imaging – a review of 71 cases. *Swiss Med Wkly.* 2013;143:w13831. doi: <https://doi.org/10.4414/smw.2013.13831>
7. Удовиченко О.В., Бублик Е.В., Максимова Н.В. и др. Эффективность иммобилизирующих разгрузочных повязок total contact cast: обзор зарубежных рандомизированных клинических исследований и собственные данные // *Сахарный диабет.* – 2010. – №2. – С. 50–55. [Udovichenko OV, Bublik EV, Maksimova NV, et al. Effectiveness of total-contact cast immobilization: overview of randomized clinical studies conducted in foreign clinics and original data. *Diabetes mellitus.* 2010;(2):50-55. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5674>

8. Горохов С.В., Удовиченко О.В., Ульянова И.Н., и др. Педографическая и клиническая оценка эффективности иммобилизирующих разгрузочных повязок при синдроме диабетической стопы // *Сахарный диабет*. — 2012. — №3. — С. 50–58. [Gorokhov SV, Udovichenko OV, Ulianova IN, et al. Pedographic and clinical assessment of total contact cast immobilization in diabetic foot syndrome. *Diabetes mellitus*. 2012;(3):50–58. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6086>
9. Демина А.Г., Бреговский В.Б., Карпова И.А. Применение ортопедической обуви больными сахарным диабетом с высоким риском ампутации и диабетической нейроостеоартропатией // *Сахарный диабет*. — 2015. — Т. 18. — №4. — С. 79–86. [Demina AG, Bregovskiy VB, Karpova IA. The use of orthopaedic shoes in patients with diabetes at high risk of foot amputation and Charcot arthropathy. *Diabetes mellitus*. 2015;18(4):79–86. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM7186>
10. Удовиченко О.В., Галстян Г.Р. Применение иммобилизирующих разгрузочных повязок (методика Total Contact Cast) при лечении синдрома диабетической стопы. Методические рекомендации / Под ред. И.И. Дедова. — М., 2005. — 23 с. [Udovichenko OV, Galstyan GR. Primeneniye immobiliziruyushchikh razgruzochnykh povyazok (metodika Total Contact Cast) pri lechenii sindroma diabeticeskoy stopy. Metodicheskiye rekomendatsii. Ed. by I.I. Dedov. Moscow; 2005. 23 p. (In Russ.)].
11. Johnson JE. Operative treatment of neuropathic arthropathy of the foot and ankle. *J Bone Joint Surg*. 1998;80-A:1700–1709.
12. Mabilieu G, Edmonds M. Role of neuropathy on fracture healing in Charcot neuro-osteoarthropathy. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2010;10(1):84–91.
13. Crews R, Shen B, Campbell L, et al. Role and determinants of adherence to off-loading in diabetic foot ulcer healing: a prospective investigation. *Diabetes Care*. 2016;39(8):1371–1377. doi: <https://doi.org/10.2337/dc15-2373>
14. Pinzur M, Lio T, Posner M, et al. Treatment of Eichenholtz stage I Charcot foot arthropathy with a weightbearing total contact cast. *Foot Ankle Int*. 2006; 27:324–329. doi: <https://doi.org/10.1177/107110070602700503>.
15. Daemen J, Emmen H, Hermus J, et al. Treating acute Charcot osteo-arthropathy. The Maastricht experience. Abstracts of 8th International symposium on the diabetic foot. The Hague, Netherlands; 2019. P. 111. – P33.03. <https://diabeticfoot.nl/wp-content/uploads/2019/09/Abstractbook-ISDF2019.pdf>.
16. Guyton G. An analysis of iatrogenic complications from the total contact cast. *Foot Ankle Int*. 2005;26(11):903–907. doi: <https://doi.org/10.1177/107110070502601101>
17. Owings T, Nicolosi N, Suba J, Botek G. Evaluating iatrogenic complications of the Total-Contact Cast in 8-year retrospective review at Cleveland clinic. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2016;106(1):1–6. doi: <https://doi.org/10.7547/14-107>
18. Christensen T, Gade-Rasmussen B, Pedersen L, et al. Duration of off-loading and recurrence rate in Charcot osteo-arthropathy treated with less restrictive regimen with removable walker. *J Diabetes Complications*. 2012;26(5):430–434. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2012.05.006>
19. Game F, Catlow R, Jones G, et al. Audit of acute Charcot's disease in the UK: the CDUK study. *Diabetologia*. 2012;55(1):32–35. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2354-7>
20. Bus S, Netten J, Kottink A, et al. The efficacy of removable devices to offload and heal neuropathic plantar forefoot ulcers in people with diabetes: a single-blinded multicentre randomised controlled trial. *Int Wound J*. 2018;15(1):65–74. doi: <https://doi.org/10.1111/iwj.12835>
21. Piaggese A, Goretti C, Iacopi E, et al. Comparison of removable and irremovable walking boot to total contact casting in offloading the neuropathic diabetic foot ulceration. *Foot Ankle Int*. 2016;37(8):855–861. doi: <https://doi.org/10.1177/1071100716643429>
22. Lavery L, Higgins K, La Fontaine J, et al. Randomised clinical trial to compare total contact casts, healing sandals and a shear-reducing removable boot to heal diabetic foot ulcers. *Int Wound J*. 2015;12(6):710–715. doi: <https://doi.org/10.1111/iwj.12213>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Бреговский Вадим Борисович**, д.м.н. [Vadim B. Bregovskiy, MD, PhD]; адрес: Россия, 194354, Санкт-Петербург, ул. Сикейроса, д. 10Д [address: 10D Sikeyros str., 194354, St-Petersburg, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5285-8303>; eLibrary SPIN: 2547-3330; e-mail: podiatr@inbox.ru

Демина Анастасия Геннадьевна [Anastasia G. Demina, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8126-8452>;
eLibrary SPIN: 6161-8594; e-mail: ans.dem@bk.ru

Карпова Ирина Альбертовна, к.м.н. [Irina A. Karpova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2390-8404>;
eLibrary SPIN: 7691-6058; e-mail: iakar@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Демина А.Г., Бреговский В.Б., Карпова И.А. Ближайшие результаты лечения активной стадии стопы Шарко в амбулаторных условиях // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №4. — С. 316–323. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10363>

TO CITE THIS ARTICLE:

Demina AG, Bregovskiy VB, Karpova IA. Short-term outcomes of treatment of active stage of Charcot foot in outpatient setting. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(4):316–323. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10363>

PROFILE OF PERIPHERAL ARTERIAL DISEASE IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS – A HOSPITAL-BASED OBSERVATIONAL STUDY IN COASTAL KARNATAKA

© E. Arora¹, H. Korada¹, T. Devasia², Rama Bhat², G. Kamath², A. Maiya^{1*}

¹Manipal College of Health Professions, Manipal Academy of Higher Education, Manipal, Karnataka, India

²Kasturba Medical College, Manipal Academy of Higher Education, Manipal, Karnataka, India

INTRODUCTION: Ankle Brachial Index (ABI) is one of the common non-invasive diagnostic tools available for diagnosing Peripheral Arterial Disease (PAD). However, it has been observed that for an individual diagnosed with both PAD and Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), ABI tends to give false diagnostic value because of the calcification of the major lower limb arteries. Therefore, the health care professionals are at times misled for the diagnosis of PAD. To overcome this another diagnostic tool Toe Brachial Index (TBI) was suggested to perform. However, there is limited literature on performing both ABI and TBI in the given population in a single study.

AIM: The main focus of this study is to report the profile of ABI and TBI along with classical symptoms like claudication pain, palpation of pulse and history of T2DM for the screening and diagnosis of PAD in T2DM.

MATERIALS AND METHODS: In this cross-sectional observational study, a total of 121 participants diagnosed with T2DM were recruited for the study as per the inclusion criteria. Detailed demographic details of the participants were noted. Diagnostic tool including both ABI and TBI were performed for all the participants and the data was analysed.

RESULTS: Among 121 participants, only 3 participants had both ABI and TBI positive indicating positive diagnostic test for PAD and 106 participants had both ABI and TBI negative. However, in the remaining 12 participants, 10 showed TBI positive but ABI negative and 2 had ABI positive but TBI negative.

CONCLUSIONS: Based on our study we have reported the profile of PAD in T2DM individuals, which is found to be 10.75%. Therefore, it can be concluded that ABI and TBI both should be performed to rule out any complication. This will be beneficial in early screening and detection of neuro ischemic changes in foot and subsequently to prevent amputation.

KEYWORDS: peripheral arterial disease; type 2 diabetes mellitus; toe brachial index; observational study

ПРОФИЛЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА – СТАЦИОНАРНОЕ ОБСЕРВАЦИОННОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ, ПРОВЕДЕННОЕ В ПРИБРЕЖНОЙ КАРНАТАКЕ

© Esha Arora¹, Hrishikesh Korada¹, Tom Devasia², Rama Bhat², Ganesh Kamath², Arun Maiya^{1*}

¹Manipal College of Health Professions, Manipal Academy of Higher Education, Манипал, Карнатака, Индия

²Kasturba Medical College, Manipal Academy of Higher Education, Манипал, Карнатака, Индия

ОБОСНОВАНИЕ. Лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) – достаточно распространенный неинвазивный метод, применяемый для диагностики заболеваний периферических артерий (ЗПА). Однако было отмечено, что у пациентов с диагнозом ЗПА и сахарным диабетом 2 типа (СД2) ЛПИ не имеет диагностической ценности в связи с кальцификацией крупных артерий нижних конечностей. Таким образом, врачи могут быть введены в заблуждение относительно диагностики ЗПА. Для этого был разработан другой метод диагностики – пальце-плечевой индекс (ППИ). Однако объем литературы, содержащей сведения о применении ЛПИ и ППИ в одной группе в рамках одного исследования, ограничен.

ЦЕЛЬ. Целью данного исследования является описание профилей ЛПИ и ППИ наряду с такими классическими симптомами, как боль при хромоте, пальпация пульса и анамнез СД2 для проведения скрининга и диагностирования ЗПА при СД2.

МЕТОДЫ. Для участия в данном поперечном обсервационном обследовании в соответствии с критериями включения была набрана группа в количестве 121 участника с установленным диагнозом СД2. Были собраны детальные демографические данные участников. Всем участникам был проведена диагностика с помощью диагностических методов ЛПИ и ППИ, а полученные данные были проанализированы.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Из 121 участника только 3 участника имели положительный результат по обоим методам ЛПИ и ППИ, что означает положительный результат диагностики ЗПА, у 106 участников оба метода ЛПИ и ППИ

показали отрицательный результат. Однако среди оставшихся 12 участников были выявлены следующие результаты: у 10 участников ППИ положительный, а ЛПИ отрицательный, у 2 участников ЛПИ положительный, а ППИ отрицательный.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В результате проведенного исследования мы установили ЗПА при СД2 в 10,75% случаев. Таким образом, считаем, что для выявления осложнений должны быть использованы оба метода – ЛПИ и ППИ. Это сыграет определенную положительную роль при ранней диагностике и установлении нейроишемических изменений в стопе и, соответственно, позволит избежать ампутации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: заболевание периферических артерий; сахарный диабет 2 типа; пальце-плечевой индекс; наблюдательное обследование

Ankle brachial index (ABI) is one of the most common diagnostic tools available to diagnose Peripheral Arterial Disease (PAD) [1]. However, when PAD is accompanied with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), ABI tends to give false value due to calcification of major lower limb arteries. It is important to have another diagnostic tool to diagnose PAD in T2DM. Therefore, another diagnostic tool Toe Brachial Index (TBI) was preferred to diagnose PAD in T2DM [2]. The global prevalence of PAD is around 27.2% and 23.3% in South Asia [1]. In Southern India, it's between 8.5-14.1% in diabetic population [3,4]. It has known to have significant effect on the functional activities and quality of life on the individual [5].

PAD is developed by the fatty depositions or plaque on the inner walls of arteries which is otherwise known as atherosclerosis which leads to either narrowing or obstruction of the major arteries of the lower limb [5]. Literature suggests that only one-third of the affected individuals had typical symptom and remaining were asymptomatic leading to the condition being underdiagnosed [3]. The most common symptom of PAD is cramping pain or discomfort at the calf region while walking which in other terms is defined as intermittent claudication [5]. But the major concern over here lies in diagnosing the type and cause of pain responsible for PAD. Majority of the individuals do not complain of any symptoms making it difficult for early detection of PAD. One of the possible reasons could be, reporting of claudication pain at times is misinterpreted by the individuals for some muscular pain and may not be reported at the early stage [6]. So, it is very crucial to have a specific screening measurement for the diagnosis of PAD which is both feasible and cost-effective for patients as well as health care centres [7].

There have been various school of thoughts for the diagnosis of PAD. Different diagnostic methods include invasive and non-invasive methods, which have been studied to diagnose PAD in the diabetic population. Non-invasive methods are ABI, TBI and ultrasound doppler. ABI is defined as the fraction of systolic pressure of ankle to a systolic pressure of the arm. The normal value ranges from 0.91 to 1.3. Any reading below this is categorised as PAD. The non-invasive methods are easy to perform, inexpensive, less time consuming, and carry a lower risk of complication and are readily available in a primary setup [7].

Despite having an established relationship between PAD and T2DM, PAD is still undermanaged and underdiagnosed within a tertiary health care setup. Even though ABI is considered to be sensitive in the general population but when considered in T2DM population it may be inconclusive. This may be due to the calcification of arteries in the T2DM population. The resistance to the compression of arteries in T2DM

is questionable and thus is suspected to give falsely elevated ABI values [1, 5]. Falsely elevated ABI is also highly prevalent in autonomic neuropathy and chronic renal insufficiency conditions [5, 6].

Because of the limited data on ABI for individuals with T2DM and PAD, new diagnostic criteria Toe Brachial Index (TBI) came into notability. TBI is defined as the systolic pressure of toe to systolic pressure of upper arm [7]. Few studies in a systematic review have tried to examine the normal values of TBI but are said to be unsatisfying [8, 9]. Studies report that values of above 0.7 in TBI should be considered as normal values [7]. It is assumed that TBI eliminates the errors caused due to calcification of the arteries as the pressure is taken at the toes involving the end capillaries [1, 9]. Still, there is limited evidence to rule out whether ABI and TBI individually or together have a higher diagnostic chance for the diagnosis of PAD [9, 10]. Usually because of the asymptomatic nature of PAD, at times it leads to negligence for the diagnosis. PAD is a known complication of T2DM, so it is necessary that this is examined on the routine basis in the health care centres which can lead to gangrene and amputation of the lower limb. Therefore, the objective of this study is to report the characteristic profile of ABI and TBI along with classical symptoms and signs like claudication pain, palpation of pulse and history of T2DM, which could highlight the early screening and diagnosis of PAD in T2DM.

MATERIALS AND METHODS

Study Design and Setting

This cross-sectional observational study design was conducted between the duration of January 2019 to July 2019. All the participants were recruited from a tertiary health care centre of Karnataka, India, using a convenience sampling method. A total of 121 participants were screened for the study utilising a comprehensive diabetic foot evaluation sheet which includes neurological, vascular, and musculoskeletal components. Basic demographic details from all the participants were recorded and eligible participants were explained about the procedure.

Inclusion and Exclusion Criteria

Inclusion criteria were, participants above the age of 30 years- both male and female, patients of T2DM; on medication or insulin as current mode of treatment with more than 5 year and directly coming to the hospital on OPD basis. Exclusion criteria were individuals with any musculoskeletal, neurological or respiratory disorders. These exclusion criteria were identified based on difficulty in performing ABI and TBI and to have a differential diagnosis for PAD.

Procedure

The detailed demographic recording, clinical and biochemical assessment was performed upon all the participants.

Blood Pressure Measurement: The participants were made to rest for 15 min on a couch and the procedure was explained to them. The dominant side of the participant was taken for the examination. A blood pressure cuff was tied to the participants lower limb and the pressures was recorded from the posterior tibialis artery with the help of a Doppler (Hadeco smartdop 30EX, year 2017). After this the cuff was tied to the upper limb and systolic pressure was recorded from the brachial artery and ABI was obtained. Followed by this, a smaller blood pressure cuff for the great toe was tied and a plethysmograph (PPG) sensor was connected to the great toe to measure the pressure from the toe. The toe pressure was divided by the brachial pressure and TBI was obtained and the data was analysed.

Ethics Approval

After the approval from the institutional ethics committee (IEC 846/2017), the study was initiated. Detailed information about the study was given and informed consent was obtained from all the participants who were willing to take part in the study.

Statistical analysis

The study used convenient sampling method for the study for a span of 7 months duration. EZR was used as a statistical software for measuring the descriptive statistics of the variables. 2X2 table was used for demonstrating the proportions of variables.

RESULTS

A total of 121 participants were screened for the study. Among them, 13 (10.75%) participants fulfilled

Table 2. Clinical and Biochemical distribution of characteristics of participants

	T2DM (n=108) mean±SD	T2DM with PAD (n= 13) mean±SD
Duration of diabetes, years	14.12±4.47	21.36±5.28
HbA _{1c} , %	6.1±0.7	7.4±0.9
Brachial blood pressure Systole, mmHg	128.6±8.4	126±9.1
Pedal Blood pressure Systole, mmHg	121.4±7.1	103.3±7.9
Great toe pressure	108.8±6.7	79.3±5.75
ABI	0.95±0.04	0.83±0.02
TBI	0.84±0.03	0.62±0.03
Medication history for diabetes		
OHA, n	94	4
Insulin, n	14	9
Medication history for PAD	-	13
Smoking history		
Present, n	19	7
Absent, n	89	6

Notes: ABI - Ankle Brachial Index; TBI - Toe Brachial Index; OHA – oral hypoglycemic agents; PAD - Peripheral Arterial Disease.

Table 1. Demographic characteristics of the participants

Variable	Value
Total participants, n	121
Gender (m:f), n	82:39
Age, years	66.75±7.28
Weight, kg	66.58±10.15
Height, cm	161.5±11.1

the inclusion criteria. The mean age of the individuals was 66.3±7.91 in years. The basic demographic details are given in Table 1.

Out of 121 participants, 13 participants (10.75%) were found to have reported claudication pain during walking and had a feeble pulse on palpation. Within these 5 were found to have an ABI value of less than 0.9 and all 13 had TBI values less than 0.7 which shows that though ABI and TBI can be used to investigate PAD, TBI has shown to be a stronger indicator than ABI. Table 2 shows the distribution of characteristics of the participants. Table 3 shows characteristics features of PAD in T2DM and table 4 shows profile of ABI and TBI in PAD with T2DM.

DISCUSSION

T2DM is related to inflammation, oxidative stress and advanced glycated end product and so is PAD by down regulation of vasodilators, up regulation of vasoconstrictors and apoptosis of endothelial cell which leads to atherosclerosis of the artery [11]. As only one-third of the individuals with Peripheral Arterial Disease (PAD) exhibit typical symptoms; majority being asymptomatic, it is difficult to diagnose them at a primary health centre [3]. Although PAD can be diagnosed by invasive methods like computed

Table 3. Profile of Peripheral Arterial Disease in type 2 diabetes mellitus

Variables	Number of participants, n (%)
Claudication pain during walking	
Present	13 (10.75)
Absent	108 (89.3)
Palpation of posterior tibial pulse	
Palpable	108 (89.3)
Feeble	13 (10.75)

Table 4. (2x2 table) Ankle Brachial Index / Toe Brachial Index profile of type 2 diabetes mellitus

ABI positive TBI positive	ABI positive TBI negative	TOTAL
3	2	5 (4.14%)
ABI negative TBI positive	ABI negative TBI negative	
10	106	116 (95.86%)
13 (10.75%)	108 (89.25%)	121 (100%)

Notes: ABI - Ankle Brachial Index; TBI - Toe Brachial Index.

tomography angiograms which are accurate and precise, they are quite expensive, time-consuming, unavailable to general practitioners and difficult to perform at a primary health care centre, alternatively simple, non-invasive approaches like ABI or TBI can be incorporated in diagnosing PAD [6, 8]. There is a need for early detection for ischemic changes of the foot, of small blood vessels as it is an early warning of signs of an ulcer.

In the present study, we have presented the profile of PAD in T2DM individuals with the available data. Based on the demographic and biochemical profiles of our population we found PAD features were also seen along with T2DM. Among 13 participants, all 13 participants had duration of T2DM more than 5 years along with claudication pain. Smoking history was present in 7 participants and 9 participants had glycated haemoglobin more than 7%. With the available data we could conclude that as the duration of T2DM, HbA_{1c} and smoking history increases the risk factor of PAD also increases. This conclusion correlate with the study conducted in India in 2014 which stated the higher incidence of PAD with T2DM with above-mentioned factors [12].

In this study, we have also examined the trend of T2DM with PAD. Individual diagnosed with T2DM were screened for ABI and TBI. We have found that 10.75% (n=13) participants had claudication pain during walking and a feeble pulse was noticed, additionally, TBI values were less than 0.7. Among these 13 participants when stratification was done based on ABI it was seen that 10 participants had normal ABI values and 3 participants presented with abnormal ABI value, that is less than 0.9. This shows that TBI is more specific in diagnosing PAD than ABI. This could be justified by the fact that individuals with T2DM could develop calcification of the major artery supplying the foot, thereby altering/limiting the blood flow [1, 5]. Another possibility being that T2DM is an end-organ disease, capillaries supplying distal toe region develop vascular insufficiency due to autonomic neuropathic changes far before large arterial involvement giving a false value of ABI at times [13].

Interestingly, 1.6 % (n=2) in the asymptomatic individuals had ABI positive but TBI was negative i.e. more than 0.7. One possible reason for this could be the anatomical variation seen in the vascular supply of the foot. In this study, we have reported the ABI value of posterior tibial artery but when we look into the blood supply to great toe it is the combination of both first dorsal metatarsal artery and first plantar metatarsal artery which is the continuation of dorsalis pedis and posterior tibial artery respectively. The possibility is that there may be compensation of blood supply to the great toe which lead to TBI values being on the normal side [14].

American Diabetic Society recommends that the individuals diagnosed with T2DM should undergo comprehensive evaluation for PAD at least once in 5 years even if they fall under normal ABI [15]. As per world health organization statistics, every 30 second, people are losing their part of the lower limb (amputation) [16]. However, in Indian community and clinical level practice, assessment of diabetic foot is not routinely incorporated leading to the negligence of the common complications of T2DM like neuropathy and peripheral artery disease. The main reason for amputation is neuro-ischemic changes in the diabetic foot.

The major factors responsible for individual being at risk of PAD are age and duration of T2DM. In our study, it was observed that the individuals having ABI and TBI positive had T2DM for a prolonged duration and were above the age of 50 years which suggests that these factors can be an alarming characteristic to screen/diagnose PAD in T2DM and should be evaluated on a routine basis.

The limitations of the study are smaller sample size and invasive methods not being used as they are the gold standards to diagnose PAD.

CONCLUSION

Based on our study we have reported a profile of peripheral arterial disease (PAD) in individuals with type 2 diabetes mellitus (T2DM); which are found to be 10.75%. We strongly recommend the detailed diabetic foot evaluation in people living with T2DM. The early screening for diabetic foot like neuropathy, vascular and footwear assessment will reduce the burden of amputation. Also, we conclude that vascular evaluation which includes TBI and ABI (posterior tibialis and dorsalis pedis) both should be routinely performed in individuals with T2DM. Thus, it can be concluded that if ABI and TBI both are performed, it may help in early detection of neuro-ischemic changes thereby appropriate and timely measure can be taken to prevent ulcer gangrene and subsequent amputation.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interest: There is no potential conflict of interest among authors.

Acknowledgement: We thank Kody Medical Electronics Pvt Ltd., Chennai, India for their interest and for providing the Hadeco Smartdop 30 EX doppler.

We thank the World Diabetes Foundation WDF 15-941 and Centre for Diabetic Foot Care and Research for supporting the study and Manipal Academy of Higher Education for their Approval.

Funding: This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Litwak L, Goh SY, Hussein Z, et al. Prevalence of diabetes complications in people with type 2 diabetes mellitus and its association with baseline characteristics in the multinational A 1 chieve study. *Diabetol Metab Syndr*. 2013;5(1):57. doi: <https://doi.org/10.1186/1758-5996-5-57>.
2. Hernando S, Francisco J, Conejero AM. [Peripheral artery disease: pathophysiology, diagnosis and treatment. (In Spanish)]. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(9):969–982. doi: <https://doi.org/10.1157/13109651>.
3. Agarwal AK, Singh M, Arya V, et al. Prevalence of peripheral arterial disease in type 2 diabetes mellitus and its correlation with coronary artery disease and its risk factors. *J Assoc Physicians India*. 2012;60(7):28–32.
4. Arora E, Maiya AG, Devasia T, et al. Prevalence of peripheral arterial disease among type 2 diabetes mellitus in coastal Karnataka. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(2):1251–1253. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.02.003>.

5. Jude EB, Eleftheriadou I, Tentolouris N. Peripheral arterial disease in diabetes – a review. *Diabet Med.* 2010;27(1):4–14. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2009.02866.x>.
6. Andras A, Ferket B. Screening for peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(4):CD010835. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010835.pub2>.
7. Romanos MT, Raspovic A, Perrin BM. The reliability of toe systolic pressure and the toe brachial index in patients with diabetes. *J Foot Ankle Res.* 2010;3(1):31. doi: <https://doi.org/10.1186/1757-1146-3-31>.
8. Collins R, Burch J, Cranny G, et al. Duplex ultrasonography, magnetic resonance angiography, and computed tomography angiography for diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease: a systematic review. *BMJ.* 2007;334(7606):1257. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.39217.473275.55>.
9. Tehan PE, Santos D, Chuter VH. A systematic review of the sensitivity and specificity of the toe–brachial index for detecting peripheral artery disease. *Vasc Med.* 2016;21(4):382–389. doi: <https://doi.org/10.1177/1358863X16645854>.
10. Park SC, Choi CY, Ha YI, Yang HE. Utility of toe-brachial index for diagnosis of peripheral artery disease. *Arch Plast Surg.* 2012;39(3):227–231. doi: <https://doi.org/10.5999/aps.2012.39.3.227>.
11. Cade WT. Diabetes-related microvascular and macrovascular diseases in the physical therapy setting. *Phys Ther.* 2008;88(11):1322–1335. doi: <https://doi.org/10.2522/ptj.20080008>.
12. Eshcol J, Jebarani S, Anjana RM, et al. Prevalence, incidence and progression of peripheral arterial disease in Asian Indian type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications.* 2014;28(5):627–631. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2014.04.013>.
13. Bowling FL, Rashid ST, Boulton AJ. Preventing and treating foot complications associated with diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11(10):606–616. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.130>.
14. Brooks B, Dean R, Patel S, et al. TBI or not TBI: that is the question. Is it better to measure toe pressure than ankle pressure in diabetic patients? *Diabet Med.* 2001;18(7):528–532. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2001.00493.x>.
15. American Diabetes Association. Microvascular complications and foot care. *Diabetes care.* 2015;38(Suppl 1):S58–66. doi: <https://doi.org/10.2337/dc15-S012>.
16. Armstrong DG, Fisher TK, Lepow B, et al. 26. Pathophysiology and principles of management of the diabetic foot. In: Fitridge R, Thompson M. Mechanisms of vascular disease: a reference book for vascular specialists [Internet]. Adelaide (AU): University of Adelaide Press; 2011.

AUTHORS INFO

***Arun G Maiya**, Dean, Professor; address: Manipal, Udupi, Karnataka, India-576104;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3811-1350>; e-mail: arun.maiya@gmail.com

Esha Arora; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3406-6799>; e-mail: eshampt@gmail.com

Hrishikesh Yadav Korada; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1507-2862>; e-mail: hrishi.yadav99@gmail.com

Tom Devasia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7569-0670>; e-mail: tomdevasia@hotmail.com

Ram Bhat; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3242-0881>; e-mail: ram.bhat@manipal.edu

Ganesh Kamath; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1020-2717>; e-mail: kamath.ganesh@manipal.edu

TO CITE THIS ARTICLE:

Arora E, Yadav H, Maiya A, Devasia T, Bhat R, Kamath G. Profile of Peripheral Arterial Disease in Type 2 Diabetes Mellitus – A Hospital-based observational study in Coastal Karnataka. *Diabetes Mellitus.* 2020;23(4):324–328. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12260>

ЦИТИРОВАТЬ:

Arora E., Yadav H., Maiya A., Devasia T., Bhat R., Kamath G. Профиль заболевания периферических артерий при сахарном диабете 2 типа - стационарное обсервационное обследование, проведенное в Прибрежной Карнатаке // *Сахарный диабет.* — 2020. — Т. 23. — №4. — С. 324–328. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12260>

КЛАССИФИКАЦИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА. ВСЕМИРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. 2019 Г. ЧТО НОВОГО?

© И.В. Кононенко*, О.М. Смирнова, А.Ю. Майоров, М.В. Шестакова

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

Обзор посвящен новой классификации сахарного диабета (СД), опубликованной Всемирной организацией здравоохранения в 2019 г. В отличие от предыдущей новая классификация не разделяет СД 1 типа и СД 2 типа на подтипы и предлагает новые: «гибридные типы СД» и «неклассифицированный СД». Настоящая классификация в большей степени ориентирована на практического врача, сталкивающегося с проблемой определения типа СД в дебюте заболевания, и призвана помочь с выбором тактики лечения (в частности, следует ли начинать лечение инсулином или нет) именно в момент дебюта заболевания. В настоящем обзоре представлено многообразие форм СД, особенности их клинической картины, а также подчеркивается важность молекулярно-генетических и иммунологических исследований для идентификации типов СД и определения персонализированной терапии. Выделение «гибридных форм» СД связано с тем, что лечение этих типов СД имеет свои особенности, что, несомненно, связано с особенностями патогенеза заболеваний. Вместе с тем очевидно, что дальнейшие исследования должны относиться к изучению механизмов повреждения и снижения функции β -клеток. Возможно, будущие системы классификации и, как следствие, персонализированное лечение будут сосредоточены на различных механизмах повреждения β -клеток.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: классификация; сахарный диабет; гибридные типы сахарного диабета, молекулярно-генетические исследования; иммунологические исследования

CLASSIFICATION OF DIABETES. WORLD HEALTH ORGANIZATION 2019. WHAT'S NEW?

© Irina V. Kononenko*, Olga M. Smirnova, Alexander Y. Mayorov, Marina V. Shestakova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

The review focuses on the new WHO classification published in 2019. Unlike the previous classification, this classification does not recognize subtypes of T1DM and T2DM and offers new types of diabetes: "hybrid types of diabetes" and "unclassified diabetes". This classification provides practical guidance to clinicians for assigning a type of diabetes to individuals and choose appropriate treatment (whether or not to start treatment with insulin), particularly at the time of diagnosis. This review presents the variety of forms of diabetes, the features of their clinical picture, and also emphasizes the importance of molecular genetic and immunological studies to identify types of diabetes and determine personalized therapy. The selection of "hybrid forms" of diabetes is due to the fact that the treatment of these types of diabetes has its own characteristics associated with the specific pathogenesis of diseases. However, it is obvious that further studies should relate to the study of the mechanisms of damage and decrease in the function of β -cells. Perhaps future classification systems and, as a consequence, personalized treatment will focus on various mechanisms of damage to β -cells.

KEYWORDS: classification; diabetes mellitus hybrid types of diabetes; molecular genetic studies; immunological studies

Начиная с 1965 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) периодически обновляет и пересматривает классификацию сахарного диабета (СД). В своей первой классификации 1965 г. ВОЗ предложила использовать четыре возрастные категории диагноза: младенческий или детский (с началом в возрасте от 0 до 14 лет), молодой (начало от 15 до 24 лет), взрослый (возраст дебюта от 25 до 64 лет) и пожилой (с началом в возрасте 65 лет и старше). В дополнение к классификации СД по возрасту были предложены другие типы СД: ювенильный, инсулинорезистентный, гестационный, панкреатический, эндокринный и ятрогенный [1].

Последняя, действующая до настоящего времени в большинстве стран мира классификация была предложена в 1999 г. и рассматривается как этиологическая классификация СД (табл. 1). Впервые был предложен

принцип разделения типов СД в зависимости от основных этиопатогенетических механизмов, которые повлекли за собой развитие гипергликемии. Потребность в назначении инсулина больше не определяла тип СД. Классификация 1999 г. отменяла понятия «инсулиннезависимый» и «инсулинзависимый» СД и предлагала два основных типа – СД 1 типа (СД1) и СД 2 типа (СД2). При этом подчеркивалось, что инсулинотерапия может потребоваться пациентам с любой формой СД на определенной стадии заболевания. Помимо этого, ВОЗ рекомендовала включить в классификацию не только различные этиологические типы СД, но и клинические стадии заболевания [2]. Введение клинических стадий указывало на то, что люди с СД, независимо от типа, могут проходить через несколько стадий, от нормогликемии до тяжелой гипергликемии с кетозом.

Таблица 1. Классификация сахарного диабета (ВОЗ, 1999)

СД 1 типа Иммуноопосредованный Идиопатический	Деструкция β -клеток поджелудочной железы, обычно приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности
СД 2 типа	От преобладающей инсулинорезистентности (ИР) с относительным дефицитом инсулина до доминирующего нарушения секреции с ИР или без нее
Другие специфические типы СД	Генетические дефекты функции β -клеток. Генетические дефекты действия инсулина. Заболевания экзокринной части поджелудочной железы. Эндокринопатии. СД, индуцированный лекарственными препаратами или химическими веществами. Инфекции. Необычные формы иммунологически опосредованного СД. Другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с СД
Гестационный СД	Любая степень нарушения толерантности к глюкозе, впервые возникшая во время беременности

Примечания: СД – сахарный диабет.

В основе СД1 лежит деструкция β -клеток, обычно ведущая к абсолютному дефициту инсулина. При СД2 наблюдается сочетание двух патогенетических процессов: резистентности периферических тканей к действию инсулина и нарушения секреции инсулина [1, 2].

В 2019 г. ВОЗ опубликовала новую классификацию СД [3].

Исторически клинические отличия между двумя основными типами СД базировались на возрасте начала заболевания, степени утраты функции β -клеток, степени ИР, наличии аутоантител, ассоциированных с СД, и необходимости назначения инсулина по жизненным показаниям. В типичных случаях для определения типа СД достаточно анализа клинических особенностей дебюта заболевания. Однако не всегда только на основании этих признаков можно четко отличить один тип от другого. Так, СД1 развивается, как правило, в детском и подростковом возрасте. Пациенты имеют характерные симптомы в виде полиурии, полидипсии, примерно у одной трети развивается диабетический кетоацидоз. Характерно значительное снижение массы тела в дебюте заболевания. Недавнее исследование показало, что у 42% больных СД1 дебют заболевания относится к возрасту старше 30 лет, что составляет 4% всех случаев СД, диагностированного в возрасте от 31 до 60 лет. Клиническая характеристика этих пациентов включала более низкий индекс массы тела, назначение инсулина в течение 12 мес после постановки диагноза и повышенный риск кетоацидоза [4]. Дебют СД1 у взрослых может протекать без выраженных клинических симптомов полиурии, полидипсии. Также может наблюдаться временная ремиссия в потребности в инсулине.

Существует и другие серьезные причины, указывающие на необходимость пересмотра классификации СД. Так, с увеличением распространения ожирения у лиц молодого возраста фенотипы СД1 и СД2 стали менее различимы. Увеличилось как количество детей и подростков с СД2, так и доля пациентов с СД 1 типа, имеющих избыточную массу тела или ожирение.

Наличие ожирения или избыточной массы тела у пациентов с СД1 вызывает трудности как с определением типа диабета в дебюте заболевания, так и в дальнейшем, в ходе лечения. Подобная ситуация описана в литературе как «**двойной диабет**» («**double diabetes**»), при котором у пациентов с аутоиммунным СД1 имеются клинические признаки ИР: избыточная масса тела или ожирение, низкий коэффициент утилизации глюкозы, высокие дозы инсулина, а также довольно часто – артериальная гипертензия и снижение холестерина липопротеидов высокой плотности. Для достижения компенсации углеводного обмена таким пациентам требуются, как правило, большие дозы инсулина, что, в свою очередь, связывают с увеличением массы тела. Такая ситуация часто наблюдается в период пубертата. Однако наличие избыточной массы тела у таких больных нельзя объяснить только большими дозами инсулина. Было отмечено, что пациенты с «двойным диабетом» чаще имеют родственников с СД2 и, что особенно важно, более высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний, что указывает на необходимость особого внимания к данной категории больных [5].

В идеале определение типа СД должно основываться на выявлении, идентификации тех нарушений, которые являются специфическими и исключительными именно для этого типа СД. Разработки в области молекулярной генетики позволили клиницистам выявить растущее число моногенных форм и других подтипов СД, что имеет важное значение для выбора лечения [6]. Результаты иммунологических и генетических исследований позволяют идентифицировать тип СД, но во многих странах мира эти исследования по-прежнему остаются малодоступными. Ряд исследований показывают, что от 7 до 15% случаев СД остаются неправильно классифицированы [7].

В Российской Федерации по данным Федерального регистра больных СД на конец 2018 г. на диспансерном учете состояли 4,58 млн человек (3,1% населения), из них 92% (4,2 млн) – с СД2, 6% (256 тыс.) – СД1 (из них взрослых – 219 тыс.) и 2% (90 тыс.) составили другие типы СД, в том числе 8006 человек с гестационным СД [8, 9].

КЛАССИФИКАЦИЯ СД 2019 г. (ВОЗ)

При пересмотре классификации СД эксперты ВОЗ исходили из того, что в идеале классификация необходима для трех основных целей:

- определять тактику лечения;
- стимулировать исследования этиопатогенеза;
- обеспечить основу для эпидемиологических исследований.

Система классификации должна соответствовать всем трем основным целям, но в настоящее время существует еще так много пробелов в понимании причин СД, что нынешняя классификация не может выполнять эту тройную роль.

Определение типа СД необходимо прежде всего для выбора патогенетически правильного, а значит, эффективного лечения. Ошибка может привести к риску развития у пациента диабетического кетоацидоза или к нео-

правданному назначению инсулина в случае некоторых форм моногенного СД.

Этиологию или патогенез большинства типов СД можно описать упрощенно, как нарушение чувствительности к инсулину или как нарушение секреции инсулина. Однако специфические дефекты, лежащие в основе этих процессов, представляют собой чрезвычайно сложные, недостаточно понятные механизмы, включающие в себя взаимодействие генетических, эпигенетических, протеомных и метаболических процессов. Изучение этих процессов, безусловно, улучшит наше понимание основных механизмов СД и позволит найти новые подходы к терапии.

Проанализировав все это, группа экспертов ВОЗ предложила новую систему классификации СД [3], в которой приоритетом является выбор тактики лечения и которая могла бы помочь врачам выбрать необходимую терапию, в том числе оценить необходимость инсулинотерапии, уже в дебюте заболевания (табл. 2).

Таблица 2. Классификация сахарного диабета (ВОЗ, 2019)

Тип СД	Описание	Изменения
СД 1 типа	Разрушение β -клеток (в основном иммуноопосредованное) и абсолютный дефицит инсулина; начало в детстве и в раннем взрослом возрасте	Удалены подтипы
СД 2 типа	Наиболее распространенный тип, различные степени дисфункции β -клеток и ИР; обычно ассоциируется с избыточным весом и ожирением	Удалены подтипы
Гибридные формы:		Новые типы
Медленно развивающийся иммуноопосредованный СД у взрослых	Подобен медленно развивающемуся СД 1 типа у взрослых, но чаще имеет признаки метаболического синдрома, один вид аутоантител к GAD и сохраняет дольше большую функцию β -клеток	Прежнее название LADA
СД 2 типа со склонностью к кетозу	Кетоз и дефицит инсулина, но позже не требует инсулина; частые эпизоды кетоза, не иммуноопосредованный	-
Другие специфические типы		
Моногенный СД (моногенные дефекты функции β -клеток, моногенные дефекты в действии инсулина)	Вызван определенными мутациями гена, имеет несколько клинических проявлений, требующих различного лечения; встречается в детском и молодом возрасте. Вызван специфическими мутациями гена; имеет признаки тяжелой ИР без ожирения; СД манифестирует, когда β -клетки более не могут компенсировать ИР	Обновлена номенклатура
СД в исходе заболеваний экзокринной части поджелудочной железы	Связан с заболеваниями и травмами экзокринной части поджелудочной железы	-
СД, ассоциированный с эндокринопатиями	Связан с рядом эндокринопатий	-
СД, индуцированный лекарственными препаратами или химическими веществами	Индуктируется некоторыми лекарственными препаратами или химическими веществами	-
СД в исходе инфекций	Развивается в исходе вирусных и бактериальных инфекций	-
Необычные специфические формы иммуноопосредованного СД	Связаны с редкими иммунными заболеваниями	-
Другие генетические синдромы, иногда связанные с СД	Многие генетические нарушения увеличивают риск развития СД	-
Неклассифицированный СД	Эта категория должна использоваться временно, когда нет четкой диагностической категории, в дебюте заболевания	Новый тип
Впервые обнаруженная во время беременности гипергликемия		
СД при беременности	СД 1 типа или СД 2 типа, выявленные при беременности	-
Гестационный СД	Гипергликемия ниже диагностического порога СД	По критериям 2013 г.

По мнению экспертов, данная клиническая классификация может быть широко применима, так как основывается на доступных клинических параметрах для определения подтипов СД. Некоторые страны, а также клинические или исследовательские центры могут дополнить этот подход конкретными дополнительными исследованиями, но они не являются общедоступными, и система классификации, основанная на этих мерах, будет иметь ограниченную глобальную применимость.

В отличие от предыдущей, новая классификация не разделяет СД1 и СД2 на подтипы и предлагает новые типы СД: «гибридные типы СД» и «неклассифицированный СД».

СД 1 типа

СД1 является полигенным многофакторным заболеванием, приводящим к развитию абсолютного дефицита инсулина, нарушению углеводного, а затем и других видов обмена веществ [10].

От 70% до 90% людей с СД1 при диагностике имеют доказательства иммуноопосредованного процесса – наличие антител к антигенам β -клеток: аутоантитела к инсулину (IAA), к глутаматдекарбоксилазе (GAD), тирозинфосфатаза-подобному белку (IA-2A), к цитоплазматическим антигенам островковых клеток (ICA) и к транспортерам цинка – ZnT8. Имеется сильная ассоциация заболевания с генами главного комплекса гистосовместимости (HLA) в области DQA, DQB. Ранее выделяли два подтипа СД1 – аутоиммунный и идиопатический, однако патогенез идиопатического СД, без маркеров аутоиммунного процесса, до конца неясен. Первоначально, в 1999 г. к идиопатическому СД1 относили СД со склонностью к кетозу. Нельзя исключить, что в некоторых случаях моногенные формы СД ошибочно классифицировали, как СД1. Авторы пришли к выводу, что термин «идиопатический СД1» используется нечасто и не является клинически полезным, в связи с чем данный подтип исключен из классификации.

Классический вариант дебюта СД1 характеризуется острым началом с развитием полиурии, полидипсии, жажды. Отмечается значительное снижение массы тела. Состояние пациента быстро ухудшается, развивается ацетонурия. Отсутствие своевременного назначения инсулина может привести к развитию кетоацидотической комы, тяжелому состоянию больного. У детей уже к концу первого года заболевания остаточная секреция β -клеток практически отсутствует [11]. При развитии заболевания в возрасте старше 25 лет манифестация заболевания может быть не столь стремительной, а ухудшение состояния вплоть до развития кетоацидоза может происходить на фоне стресса или присоединения инфекции. Это связано с тем, что темпы аутоиммунного повреждения β -клеток у взрослых несколько иные, остаточная секреция инсулина в ряде случаев сохраняется достаточно долго, однако в дальнейшем секреция инсулина постепенно снижается и развивается абсолютный дефицит инсулина. Данные из многих стран с высоким уровнем дохода указывают на ежегодное увеличение заболеваемости СД1 в детском возрасте на 3–4% [12].

Аутоиммунный СД обычно начинается в детском и подростковом возрасте, но может развиваться в любом возрасте, даже на 8-м или 9-м десятке лет. 84% людей с СД1 составляют взрослые [13].

Фульминантный (молниеносный) СД1 является одной из форм острого СД1 у взрослых, большинство случаев которого было зарегистрировано в Восточной Азии [14, 15]. На его долю приходится примерно 20% острого СД1 в Японии [16] и 7% в Корее [17]. Он также распространен в Китае [18], но редко встречается у людей европейского происхождения. Характеризуется острым началом и практически полным разрушением β -клеток. У 70% больных клиническая картина начала заболевания характеризуется гриппоподобным состоянием с высокой температурой, болями в горле, катаральными явлениями, ухудшением общего состояния, часто отмечаются гастроинтестинальные симптомы – боли в животе, тошнота, рвота. У 98% больных наблюдается повышением ферментов поджелудочной железы: липазы, амилазы, эластазы-1. К критериям диагностики фульминантного СД относят: развитие кетоза или кетоацидоза к концу первой недели заболевания (через неделю от появления гипергликемии), показатели гликемии выше 16 ммоль/л при уровне гликированного гемоглобина менее 8,7%, значение С-пептида натощак менее 0,3 нг/мл. Аутоантитела к антигенам β -клеток отсутствуют, однако отмечается клеточная инфильтрация островков поджелудочной железы макрофагами и Т-клетками. Заболевание может начаться во время беременности или сразу после нее. Отмечают наличие ассоциации с гаплотипом *DRB1*04:05-DQB1*04:01*. Инсулинотерапия требуется сразу по жизненным показаниям, ремиссия не наблюдается. Заболевание трудно контролируется, высокий риск летальности [19, 20].

Наличие аутоантител к антигенам β -клеток является основным маркером СД1, и их определение особенно важно в нетипичных, сложных клинических случаях, требующих проведения дифференциальной диагностики между СД1 и СД2.

Таким образом, согласно новой классификации, диагноз СД1 подразумевает назначение инсулина сразу при постановке диагноза.

СД 2 типа

В настоящее время, по данным ВОЗ, в мире насчитывается более 463 млн больных СД. По предварительным прогнозам Международной диабетической федерации, количество пациентов СД к 2045 г. может увеличиться до 700 млн человек [21]. При этом на долю СД2 приходится от 90% до 95% всех случаев СД.

Несмотря на то что основной, характерной чертой СД2 является наличие ИР, дисфункция β -клеток необходима для развития СД2. Пациенты с СД2 имеют относительный дефицит инсулина, и в начале заболевания уровень инсулина увеличиваются в связи с необходимостью компенсировать имеющуюся ИР. Большинство людей с СД2 имеют избыточный вес или страдают ожирением. Характерно наличие висцерального ожирения. Однако в некоторых популяциях, таких как азиаты и у лиц индийского происхождения, дисфункция β -клеток представляется более заметной, чем в европейской популяции [22, 23, 24].

СД2 часто остается недиагностированным в течение многих лет, так как гипергликемия развивается постепенно [25]. Тем не менее такие больные находятся в состоянии повышенного риска развития макро- и микро-сосудистых осложнений.

Риск развития этого типа СД увеличивается с возрастом, ожирением и недостаточной физической активностью. Он чаще возникает у женщин с предшествующим гестационным СД и у пациентов с гипертензией и дислипидемией. Его частота варьирует в разных расовых и этнических подгруппах. Заболевание характеризуется сильной генетической предрасположенностью, однако генетика этой формы СД сложна и пока четко не определена [26].

Кетоацидоз развивается редко и обычно связан со стрессом в результате другого заболевания, например, инфекции. У пожилых людей может развиваться гиперосмолярная кома. Для большинства людей с СД2 лечение инсулином не требуется для выживания, но может потребоваться на определенной стадии заболевания для компенсации углеводного обмена. Эффективность пероральных сахароснижающих препаратов часто бывает снижена среди молодых людей с СД2 [27].

Специфическая этиология СД2 до конца неясна и, вероятно, включает несколько различных механизмов. Возможно, в будущем будут выделены отдельные подтипы СД2.

В классификации СД 2019 г. под СД2 понимают наиболее распространенную форму СД, в основе которой лежит различная степень дисфункции β -клеток и ИР. Заболевание обычно ассоциируется с избыточным весом и ожирением. Какие-либо подтипы удалены.

Гибридные формы СД

Впервые в классификацию введены новые категории СД, отличные как от СД1, так и от СД2 – медленно развивающийся иммуноопосредованный диабет (slowly evolving immune-mediated diabetes) и СД со склонностью к кетозу (ketosis-prone type 2 diabetes).

Медленно развивающийся иммуноопосредованный диабет взрослых

Ранее этот тип СД был описан как латентный аутоиммунный диабет взрослых ("Latent autoimmune diabetes in adults" – LADA) и рассматривался как вариант СД1 [28–30].

Клиническая картина LADA в дебюте заболевания схожа с клинической картиной СД2, и в течение первых лет заболевания компенсация углеводного обмена достигается применением диеты и пероральных сахароснижающих препаратов, однако затем развивается декомпенсация углеводного обмена, что требует назначения инсулинотерапии. Основными диагностическими критериями медленно прогрессирующего аутоиммунного СД взрослых, которые позволяли рассматривать его как вариант течения СД1, являлись: наличие аутоантител к антигенам β -клеток (чаще к GAD и/или к ICA); низкий базальный и стимулированный уровень C-пептида; присутствие HLA-аллелей высокого риска СД1.

Термин «латентный» (скрытый) подчеркивал отличие этого типа СД с медленным началом от типичного СД1. В некоторых регионах мира эта форма СД встречается чаще, чем классический СД1. Сходный подтип также был обнаружен у детей и подростков с клинической формой СД2 и аутоантителами к антигенам β -клеток и был назван латентным аутоиммунным диабетом у молодых [31, 32].

Дискуссия, является ли LADA вариантом течения СД1 или СД2 или самостоятельным типом СД, ведется

на протяжении уже 20 лет. С одной стороны, наличие аутоантител свидетельствует об аутоиммунном механизме повреждения β -клеток и указывает на необходимость назначения инсулина как единственно патогенетически правильного лечения. С другой стороны, возраст дебюта заболевания старше 35 лет, отсутствие острого начала, эффективность пероральной сахароснижающей терапии и диеты в первые годы заболевания, сохранная секреция инсулина на протяжении нескольких лет, наличие у части больных таких компонентов метаболического синдрома, как избыточная масса тела, ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия, доказанная ИР, более частое развитие макрососудистых осложнений по сравнению с СД1 указывает на общность данного типа с СД2.

Не существует четких, универсальных критериев данного подтипа СД. Чаще всего используют три критерия: наличие антител к антигенам β -клеток (чаще к GAD), возраст дебюта заболевания старше 35 лет и отсутствие необходимости в инсулинотерапии в первые 6–12 мес после постановки диагноза. Среди больных с диагностированным первоначально СД2 частота встречаемости антител к антигенам β -клеток различна в зависимости от этнических особенностей и возраста начала заболевания. Среди аутоантител-позитивных пациентов 90% имеют аутоантитела к GAD, 18–24% – антитела к тирозинфосфатазе или к транспортеру цинка ZnT8 [33]. При этом большинство пациентов имеют только один вид антител – к GAD. Показана ассоциация полиморфизма гена фактора транскрипции TCF7L2 с LADA [34].

Наличие антител является прогностическим фактором развития инсулинопотребности. Несомненно, что сохранение функции β -клеток является важным при выборе тактики лечения, вместе с тем, некоторые исследования указывают на протективную роль ингибиторов дипептидилпептидазы-4 у данной категории больных [35].

В классификации СД 2019 г. данный тип СД выделен как самостоятельная, гибридная форма СД. Он подобен медленно развивающемуся СД1 у взрослых, но чаще имеет признаки метаболического синдрома, как правило, определяется только один вид аутоантител к GAD и функция β -клеток остается сохранной более длительный период времени. Термин «латентный аутоиммунный диабет взрослых» (LADA) заменен на медленно развивающийся иммуноопосредованный диабет.

СД 2 типа со склонностью к кетозу

Ранее данный тип СД относили к идиопатическому СД1, однако это необычная форма неиммунного, склонного к развитию кетоза СД, впервые зарегистрированного у молодых афро-американцев в Флэтбуше, Нью-Йорк, США (отсюда его другое название – Flatbush-диабет) [36, 37]. Большинство больных – африканского или азиатского происхождения. Заболевание характеризуется циклическим течением: острое начало с выраженной гипергликемией и кетоацидозом, требующим назначения инсулина, сменяется периодом ремиссии, во время которой инсулин может быть отменен, компенсация углеводного обмена достигается за счет соблюдения диеты или приема сахароснижающих препаратов. Продолжительность ремиссии, как правило, не более 10 лет. Антитела к антигенам β -клеток отсутствуют. Данный подтип СД характерен для мужчин среднего возраста с избыточной массой тела или ожирением. У лиц с данной формой СД

может выявляться разная степень дефицита инсулина. Абсолютная потребность в заместительной инсулинотерапии у этих больных может появляться и исчезать. В странах с высоким уровнем дохода мужчины, страдающие ожирением, по-видимому, наиболее подвержены этой форме СД, но аналогичная картина наблюдалась у худых людей в группах населения с низким уровнем дохода. Склонный к кетозу СД2 наблюдается во всех популяциях, но реже всего встречается в популяциях европейского происхождения. Основной патогенез неясен. Никаких генетических маркеров или признаков аутоиммунитета выявлено не было [38].

Другие специфические типы СД

Новая классификация специфических типов СД представлена в таблице 3, однако этот список не является исчерпывающим.

Моногенные формы СД

Моногенные формы СД составляют не более 5% всех случаев СД, однако с расширением возможностей и доступности молекулярно-генетических исследований количество этих больных будет неуклонно увеличиваться. Идентификация моногенных типов СД позволяет не только определить правильную тактику лечения, но и прогнозировать характер течения заболевания и его осложнений, в ряде случаев объясняет наличие других компонентов синдрома, а также позволяет прогнозировать развитие подобных нарушений у ближайших родственников.

В ранее проведенных исследованиях было показано, что в детском и подростковом возрасте частота моногенных форм СД составляет 1,1–4,25% всех форм СД, а распространенность в популяции – 2,1–4,6 на 100 000 [39]. Среди американцев моложе 20 лет около 10% случаев СД при наличии остаточной секреции инсулина и отсутствии антител к различным антигенам поджелудочной железы на самом деле являются случаями моногенного СД [40].

В новой классификации при обозначении моногенных подтипов СД эксперты ВОЗ предлагают использовать символ гена, в котором подтверждена мутация, за которым следует клинический синдром. Например, в случае, если поставлен клинический диагноз перманентного неонатального диабета (PNDM) и подтверждено наличие мутации в гене *KCNJ11*, то данный ген следует указывать при написании диагноза – *KCNJ11* перманентный неонатальный диабет. В случае если клинически поставлен диагноз PNDM, но генетические мутации либо не изучались, либо не были обнаружены, то такой пациент относится к категории только PNDM (табл. 3)

СД, обусловленный моногенными дефектами нарушения функции β-клеток

Клинические проявления моногенных дефектов функции β-клеток включают диабет зрелого типа у молодых (MODY), постоянный (перманентный) неонатальный диабет (PNDM), транзиторный неонатальный диабет (TNDM), митохондриальный СД и генетические синдромы, при которых мутация в гене приводит к развитию не только СД, но и других нарушений.

В настоящее время известно 14 генов, приводящих к развитию различных типов MODY, при этом наиболее часто встречаются две формы – MODY2 и MODY3, обу-

словленные мутациями в генах глюкокиназы (*GCK*) и ядерного фактора гепатоцитов 1 альфа (*hepatocytenuclear factor1a - HNF1a*), соответственно (см. табл. 3). Семейный характер заболевания связан с аутосомно-доминантным типом наследования.

Форма *HNF1a* MODY(MODY3) характеризуется началом в раннем возрасте (4–18 лет), выраженной постпрандиальной гипергликемией, сниженным почечным порогом, в связи с чем глюкозурия может определяться при нормогликемии. Заболевание прогрессирует с возрастом с развитием микро- и макрососудистых осложнений. Отмечается выраженная чувствительность к производным сульфонилмочевины. Составляет около 30–50% всех случаев MODY.

GCK MODY (MODY2) связан с мутацией гена глюкокиназы, что приводит к дефекту молекулы глюкокиназы. Глюкокиназа – внутриклеточный фермент, активирующий процесс перехода глюкозы в глюкозо-6-фосфат, что, в свою очередь, стимулирует секрецию инсулина β-клетками. Мутация гена глюкокиназы характеризуется стабильной гипергликемией натощак (5,5–8,5 ммоль/л), при нормальном HbA_{1c} (5,5–5,7%). Заболевание имеет наследственный характер, причем нарушения углеводного обмена наблюдаются в каждом поколении. Незначительная гипергликемия наблюдается с рождения, но диагностируется, как правило, значительно позже, при случайном обследовании (при проведении профилактического обследования или по поводу сопутствующего заболевания, а также при скрининге во время беременности) [41]. Заболевание не прогрессирует, осложнения развиваются редко. Пациентам не требуется назначение инсулинотерапии или пероральных сахароснижающих препаратов – нормогликемию удастся поддерживать с помощью диеты. Исключение составляют беременные с СД типа MODY2, когда инсулинотерапия предотвращает развитие макросомии плода в случае отсутствия у него аналогичной мутации [42].

Как было показано, СД, диагностированный в первые 6 месяцев жизни, в большинстве случаев не является типичным аутоиммунным СД, а относится к так называемому **неонатальному СД** [43]. **Неонатальный СД** встречается с частотой от 1/300 000 до 1/500 000 новорожденных. Антитела к антигенам β-клетки отсутствуют. Выделяют перманентную и транзиторную форму неонатального СД. Наиболее частой причиной транзиторного неонатального СД является нарушение импринтинга генов *ZAC/HYAMI* локуса *6q24*. Перманентный неонатальный СД часто связан с мутациями в генах, кодирующих *Kir6.2* и *SUR1* субъединицы АТФ-зависимых калиевых каналов. В этом случае эффективной является терапия производными сульфонилмочевины.

С перманентным неонатальным СД связано несколько клинических синдромов: IPEx-синдром, синдром Уолкотта–Роллисона, сочетание перманентного неонатального СД с гипоплазией и атрофией поджелудочной железы.

Наследуемый по материнской линии СД и глухота (MIDD) являются результатом мутации митохондриального гена в положении 3243 (mtDNA 3243 MIDD) [44]. У носителей данной мутации также могут наблюдаться миопатия, пигментная ретинопатия, кардиомиопатия и очаговый гломерулосклероз.

Таблица 3. Другие специфические типы сахарного диабета

Моногенные формы СД	
Моногенные нарушения функции β-клеток (мутация гена с последующим клиническим синдромом)	
GCK MODY	6q24TNDM
HNF1A MODY	ABCC8 MODY
HNF4A MODY	INS PNDM
HNF1B RCAD	WFS1 Wolfram syndrome
mtDNA 3243 MIDD	FOXP3 IPEX syndrome
KCNJ11 PNDM	EIF2AK3 Wolcott-Rallison syndrom
KCNJ11 DEND	
Моногенные дефекты действия инсулина (мутация гена с последующим клиническим синдромом)	
Инсулинорезистентность типа A Лепречаунизм	Синдром Рабсона–Менденхолла
	LMNA FPLD
	PPARG FPLD
	AGPAT2 CGL
	BSCL2 CGL
Заболевания экзокринной части поджелудочной железы	
Панкреатит	Гемохроматоз
Травма/панкреатэктомия	Фиброкалькулезная панкреатопатия
Опухоли	Другие
Муковисцидоз	
Эндокринопатии	
Акромегалия	Гипертиреоз
Синдром Кушинга	Соматостатинома
Глюкагонома	Альдостерома
Феохромоцитома	Другие
СД, индуцированный лекарственными препаратами или химическими веществами	
Никотиновая кислота	Диазоксид
Глюкокортикоиды	Дилантин
Тиреоидные гормоны	Пентамидин
α-адреномиметики	Вакор
β-адреномиметики	α-Интерферон
Тиазиды	
Инфекции	
Врожденная краснуха	
Цитомегаловирус	
Другие	
Необычные формы иммунологически опосредованного СД	
Антитела к инсулину	Другие
Антитела к рецепторам инсулина	
«Stiff-man»–синдром (синдром	
«ригидного человека»)	
Другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с СД	
Синдром Дауна	Порфирия
Атаксия Фридрейха	Синдром Прадера–Вилли
Хорея Гентингтона	Синдром Тернера
Синдром Клайнфельтера	Другие
Синдром Лоренса–Муна–Бидля	
Миотоническая дистрофия	
Другие клинические подгруппы	
Диабет, связанный с массивной гипертриглицеридемией	

Примечания: СД – сахарный диабет; MODY – maturity onset diabetes of the young – диабет зрелого типа у молодых; RCAD – renal cysts and diabetes – синдром, включающий врожденную патологию почек (кисты) и СД; MIDD – maternally inherited diabetes and deafness – наследственный СД и глухота; PNDM – permanent neonatal diabetes – перманентный неонатальный СД; TNDM – transient neonatal diabetes – транзиторный неонатальный СД; DEND – development delay epilepsy and neonatal diabetes – синдром, включающий перманентный неонатальный СД, эпилепсию, задержку психомоторного развития; FPLD – familial partial lipodystrophy – семейная парциальная липодистрофия; CGL – congenital generalized lipodystrophy – наследственная генерализованная липодистрофия.

К мультисистемным моногенным синдромам, сопровождающимся выраженной дисфункцией β -клеток, относится синдром Вольфрама (WFS1 и WFS2): аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся сочетанием инсулинзависимого СД, атрофией зрительного нерва, несхарным диабетом и невралической глухотой.

Моногенные дефекты действия инсулина

Моногенные мутации, приводящие к нарушению действия инсулина, встречаются редко. У таких пациентов наблюдаются признаки ИР при отсутствии ожирения, включая гиперинсулинемию, черный акантоз, поликистоз яичников и вирилизацию [45]. При этом СД развивается только тогда, когда β -клетки не могут компенсировать ИР.

Лепречаунизм и синдром Рабсона–Менденхолла — два педиатрических синдрома, при которых имеют место мутации в гене рецептора инсулина с крайне выраженной ИР, дисморфизмом, тяжелой внутриутробной задержкой и ранней смертностью. Более легкие мутации вызывают синдром ИР типа А (наблюдается у молодых женщин со склонностью к гирсутизму и нарушению репродуктивной функции).

ИР является одним из проявлений синдромов генерализованной или парциальной липодистрофии [46]. Синдромы липодистрофии представляют собой гетерогенную группу наследственных или приобретенных редких заболеваний, характеризующихся полной (генерализованной) или частичной (парциальной) потерей подкожной жировой клетчатки. Наследственные липодистрофии (как генерализованные, так и парциальные), а также приобретенные генерализованные липодистрофии, как правило, сопровождаются различными метаболическими нарушениями: СД, дислипидемией и стеатогепатитом.

Семейная парциальная липодистрофия характеризуется липоатрофией конечностей в молодом взрослом возрасте, гиперлипидемией и инсулинорезистентным СД. Мутации в гене *LMNA*, кодирующем ядерный ламин А/С, являются наиболее частым генетическим нарушением при этом. Мутации в гене *PPARG* также приводят к частичной липодистрофии, которая обычно связана с тяжелой ИР, ранним началом СД и гипертонией.

СД вследствие заболеваний экзокринной части поджелудочной железы

Любой процесс, вызывающий диффузное поражение поджелудочной железы, может привести к СД. К таким процессам относятся панкреатит, травма, инфекция, панкреатэктомия и аденокарцинома поджелудочной железы. За исключением аденокарциномы поджелудочной железы, поражение должно быть распространенным, чтобы вызвать СД. СД вследствие заболеваний поджелудочной железы (частота 2,59 на 100 000 человеко-лет) встречается чаще, чем СД1 (частота 1,64 на 100 000 человеко-лет), однако часто ошибочно врачи классифицируют его как СД2. Доля больных с СД, которым требуется назначение инсулина через 5 лет от постановки диагноза, составила 4,1% для СД2, 20,9% для СД после острого панкреатита и 45,8% для СД после хронического заболевания поджелудочной железы [47].

Необычные формы иммунологически опосредованного СД

Некоторые формы СД, связанные с определенными иммунологическими заболеваниями, имеют патогене-

з или этиологию, отличную от СД1. В эту категорию относится синдром «ригидного человека» («stiff-man»-syndrom) — аутоиммунное заболевание центральной нервной системы, характеризующееся ригидностью аксиальных мышц с болезненным их спазмом. У больных обычно имеются высокие титры аутоантител к GAD, и примерно у одной трети из них развивается СД.

Антитела к инсулиновому рецептору могут вызывать СД, связываясь с инсулиновым рецептором и блокируя вследствие этого связывание самого инсулина с его рецептором в органах-мишенях. Однако в некоторых случаях эти антитела могут действовать, как агонисты инсулина после связывания с рецептором, и поэтому вызывать гипогликемию [48]. Антитела к рецепторам инсулина иногда выявляются у больных системной красной волчанкой и другими аутоиммунными заболеваниями [49]. Как и в других случаях выраженной ИР, больные с антителами к инсулиновому рецептору часто имеют черный акантоз. В прошлом этот синдром назывался инсулинорезистентностью типа Б.

Неклассифицированный СД

Эта категория впервые появилась в классификации 2019 г. Диагноз «неклассифицированный СД» может использоваться временно, в момент дебюта заболевания, когда на основании клинической картины действительно трудно определить тип СД и необходимы дополнительные исследования или наблюдения (определение уровня С-пептида в момент дебюта заболевания или в динамике, исследование антител, молекулярно-генетическое исследование). Эксперты подчеркивают, что это временная категория, и в дальнейшем тип СД должен быть определен.

Гипергликемия, впервые диагностированная во время беременности

В 2013 г. ВОЗ обновила свои рекомендации в отношении классификации гипергликемии, впервые возникшей во время беременности [50]. В соответствии с этими рекомендациями в случае развития гипергликемии на любом сроке беременности необходимо классифицировать данное состояние как СД во время беременности или как гестационный СД (ГСД). Критерии СД во время беременности соответствуют критериям СД у небеременных лиц. Гестационный СД характеризуется гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующей критериям «манифестного СД» (общепринятым критериям СД для небеременных лиц).

Пациентки, перенесшие ГСД, составляют группу риска развития ГСД при последующих беременностях, имеют повышенный риск развития СД и должны находиться под наблюдением эндокринолога. Через 6 нед и более после окончания беременности женщина должна быть реклассифицирована и отнесена к одной из следующих категорий: 1) СД; 2) нарушенная гликемия натощак; 3) нарушенная толерантность к глюкозе; 4) нормогликемия. В большинстве случаев ГСД регуляция глюкозы возвращается к норме после родоразрешения. ГСД наблюдается почти у 7% беременных (от 1 до 14% в разных популяциях), что составляет более 200 000 случаев ежегодно.

Таким образом, новая классификация СД, предложенная ВОЗ в 2019 г., в большей степени ориентирована на практического врача, сталкивающегося с проблемой

определения типа СД в дебюте заболевания и призвана помочь с выбором тактики лечения (в частности, следует ли начинать лечение инсулином или нет) именно в момент дебюта заболевания. Данная классификация является своего рода руководством по определению клинических подтипов СД и указывает, что проведение дополнительных исследований (молекулярно-генетических, иммунологических, оценки эндогенной секреции инсулина) значительно улучшает диагностику различных типов СД и позволяет проводить персонализированную терапию. Выделение «гибридных форм» СД, по всей видимости, связано с тем, что лечение этих типов СД имеет свои особенности, отличные от СД1 и СД2, что, несомненно, связано с особенностями патогенеза заболеваний.

Новая классификация ВОЗ опубликована относительно недавно, и пока далеко не все страны и профессиональные сообщества приняли данную классификацию. Так, Американская диабетическая ассоциация в стандартах 2020 г. оставила классификацию СД прежней [51]. В российских клинических рекомендациях классификация СД пока не изменена, планируется дальнейшее обсуждение [52].

В будущем появление новых знаний об этиопатогенетических механизмах, приводящих к развитию стойкой гипергликемии, несомненно, приведет к пересмотру классификации СД. Понимание, являются ли предложенные гибридные формы самостоятельными типами СД, также требует дальнейшего изучения. Вместе с тем очевидно, что дальнейшие исследования должны относиться к изучению механизмов повреждения и снижения функции β -клеток. Возможно, будущие системы классификации и, как следствие, персонализированное

лечение, будут сосредоточены на различных механизмах, путях повреждения β -клеток. Уже сейчас результаты многочисленных исследований и наблюдений позволили ученым высказать предложения о возможной классификации СД, сосредоточенной на β -клетке [53]. Сторонники этой модели отмечают, что фактически все формы СД имеют аномальную функцию β -клеток поджелудочной железы и что индивидуально или вместе одиннадцать различных путей способствуют стрессу, дисфункции или потере β -клеток. Однако необходимые тесты для идентификации механизмов повреждения β -клеток либо не стандартизированы, либо не всегда доступны, например, определение С-пептида, β -клеточных специфических аутоантител, маркеров воспаления, показателей ИР. Необходим поиск новых биомаркеров и инструментов визуализации для оценки массы и функции β -клеток, а также для мониторинга прогрессирования заболевания и реакции на терапевтические вмешательства [54].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Участие авторов. Кононенко И.В. – поиск литературы, написание рукописи, подготовка рукописи к публикации. Смирнова О.М. – формирование структуры обзора, поиск литературы, написание рукописи. Майоров А.Ю. – поиск и анализ литературы. Шестакова М.В. – формулировка основной идеи обзора, редактирование текста. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Diabetes mellitus. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1965;310:1–44.
2. WHO/NCD/NCS/99.2. *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications.* Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. World Health Organization Department of Noncommunicable Disease Surveillance Geneva; 1999. 65 p.
3. Classification of diabetes mellitus. World Health Organization, 2019. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325182>
4. Thomas NJ, Jones SE, Weedon MN, et al. Frequency and phenotype of type 1 diabetes in the first six decades of life: a cross-sectional, genetically stratified survival analysis from UK Biobank. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(2):122–129. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30362-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30362-5)
5. Cleland SJ, Fisher BM, Colhoun HM, et al. Insulin resistance in type 1 diabetes: what is 'double diabetes' and what are the risks? *Diabetologia.* 2013;56(7):1462–1470. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-013-2904-2>
6. Дедов И.И. Сахарный диабет: многообразие клинических форм / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. — М.: Медицинское информационное агентство, 2016. — 218 с. [Dedov II. *Sakharnyy diabet: mnogoobraziye klinicheskikh form*. Ed by I.I. Dedov, M.V. Shestakova. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2016. 218 p. (In Russ.)]
7. Shields BM, Peters JL, Cooper C, et al. Can clinical features be used to differentiate type 1 from type 2 diabetes? A systematic review of the literature. *BMJ Open.* 2015;5(11):e009088. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-009088>
8. 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? *Therapeutic archive.* 2019;91(10):4–13. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.10.000364>
9. 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>
10. Дедов И.И. Сахарный диабет типа 1: реалии и перспективы / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. — М.: Медицинское информационное агентство, 2016. — 502 с. [Dedov II. *Sakharnyy diabet tipa 1: realii i perspektivy*. Ed by I.I. Dedov, M.V. Shestakova. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2016. 502 p. (In Russ.)]
11. Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes.* 2018;19(Suppl. 27):7–19. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12773>
12. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, et al. EURODIAB study group incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–2020: a multicentre prospective registration study. *Lancet.* 2009;373(9680):2027–2033. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60568-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60568-7)
13. National Diabetes Statistics Report: Estimates of Diabetes and Its Burden in the United States. Centers for Disease Control and Prevention; 2014. Available from: <https://templatelab.com/files/national-diabetes-report-2014.pdf>
14. Hanafusa T, Imagawa A. Fulminant type 1 diabetes: a novel clinical entity requiring special attention by all medical practitioners. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007;3(1):36–45. doi: <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0351>

15. Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J, Matsuzawa Y; Osaka IDDM Study Group. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. *N Engl J Med*. 2000;342(5):301–307. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM200002033420501>
16. Imagawa A, Hanafusa T, Awata T, et al. Report of the Committee of the Japan Diabetes Society on the research of fulminant and acute-onset type 1 diabetes mellitus: new diagnostic criteria of fulminant type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*. 2012;3(6):536–539. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.12024>
17. Cho YM, Kim JT, Ko KS, et al. Fulminant type 1 diabetes in Korea: high prevalence among patients with adult onset type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2007;50(11):2276–2277. doi: [10.1007/s00125-007-0812-z](https://doi.org/10.1007/s00125-007-0812-z)
18. Luo S, Zhang Z, Li X, et al. Fulminant type 1 diabetes: a collaborative clinical cases investigation in China. *Acta Diabetol*. 2013;50(1):53–59. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-011-0362-1>
19. Zhu B, Wu J. Fulminant Type 1 diabetes mellitus caused by drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a case report and review of the literature. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:474. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00474>
20. Hanafusa T, Imagawa A. Fulminant type 1 diabetes: a novel clinical entity requiring special attention by all medical practitioners. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007;3(1):36–45. doi: <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0351>
21. IDF Diabetes Atlas. 9th Edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2019. Available from: <https://diabetesatlas.org/en/>
22. Ma RC, Chan JC. Type 2 diabetes in East Asians: similarities and differences with populations in Europe and the United States. *Ann NY Acad Sci*. 2013;1281(1):64–91. doi: <https://doi.org/10.1111/nyas.12098>
23. Narayan KM. Type 2 diabetes: why we are winning the battle but losing the war. 2015 Kelly West Award Lecture. *Diabetes Care*. 2016;39(5):653–663. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-0205>
24. Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, et al. Understanding the high prevalence of diabetes in U.S. south Asians compared with four racial/ethnic groups: the MASALA and MESA studies. *Diabetes Care*. 2014;37(6):1621–1628. doi: <https://doi.org/10.2337/dc13-2656>
25. Шестакова М.В., Сухарева О.Ю. Сахарный диабет 2 типа: легко ли поставить диагноз и как выбрать лечение // *Доктор.Ру*. — 2017. — №13-14. — С. 44–51. [Shestakova MV, Sukhareva OYu. Sakharный diabet 2 tipa: legko li postavit' diagnoz i kak vybrat' lecheniye. *Doktor.Ru*. 2017;(13-14):44–51. (In Russ.)]
26. Дедов И.И., и др.; ФГБУ «Эндокринологический науч. центр» МЗ РФ, ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ. *Сахарный диабет тупа 2. От теории к практике* / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. — М.: Медицинское информационное агентство, 2016. — 571 с. [Dedov II, et al.; FGBU «Endokrinologicheskii nauch. tsentr» MZ RF, GBOU VPO «Pervyy MGIMU im. I.M. Sechenova» MZ RF. *Sakharный diabet tipa 2. Ot teorii k praktike*. Ed by I.I. Dedov, M.V. Shestakova. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2016. 571 p. (In Russ.)]
27. TODAY Study Group. A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012;366(24):2247–2256. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa11109333>
28. Zimmet PZ, Tuomi T, Mackay IR, et al. Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency. *Diabet Med*. 1994;11(3):299–303. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.1994.tb00275.x>
29. Кононенко И.В., Смирнова О.М. Клинические, иммунологические и генетические особенности медленно прогрессирующего аутоиммунного диабета // *Сахарный диабет*. — 2003. — №2. — С. 42–48. [Kononenko IV, Smirnova OM. Klinicheskiye, immunologicheskiye i geneticheskiye osobennosti medlenno progressiruyushchego avtoimmunnogo diabeta. *Diabetes mellitus*. 2003;(2):42–48. (In Russ.)]
30. Nishimura A, Matsumura K, Kikuno S, et al. Slowly progressive type 1 diabetes mellitus: current knowledge and future perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019;12:2461–2477. doi: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S191007>
31. Reinehr T, Schober E, Wiegand S; DPV-Wiss Study Group. β -cell autoantibodies in children with type 2 diabetes mellitus: subgroup or misclassification? *Arch Dis Child*. 2006;91(6):473–477. doi: <https://doi.org/10.1136/adc.2005.088229>
32. Klingensmith GJ, Pyle L, Arslanian S, et al.; TODAY Study Group. The presence of GAD and IA-2 antibodies in youth with a type 2 diabetes phenotype: results from the TODAY study. *Diabetes Care*. 2010;33(9):1970–1975. doi: <https://doi.org/10.2337/dc10-0373>
33. Sorgjerd EP, Skorpen F, Kvaloy K, et al. Time dynamics of autoantibodies are coupled to phenotypes and add to the heterogeneity of autoimmune diabetes in adults: the HUNT study, Norway. *Diabetologia*. 2012;55(5):1310–1315. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2463-y>
34. Cervin C, Lyssenko V, Bakhtadze E, et al. Genetic similarities between latent autoimmune diabetes in adults, type 1 diabetes, and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2008;57(5):1433–1437. doi: <https://doi.org/10.2337/db07-0299>
35. Awata T, Shimada A, Maruyama T, et al. Possible long-term efficacy of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, for Slowly Progressive Type 1 Diabetes (SPIDDM) in the stage of non-insulindependency: an open-label randomized controlled pilot trial (SPAN-S). *Diabetes Ther*. 2017;8(5):1123–1134. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-017-0299-7>
36. Mauvais-Jarvis F, Sobngwi E, Porcher R, et al. Ketosis-prone type 2 diabetes in patients of Sub-Saharan African origin. Clinical pathophysiology and natural history of β -cell dysfunction and insulin resistance. *Diabetes*. 2004;53(3):645–653. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.3.645>
37. Sobngwi E, Gautier JF. Adult-onset idiopathic Type I or ketosis-prone type II diabetes: evidence to revisit diabetes classification. *Diabetologia*. 2002;45(2):283–285. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-001-0739-8>
38. Молитвословова Н.А., Т.В. Никонова Т.В. Сахарный диабет 2 типа, склонный к кетозу // *Сахарный диабет*. — 2009. — №3. — С. 65–69. [Molivoslova NA, Nikonova TV. Ketosis-prone type 2 diabetes mellitus (review of the literature). *Diabetes mellitus*. 2009;(3):65–69. (In Russ.)]
39. Кураева Т.Л., Сечко Е.А., Зильберман Л.И., и др. Молекулярно-генетические и клинические варианты MODY2 и MODY3 у детей в России // *Проблемы эндокринологии*. — 2015. — Т. 61. — №5. — С. 14–25. [Kuraeva TL, Sechko EA, Zilberman LI, et al. Molecular genetic and clinical variants MODY2 and MODY3 in children in Russia. *Problemy endokrinologii*. 2015;61(5):14–25. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl201561514-25>
40. Pihoker C, Gilliam MK, Ellard S, et al. Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in HNF1A, HNF4A, and glucokinase: Results from the SEARCH for Diabetes in Youth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(10):4055–4062. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1279>
41. Кононенко И.В., Глибка А.А., Зубкова Н.А., и др. Трудности диагностики сахарного диабета типа MODY2 у взрослых // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №4. — С. 384–391. [Kononenko IV, Glibka AA, Zubkova NA, et al. MODY2 diagnostic issues in adults. *Diabetes mellitus*. 2019;22(4):384–391. (In Russ.)] doi: [10.14341/DM10063](https://doi.org/10.14341/DM10063)
42. Dickens LT, Naylor RN. Clinical management of women with monogenic diabetes during pregnancy. *Curr Diab Rep*. 2018;18(3):12. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-018-0982-8>
43. Кураева Т.Л., Емельянов А.О. Клиническая и генетическая гетерогенность неонатального сахарного диабета // *Сахарный диабет*. — 2009. — №3. — С. 10–15. [Kuraeva TL, Emelyanov AO. Clinical and genetic heterogeneity of neonatal diabetes mellitus (review of the literature). *Diabetes mellitus*. 2009;(3):10–15. (In Russ.)]
44. Maassen JA, Kadowaki T. Maternally inherited diabetes and deafness: a new diabetes subtype. *Diabetologia*. 1996;39(4):375–382. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00400668>
45. Challis BG, Semple RK. Genetic disorders of insulin action: far more than diabetes. *Curr Obes Rep*. 2013;2(4):293–300. doi: <https://doi.org/10.1007/s13679-013-0075-6>
46. Сorkina Е.Л., Калашникова М.Ф., Мельниченко Г.А., Тюльпаков А.Н. Семейная парциальная липодистрофия (синдром Dunnigan) вследствие мутации в гене LMNA: первое описание клинического случая в России // *Терапевтический архив*. — 2015. — Т. 87. — №3. — С. 83–87. [Sorkina EL, Kalashnikova MF, Melnichenko GA, Tyulpakov AN. Familial partial lipodystrophy (dunnigan syndrome) due to lmna gene mutation: the first description of its clinical case in Russia. *Therapeutic archive*. 2015;87(3):83–87. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/terarkh201587383-87>
47. Woodmansey C, McGovern AP, McCullough KA, et al. Incidence demographics, and clinical characteristics of diabetes of the exocrine pancreas (Type 3c): a retrospective cohort study. *Diabetes Care*. 2017;40(11):1486–1493. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-0542>

48. Hirata Y, Ishizu H. Elevated insulin-binding capacity of serum proteins in a case with spontaneous hypoglycemia and mild diabetes not treated with insulin. *Tohoku J Exp Med*. 1972;107(3):277–286. doi: <https://doi.org/10.1620/tjem.107.277>
49. Rosenstein ED, Advani S, Reitz RE, Kramer N. The prevalence of insulin receptor antibodies in patients with systemic lupus erythematosus and related conditions. *J Clin Rheumatol*. 2001;7(6):371–373. doi: <https://doi.org/10.1097/00124743-200112000-00004>
50. *Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy*. World Health Organization Guideline; 2013. Available from: <https://www.guidelinecentral.com/summaries/diagnostic-criteria-and-classification-of-hyperglycaemia-first-detected-in-pregnancy/#section-society>
51. Standards of Medical Care in Diabetes 2020. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2020;43(1):1–224 [Internet]. Available from: https://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2019/12/20/43.Supplement_1.DC1/Standards_of_Care_2020.pdf
52. <http://cr.rosminzdrav.ru> [Internet] List of clinical guidelines [cited 2020 April 20]. Available from: http://cr.rosminzdrav.ru/clin_recomend.htm
53. Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, et al. The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the β -cell-centric classification schema. *Diabetes Care*. 2016;39(2):179–186. doi: <https://doi.org/10.2337/dc15-1585>
54. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, et al. Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. *Diabetes*. 2017;66(2):241–255. doi: <https://doi.org/10.2337/db16-0806>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Кононенко Ирина Владимировна**, к.м.н., в.н.с. [Irina V. Kononenko, MD, PhD, leading research associate]; адрес: Россия, 117036 Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4929-1526>; eLibrary SPIN 6528-7986; e-mail: 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

Майоров Александр Юрьевич, д.м.н. [Alexander Y. Mayorov, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5825-3287>; eLibrary SPIN: 4275-7779; e-mail: education@endocrincentr.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

ЦИТИРОВАТЬ:

Кононенко И.В., Смирнова О.М., Майоров А.Ю., Шестакова М.В. Классификация сахарного диабета. Всемирная Организация Здравоохранения 2019 г. Что нового? // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №4. — С. 329–339. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12405>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kononenko IV, Smirnova OM, Mayorov AY, Shestakova MV. Classification of diabetes. World Health Organization 2019. What's new? *Diabetes Mellitus*. 2020;23(4):329–339. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12405>

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 органопroteкции / 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 клинико-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

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_{1c});
- **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 гипопитуитаризма, 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.

ИНСУЛИНЫ ГЕРОФАРМ

МЫ СОЗДАЕМ ЗДОРОВОЕ БУДУЩЕЕ

РинЛиз® • РинЛиз® Микс 25 • РинГлар®

5

шприц-ручек
по 3 мл

ГЕРОФАРМ



ГЕРОФАРМ

Информация предназначена исключительно для медицинских и фармацевтических работников, подлежит распространению только в рамках мероприятий, связанных с повышением профессионального уровня медицинских и фармацевтических работников, включая выставки, конференции, симпозиумы и т.д. Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

191144, Санкт-Петербург,
административно-деловой
квартал «Невская Ратуша»,
Детярный переулок, 11Б, 10-й этаж
Тел.: +7(812)703-79-75,
факс: +7(812)703-79-76
e-mail: inform@geropharm.ru
www.geropharm.ru

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ У БЕРЕМЕННЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

© Е.С. Шилова^{1,2*}, Н.В. Боровик¹, М.И. Ярмолинская^{1,3}

¹Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург

²Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

³Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

Диабетическая нефропатия (ДН) – специфическое поражение почек при сахарном диабете (СД), которое относительно часто встречается у беременных с прегестационным СД (5,9–26%) и является одним из основных факторов, препятствующих благоприятному течению беременности у этой группы женщин. Выраженная ДН увеличивает риски неблагоприятных исходов беременности как для матери, так и для плода, способствуя прогрессированию хронической болезни почек (ХБП), развитию преэклампсии, большей частоте преждевременных родов, оперативного родоразрешения, повышению перинатальной смертности и неонатальной заболеваемости. В то же время в мире продолжает накапливаться опыт относительно благополучных исходов беременности у женщин с тяжелой ХБП.

В данном обзоре систематизируется мировой и российский опыт планирования и ведения беременности у женщин с СД 1 типа и ДН разной степени выраженности. Обсуждаются значение нефропротективной терапии на прегравидарном этапе, достижения и поддержания целевых значений артериального давления и гликемии, необходимость наблюдения междисциплинарной командой специалистов для улучшения течения беременности и исхода родов у данной категории больных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 1 типа; диабетическая нефропатия; прегравидарная подготовка; беременность

DIABETIC NEPHROPATHY IN TYPE 1 DIABETES AND PREGNANCY. MODERN VIEW OF THE PROBLEM

© Ekaterina S. Shilova^{1,2*}, Natalya V. Borovik¹, Maria I. Yarmolinskaya^{1,3}

¹The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia

²Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia

³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Diabetic nephropathy (DN) is specific kidney damage in patients with diabetes mellitus. DN develops relatively often in pregestational diabetes patients (5,9–26%) and stills one of the main limitations for successful pregnancy in this patients' group. Advanced DN increases risks of poor pregnancy outcomes for women and fetuses including chronic kidney disease (CKD) progression, high rate of preeclampsia, preterm deliveries, Cesarean sections, perinatal mortality and neonatal morbidity. At the same time there are more and more successful pregnancies with advanced DN in the world.

In our paper we systematize global experience of planning and management pregnancies with type 1 diabetes and DN in different stages of renal impairment. We discuss role of nephroprotective therapy in preconception care, achievement and maintaining blood pressure goals, multidisciplinary team care for improvement pregnancy outcomes in type 1 diabetic women with DN.

KEYWORDS: type 1 diabetes mellitus; diabetic nephropathy; preconception care; pregnancy

Диабетическая нефропатия (ДН) – специфическое поражение почек при сахарном диабете (СД), сопровождающееся формированием узелкового гломерулосклероза с последующим возможным развитием терминальной почечной недостаточности [1]. ДН представляет собой частный случай хронической болезни почек (ХБП), соответственно, диагностируется при наличии доказанных нарушений структуры или функции почек, существующих не менее 3 месяцев, и стадируется в соответствии

с уровнем скорости клубочковой фильтрации (СКФ) С1–С5 и альбуминурии А1–А3 [2].

ДН встречается у 5,9–26% беременных с прегестационным СД [3–7]. В Дании распространенность ДН в стадии протеинурии среди беременных с СД 1 типа (СД1) составила 2,5%, микроальбуминурия была выявлена у 3,4% [3]. В крупном британском исследовании (более 750 участников) микроальбуминурия встречалась у 4,5%, протеинурия – у 1,9% беременных с СД1 [4].

Ekblom и соавт. зафиксировали ДН у 16% беременных с СД1, из них микроальбуминурия была выявлена в 11% случаев, протеинурия – в 5% случаев [5]. В России распространенность ДН среди женщин репродуктивного возраста составила 26,1%, из них у 14,9% имела место микроальбуминурия и у 11,2% – протеинурия [6]. В исследовании Klemetti и соавт. частота выявления протеинурии среди беременных женщин снизилась с 14,7% в 1988–1999 гг. до 6,5% в 2000–2011 гг. [7]. Вероятно, снижение частоты ДН среди беременных женщин объясняется более жестким контролем гликемии и артериальной гипертензии (АГ) до наступления беременности, а также своевременным назначением препаратов, блокирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС).

Во время беременности происходят значительные гемодинамические изменения, приводящие к увеличению частоты сердечных сокращений, минутного объема и сердечного выброса, увеличению объема циркулирующей крови и СКФ на 40–60%, возрастанию диастолического артериального давления (АД). Наиболее частым осложнением беременности у больных СД является преэклампсия, в патогенезе которой важная роль принадлежит нарушениям микроциркуляции. Все это может способствовать прогрессированию микрососудистых диабетических осложнений (ДН и диабетической ретинопатии (ДР)). Кроме того, дислипидемия и гипертензивные нарушения, часто присоединяющиеся во второй половине беременности, ухудшают функцию почек. ДН – один из основных факторов, препятствующих наступлению и успешному течению беременности при СД за счет рисков для здоровья как матери, так и плода.

РИСКИ ДЛЯ МАТЕРИ

Данные о влиянии беременности на течение ДН ограничены. Беременность, вероятно, не повышает риск развития ДН у женщин без патологии почек [8]. Однако в ретроспективном исследовании Biesenbach и соавт. было выявлено, что у женщин с СД1 без патологии почек, но с развившейся преэклампсией чаще формировалась ДН в течение 11 лет наблюдения, чем у женщин с несложненным течением беременности [9].

Большинство исследователей отмечают временное ухудшение почечной функции во время беременности у женщин с начальными проявлениями ДН, однако после родоразрешения уровень креатинина в крови и протеинурии возвращался к исходным значениям [6, 10, 11]. В исследовании DCCT более 90% беременных женщин имели суточную потерю альбумина в пределах нормальных значений, при этом максимальный уровень альбуминурии в группе интенсивной терапии инсулином был достигнут к III триместру беременности (ОР 1,59; $p=0,02$), а через год после родов уже практически не отличался от исходного (ОР 1,18; $p=0,02$) [11]. Боровик Н.В. и соавт. отмечают увеличение суточной протеинурии у 20% женщин с СД1 в III триместре беременности. Усиление протеинурии наблюдалось преимущественно у больных с исходной ДН (у 50% больных с микроальбуминурией и у 53,3% больных с протеинурией до беременности). При обследовании функции

почек через 6 месяцев после родов различий в динамике микроальбуминурии, суточной протеинурии, уровне креатинина в крови и СКФ выявлено не было ($p>0,05$) [6]. В отдаленной перспективе при оценке функции почек также не было различий у женщин с микроальбуминурией, имевших и не имевших беременности в анамнезе [8, 12].

У женщин с выраженной ДН прогноз менее благоприятный. Протеинурия прогрессирует в течение беременности и к концу III триместра более 70% женщин с ДН в стадии протеинурии достигают потери белка более 3 г/сут [13, 14]. В исследовании Gordon и соавт. у женщин с СД1 и ДН (СКФ менее 90 мл/мин/1,73 м² и/или протеинурия более 1 г/сут) в I триместре беременности отмечалось прогрессирование ДН после родов [15]. В работе Klemetti и соавт. суточная протеинурия у женщин с ДН до беременности составляла 0,80 (0,34–4,0) г, прогрессивно нарастала со сроком беременности и достигала к III триместру высоких значений – 4,22 (0,45–19,80) г/сут [7]. Предполагается, что ДН имеет более неблагоприятное течение на фоне беременности в сравнении с другими формами нефропатии, при которых ухудшение почечной функции после родов ассоциировано со СКФ <40 мл/мин/1,73 м² и протеинурией более 1 г/сут [16].

Данные о влиянии беременности на развитие терминальной почечной недостаточности в литературе представлены мало. Большинство исследований проводилось в 1980–1990 гг. на небольшой выборке пациентов и в условиях других подходов к терапии диабета и технических возможностей контроля гликемии. В работах Biesenbach и соавт. и Purdy и соавт. были получены неутешительные результаты о быстром прогрессировании ХБП у женщин с выраженной ДН во время беременности [17, 18]. При наблюдении за 5 пациентками с ДН (за 3 месяца до зачатия СКФ 37–75 мл/мин/1,73 м², протеинурия 2,1–4,0 г/сут) у всех женщин потребовалось проведение диализа в течение 42 месяцев после родов [17]. Согласно результатам другого исследования, из 11 пациенток с уровнем креатинина >124 мкмоль/л в начале беременности 7 потребовалось начать терапию диализом в течение 27±16,4 месяцев наблюдения после родов, при этом у двух из них функция почек во время беременности оставалась стабильной [18]. Другие исследователи получили более благоприятные результаты. Maskie и соавт. разделили 22 беременных с СД1 и ДН на две группы. В первую группу вошли 10 пациенток с уровнем креатинина в крови >125 мкмоль/л, во вторую – 12 пациенток с протеинурией, но сохранной функцией почек. Должная компенсация углеводного обмена в обеих группах отсутствовала (уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) 12,6% (8–16%) и 10,6% (7,4–16,4%) соответственно). Беременность была прервана до 20-й недели у 4 женщин из 1-й группы (3 самопроизвольных выкидыша и 1 искусственное прерывание беременности в связи с множественными пороками развития) и у 1 женщины из 2-й группы (искусственное прерывание беременности в связи с множественными пороками развития). Среди оставшихся 6 женщин из 1-й группы 3 потребовалась терапия гемодиализом в течение 0,5–8 лет наблюдения после родов, тогда как во 2-й группе гемодиализ был применен только к одной

пациентке [19]. По данным Gordon и соавт., у 7 женщин с уровнем СКФ 60–90 мл/мин/1,73 м² (76±8) и у 4 женщин с уровнем СКФ <60 мл/мин/1,73 м² (35±12) в первой половине беременности после ее завершения уровень СКФ составил 68±27 мл/мин и 14±8 мл/мин. Трех пациенткам с изначальным уровнем СКФ <60 мл/мин/1,73 м² потребовались терапия диализом и пересадка почки через 8, 15 и 41 месяц после родов. Компенсация гликемии на прегравидарном этапе и во время беременности в данном исследовании не оценивалась [15]. В Дании не было получено различий в отдаленных исходах (наблюдение в течение 3–28 лет) у женщин с СД1 и ДН, имевших и не имевших в анамнезе беременность. Все пациентки получали антигипертензивную терапию, целевыми значениями считались цифры АД <140/90 мм рт.ст. В течение наблюдения 35% женщин, имевших беременность, умерли, а 19% достигли терминальной стадии почечной недостаточности, по сравнению с 34% и 24% соответственно во 2-й группе ($p>0,05$) [20]. В более позднем исследовании Piccoli и соавт. из 12 беременных с СД1 и нефропатией СКФ <60 мл/мин/1,73 м² в I триместре беременности имела место у 3, а в III триместре – у 5 женщин. Терминальная почечная недостаточность развилась у 2 пациенток через 1 и через 3 года соответственно [21].

Женщины с СД1 и тяжелой ДН имеют значительный риск заболеваемости и смертности в отдаленной перспективе, что также необходимо иметь в виду и обсуждать в контексте возможного материнства. По данным двух различных исследований, 35% (9/25) [7] и 16% (12/108) [20] женщин с СД1 и ДН в стадии протеинурии умерли в течение 16 и 25 лет наблюдения соответственно.

РИСКИ БЕРЕМЕННОСТИ

Установлено, что у женщин с прегестационным диабетом неонатальные исходы хуже, чем в общей популяции [22]. Однако значимые различия в неонатальных исходах беременностей у женщин с СД при отсутствии или наличии нефропатии получены не во всех исследованиях [3, 23].

Многочисленные исследования подтвердили прямую связь между декомпенсированным СД и частотой развития врожденных пороков развития (ВПР) плода. Чем выше уровень HbA_{1c}, тем выше частота ВПР плода, достигая 25% при уровне HbA_{1c} более 10%. По данным Bell и соавт., ДН повышает риск формирования значимых хромосомных ВПР плода вне зависимости от уровня HbA_{1c} (ОШ 2,5 [95% ДИ 1,1–5,3]). При этом риск ВПР ожидаемо линейно возрастал при повышении HbA_{1c} выше 6,3% (на 30% при повышении HbA_{1c} на 1%) [23]. С чем связан повышенный риск ВПР при ДН, не вполне ясно. ДН, как правило, является следствием длительно неконтролируемого СД, со значимой вариабельностью гликемии, тогда как HbA_{1c} не всегда является истинным отражением компенсации СД [24]. Однако другие осложнения СД, такие как ДР и нейропатия, ассоциации с ВПР не показали [23]. Возможной причиной может быть и терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), не отмененная своевременно при незапланированной беременности [25]. По некоторым данным, существует

генетическая предрасположенность к развитию ДН, возможно, она способствует более высокому риску ВПР [26]. Оксидативный стресс может играть роль как в формировании ДН, так и ВПР [27]. Как следствие, существует мнение, что женщинам с ДН может быть рекомендован прием больших доз фолиевой кислоты с этапа планирования и в I триместре беременности (5 мг/сут) [28].

К факторам риска развития преэклампсии относятся предшествующая беременность АГ, наличие ДН, неудовлетворительный гликемический контроль до 20-й недели беременности. Преэклампсия, по разным источникам, встречается у 35–64% беременных с ДН [5, 6, 29], в то время как у женщин с СД без ДН преэклампсия имеет место только в 9–17% случаев [30, 31, 32]. По данным Jensen и соавт., микроальбуминурия в I триместре является значимым предиктором развития преэклампсии (ОШ 4,0; [95% ДИ 2,2–7,2]), так же как и уровень HbA_{1c} в III триместре беременности (ОШ 1,3; [95% ДИ 1,1–1,5] на 1% повышения HbA_{1c}) [29]. Вероятно, связь преэклампсии и микроальбуминурии обусловлена эндотелиальной дисфункцией. Например, у женщин с СД и другими признаками эндотелиальной дисфункции (ДР, снижение нитроглицерин-индуцированной дилатации сосудов) чаще развивается преэклампсия по сравнению с женщинами без признаков сосудистых осложнений [31]. По данным Мозговой Е.В., у беременных с преэклампсией на фоне СД1 наблюдался высокий уровень маркеров эндотелиальной дисфункции, в 2 раза превышающий данные показатели при преэклампсии без экстрагенитальной патологии ($p<0,05$) [33]. По данным Kelly и соавт., преэклампсия встречалась статистически значимо чаще у беременных с СД1 и наличием маркеров патологии почек (повышение NGAL в моче, скорректированное по креатинину; повышение уровня СКФ, рассчитанной по формуле CKD EPI), но без клинических проявлений нефропатии (альбумин/креатинин <30 мг/г, отсутствие АГ), по сравнению с теми, кто не имел ранних маркеров повреждения почек [34]. Частота развития преэклампсии зависит от выраженности ДН. Так, у женщин, имевших микроальбуминурию до наступления беременности, преэклампсия диагностировалась в 20–40% случаев, тогда как при исходной протеинурии этот процент составил 45–64% [1, 29]. По данным регистра Норвегии, включившего 2204 женщины с СД, у пациенток с преэклампсией во время беременности в 4–5 раз чаще развивалась терминальная почечная недостаточность или смерть в отдаленной перспективе (20±9 лет) [35].

Вероятно, назначение аспирина целесообразно с целью профилактики преэклампсии в группе высокого риска, к которой, без сомнения, относятся женщины с ДН [28]. Американская диабетическая ассоциация (ADA) рекомендует назначение аспирина всем женщинам с СД1 и СД2 типа после 12-й недели беременности с целью профилактики преэклампсии [36]. В работах НИИ АГир им. Отта также было показано уменьшение клинических и лабораторных проявлений преэклампсии под влиянием терапии низкомолекулярными гепаринами [33, 37].

Преждевременные роды, приводящие к повышенной неонатальной заболеваемости, также чаще встречаются у женщин с ДН. Частота преждевременных родов при ДН у больных СД1 колеблется от 11% до 70% и зависит от степени выраженности ДН до наступления

беременности [29, 38]. В исследовании Klemetti и соавт. недостаточный контроль АД в I триместре среди 108 беременных с СД1 оказался независимым предиктором преждевременных родов [7]. Частота оперативного родоразрешения путем кесарева сечения у женщин с ДН составляет 60–83% [6, 7].

Крупные размеры плода и ассоциированные с ними осложнения (травматизм в родах) часто встречаются у женщин с прегестационным СД без сосудистых осложнений или с начальными проявлениями микрососудистых осложнений [22], но редко регистрируются у женщин с ДН, в том числе с микроальбуминурией [3, 5]. При наличии выраженной ДН и АГ характерна гипотрофия плода и новорожденного. По данным литературы, у 23–50% детей отмечается синдром задержки роста плода (СЗРП) [7]. Гипотрофия встречается чаще при большей тяжести патологии почек и отражает ухудшение плацентарного кровотока [39]. Дисперсионный анализ показал зависимость массы тела новорожденного от выраженности ДР ($F=8,57$; $p<0,001$), ДН и гестоза ($F=25,32$; $p<0,001$) [6].

ПЛАНИРОВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

Преимущества планирования беременности при прегестационном СД, в том числе снижение риска ВПР, перинатальной смертности и неонатальной заболеваемости, а также экономическая оправданность прегравидарной подготовки убедительно доказаны в литературе [39, 40]. В метаанализе, включающем 12 исследований и 3088 женщин с СД, было показано, что прегравидарная подготовка снижает риск ВПР плода (ОР 0,25; [95% ДИ 0,16–0,37]), а также риск перинатальной смертности (ОР 0,34; [95% ДИ 0,15–0,75]) [40].

Планирование беременности у женщин с ДН является обязательным условием, позволяющим оценить выраженность почечной патологии, риски данной беременности для матери и плода и возможность их снижения за счет стабилизации АД, внутриклубочкового давления и уровня гликемии.

Диагностика диабетической нефропатии и беременность

Диагностирование и стадирование ДН во время беременности представляет собой значимую клиническую проблему. Во-первых, для постановки диагноза необходимо два подтверждающих ДН анализа из трех, выполненных в период от 3 до 6 месяцев, что не всегда выполнимо в случае первичного обращения уже во время беременности. Во-вторых, использование расчетных формул СКФ во время беременности не рекомендовано и требует оценки клиренса эндогенного креатинина в пробе Реберга – метода, включающего сбор суточной мочи, что представляет собой неудобство для пациента, погрешности при сборе или подсчете объема мочи. В-третьих, при физиологической беременности СКФ может увеличиваться до 50%. Соответственно, оценить истинную стадию ХБП у беременной женщины, не обследованной на прегравидарном этапе, затруднительно. Наконец, учитывая, что преэклампсия – это повышение АД в сочетании

с протеинурией, развившееся после 20-й недели беременности, провести дифференциальную диагностику между ДН и преэклампсией при первом обращении женщины за медицинской помощью во второй половине беременности не представляется возможным [41]. Есть данные, что определение сывороточного уровня цистатина С и расчет с его помощью СКФ повышает надежность диагностики поражения почек у больных СД1 при нормальном уровне креатинина в сыворотке крови и отсутствии снижения СКФ, рассчитанной с использованием креатинина [42].

В любом случае пациенткам, планирующим беременность, а также на первом визите во время беременности должно быть выполнено функциональное обследование почек, включающее:

- определение отношения альбумин/креатинин в разовой, предпочтительно утренней порции мочи или альбумина в суточной моче;
- определение СКФ по формуле СКD-EPI (для планирующих беременность) или клиренсовыми методами (во время беременности);
- оценка уровня АД [1].

Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Блокаторы РААС положительно влияют на клубочковую фильтрацию благодаря снижению внутриклубочкового давления за счет расширения выносящей артериолы. Однако терапия блокаторами РААС во время беременности сопряжена с тератогенными эффектами. В исследовании Соорег и соавт. были обследованы 29 507 детей от матерей без СД: 209 женщин получали терапию иАПФ в I триместре, 202 женщины принимали другие антигипертензивные препараты, группа контроля составила 29 096 человек. В случае терапии иАПФ в I триместре у новорожденных был больший риск ВПР в сравнении с отсутствием антигипертензивной терапии (ОР 2,71; [95% ДИ 1,72–4,27]). Применение других антигипертензивных препаратов, по данным исследователей, риск ВПР плода не увеличивало [25]. В то же время Li и соавт. в своей работе показали, что риск пороков развития сердечно-сосудистой системы плода при использовании иАПФ в I триместре беременности не превышает такой риск в случае использования других антигипертензивных препаратов в сравнении с группой контроля (ОШ 1,54; [95% ДИ 0,90–2,62] и ОШ 1,52; [95% ДИ 1–04–2,21] соответственно) или же просто наличия нелеченой АГ у матери [43]. Лечение иАПФ во II и III триместрах беременности ассоциировано с большим риском маловодия и патологии почек у новорожденных [44]. По мнению АДА, иАПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II) не должны применяться у сексуально-активных женщин репродуктивного возраста, учитывая высокую частоту незапланированных беременностей [36]. Национальный институт здоровья и клинического совершенствования Великобритании (NICE) рекомендует продолжать терапию блокаторами РААС вплоть до зачатия, чтобы минимизировать срок отсутствия лечения [45]. В таком случае женщинам с нерегулярным менструальным циклом, получающим иАПФ, стоит периодически выполнять тест на беременность, чтобы своевременно отменить

потенциально тератогенную терапию [28]. Согласно принятым в России рекомендациям, терапия иАПФ или АРА II должна быть отменена до наступления беременности, а в случае возобновления лечения после родов необходимо прервать лактацию [1].

Контроль артериального давления

Достижение целевого уровня АД с помощью своевременного назначения антигипертензивных препаратов является залогом успешной беременности у женщин с ДН [38]. По данным Klemetti и соавт., более чем у 90% женщин с ДН в стадии протеинурии регистрируется повышенное АД к III триместру беременности [7]. Carr и соавт. было продемонстрировано, что при недостаточном контроле АД (среднее АД ≥ 100 мм рт.ст.) в сравнении с группой женщин, достигших целевого уровня АД (среднее АД < 100 мм рт.ст.) уровень протеинурии ($4,69 \pm 1,08$ и $1,65 \pm 0,43$ г/24 ч; $p=0,007$) и креатинина в крови ($1,23 \pm 0,17$ и $0,85 \pm 0,06$ мг/дл; $p=0,02$) во второй половине беременности был выше, а преждевременные роды на сроке до 32-й недели беременности чаще (38,1% и 4,6%; $p=0,007$). Риск преждевременных родов оставался статистически значимо выше при учете длительности диабета и уровня HbA_{1c} [46]. Рекомендуемый ADA уровень АД для беременных с хронической АГ – 120–160/80–105 мм рт.ст., что позиционируется как оптимальные значения для предотвращения СЗРП. Однако для пациентов с ДН рекомендованное АД $< 140/90$ мм рт.ст., а в случае наличия факторов риска прогрессии ХБП, в частности, альбуминурии, возможно рассмотреть АД $< 130/80$ мм рт.ст. в качестве целевого [36]. В частности, группа ученых из Дании пришла к выводу, что инициация антигипертензивной терапии при АД $> 135/85$ мм рт.ст. или суточной альбуминурии ≥ 300 мг блокаторами РААС на прегравидарном этапе или разрешенными препаратами во время беременности позволяет снизить риск преждевременных родов и преэклампсии у женщин с ДН [3, 38, 47]. Большинство экспертов сходятся во мнении, что АД ниже 130/80 мм рт.ст. является целевым во время беременности у женщин с ДН [1, 36, 47].

Для терапии АГ во время беременности разрешены к использованию метилдопа и нифедипин, допустимо применение бета-блокаторов, но с осторожностью, учитывая возможность маскирования симптомов гипогликемии [1, 36].

Контроль гликемии

Достижение и поддержание целевых значений гликемии позволяют замедлить или остановить прогрессирование ДН [48–51]. В метаанализе Fullerton и соавт., включающем 5 исследований и 1475 пациентов соответственно, было получено, что интенсивный контроль гликемии статистически значимо снижает риск развития микроальбуминурии (ОР=0,56; [95% ДИ 0,46–0,68]; $P<0,00001$), однако данных в пользу замедления прогрессирования до протеинурии получено не было (ОР=0,79; [95% ДИ 0,37–1,70]) [48]. Другой метаанализ (5 исследований, 1635 пациентов) показал уменьшение суточной альбуминурии у пациентов с ОР=0,37; [95% ДИ 0,27–0,50]; $P<0,00001$) [49]. В исследовании Shurraw и соавт. принимали участие 23 296 человек

с СД и расчетной СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м². При наблюдении в течение 46 месяцев было выявлено, что среди пациентов с СКФ 30–59,9 мл/мин/1,72 м² риск развития терминальной стадии ХБП был выше на 22% и 152% при HbA_{1c} более 7% и более 9% соответственно по сравнению с теми, у кого HbA_{1c} был менее 7% ($P<0,001$) [50]. В исследовании DCCT 1441 человек были рандомизированы на группы интенсивного и обычного контроля гликемии (HbA_{1c} 7,3% и 9,1% соответственно). Через 6,5 года интенсивный подход к терапии был ассоциирован с меньшим уровнем микроальбуминурии (1,4 и 17,7% соответственно; $P<0,01$) и протеинурии (1,4 и 3,2 соответственно; $P<0,05$) [51]. В исследовании Газизовой было показано, что недостаточная компенсация углеводного обмена (HbA_{1c} $> 6,0\%$) у беременных с СД1 сопровождается повышением экскреции с мочой ранних маркеров развития диабетической нефропатии, провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1b и моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1) и трансформирующего фактора роста-b1 во II и III триместрах беременности [52]. Не вызывает сомнений необходимость достижения целевых значений гликемии начиная с этапа планирования беременности и на всем ее протяжении как для стабилизации течения ДН, так и для достижения лучших исходов беременности [39, 40, 50].

Диагностика и лечение инфекций мочевыводящих путей

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) чаще встречаются у женщин с СД, чем в общей популяции [53]. При этом у пациентов с ДН ИМП наблюдаются чаще, чем у пациентов без нарушений функции почек [54]. Развиваясь во время беременности, ИМП повышают риск преэклампсии, СЗР, преждевременных родов, оперативного родоразрешения путем кесарева сечения [55]. Кроме того, ИМП могут проявляться ухудшением функции почек в виде протеинурии и затруднять диагностику ДН. Настороженность в отношении ИМП на прегравидарном этапе и во время беременности имеет большое значение для достижения благоприятных исходов беременности у женщин с ДН.

Диабетическая нефропатия как противопоказание к беременности

Доказано, что при выраженной ХБП фертильность снижается. Отчасти это может быть связано с гиперпролактинемией вследствие подавления дофаминергической активности при снижении почечного клиренса [56, 57]. Уровень ЛГ и ФСГ также повышен при ХБП, однако адекватного нарастания ЛГ в середине цикла, как правило, не происходит [58]. Тем не менее женщины, в том числе и с тяжелой ДН, планируют и могут получить беременность.

Согласно существующим в России рекомендациям, наступление беременности при выраженной нефропатии нежелательно при уровне креатинина в крови > 120 мкмоль/л, СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², протеинурии ≥ 3 г/сут [1]. Более того, наличие СД с тяжелой нефропатией (клиренс креатинина менее 60 мл/мин/1,73 м², суточная протеинурия 3,0 г и более, креатинин крови более 120 мкмоль/л, АГ), так же как и СД после трансплантации

почки, являются медицинскими показаниями для искусственного прерывания беременности [59].

Согласно рекомендациям NICE, все женщины с уровнем креатинина в крови более 120 мкмоль/л, соотношением альбумин/креатинин более 30 мг/ммоль или суточной потерей белка более 0,5 г/день должны быть осмотрены нефрологом для определения тактики дальнейшего ведения [45].

Тем не менее, стоит принять во внимание, что в мире продолжает накапливаться опыт относительно благоприятных исходов беременности у женщин с тяжелой ХБП [41, 56, 59]. Исследование случай-контроль было выполнено Piccoli и соавт.: были проанализированы течение и исходы 12 беременностей у женщин с СД1 и ДН, наблюдавшихся в нефроцентре г. Турина. При ранних сроках беременности у 4 пациенток СКФ была более 90 мл/мин/1,73 м², у 5 – 60–90 мл/мин/1,73 м² и у 3 – 30–60 мл/мин/1,73 м². Уровень суточной потери белка у 3 пациенток был менее 0,3 г/сут, у 5 пациенток – 0,3–3,0 г/сут, у 4 пациенток – более 3 г/сут. Нефропротективная терапия во время беременности была направлена на снижение гиперfiltrации и включала достижение контроля гликемии, целевого АД до 120–130/80 мм рт.ст. и постельный режим. На момент родоразрешения у 4 из 12 пациенток стадия ХБП достигла С3b и менее, у 9 из 12 пациенток протеинурия достигла нефротической стадии более 3 г/сут. Все беременности были завершены преждевременно, из них 7 на сроке до 34 недель беременности, тем не менее, все дети, кроме одного из близнецов, имели массу более 10-го перцентиля. Через 3 месяца после родов только у 2 пациенток СКФ осталась выше 90 мл/мин/1,73 м², у 4 СКФ соответствовала 60–90 мл/мин/1,73 м², у 3 – СКФ оказалась в диапазоне 45–60 мл/мин/1,73 м² и у 2 – была менее 30 мл/мин/1,73 м². Из них одна пациентка достигла необратимого повышения уровня креатинина и потребовала терапии диализом через 1 год после родов. Через 3 месяца после родов суточная протеинурия более 3 г/сут сохранялась у 4 пациенток [21]. В исследовании Ibarra-Hernandez и соавт. принимали участие 62 беременные с ХБП (сывороточный креатинин 1,8 (1,1–3,0) мг/дл, рассчитанная СКФ 38,1 (21,9–68,0) мл/мин/1,73 м²). Диализ выполнялся 20 женщинам (2 получали диализ на прегравидарном этапе, 18 потребовали лечения диализом во время беременности), 15 из них продолжили диализ после родов [60].

Рекомендации нефрологов, однозначно запрещающие планирование и пролонгирование беременности при патологии почек, в том числе и тяжелой степени, на данный момент отсутствуют. Напротив, нефрологи отмечают высокие шансы на завершение беременности у женщин с выраженной ХБП рождением живых детей, в том числе, благодаря возможностям терапии гемодиализом [59, 61]. Однако высокий риск такой беременности как для матери, так и для плода очевиден: прогрессирование ДН, инвалидизация детей, финансовая и психологическая нагрузка на женщину и ее близких при терапии гемодиализом [15, 21]. Таким образом, возможность пролонгирования беременности у женщин с тяжелой дисфункцией почек может быть рассмотрена только при условии настойчивого желания женщины, контроля основного заболевания, участия

междисциплинарной врачебной команды, включающей акушера-гинеколога, нефролога, эндокринолога, психолога, офтальмолога, неонатолога, доступности гемодиализа для пациентки и, конечно, понимания женщиной возможных рисков при наступлении и вынашивании такой беременности как для нее, так и для ребенка [41, 60].

После трансплантации почки наступление беременности также возможно. По мнению исследователей, наиболее благоприятными условиями для беременности в таком случае будут: молодой возраст, отсутствие ожирения, снижения СКФ, протеинурии, высокий комплаенс и длительность периода после трансплантации два года и более [41, 62]. Однако KDIGO допускает возможность планирования беременности спустя год после трансплантации почки в случае протеинурии <1 г/сут [63].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Давно не вызывает сомнений возможность благоприятного исхода беременности при СД. При этом риски запланированной беременности у женщин с СД1 приближаются к популяционным. Достижение целевых значений гликемии может потребовать времени и навыков, но выполнимо при достаточном уровне мотивации. Стабилизация ДР также возможна как при планировании, так и во время беременности благодаря доступности лазерной коагуляции сетчатки. Длительная терапия блокаторами РААС (не менее 6 месяцев до зачатия) на этапе прегравидарной подготовки, достижение целевого уровня гликемии, HbA_{1c} и АД с этапа планирования и во время беременности способствуют улучшению исходов беременности у больных СД1 и ДН. Несмотря на это, тяжелая ДН остается практически единственным плохо корригируемым фактором, препятствующим благополучному течению беременности при СД. Тем важнее информировать молодых пациенток с СД о необходимости контроля гликемии и планирования беременности, в том числе и в контексте развития и прогрессирования ДН и ее влияния на репродуктивную функцию. Достижение целевых значений гликемии, регулярное обследование функции почек и контроль АД позволят не допустить развития или прогрессирования ДН, а также своевременно поставить диагноз и начать лечение, тем самым увеличивая шансы на благоприятный исход беременности.

Благоприятный исход беременности у больных СД1 и ДН возможен в случае полноценной прегравидарной подготовки и специализированного наблюдения междисциплинарной командой специалистов во время беременности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Поисково-аналитическая работа и подготовка статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

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

Участие авторов. Шилова Е.С. – написание, редактирование и финальное утверждение рукописи; Боровик Н.В. – написание, редактирование и финальное утверждение рукописи; Ярмолинская М.И. – редактирование и финальное утверждение рукописи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- 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. — №51-1. — 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(51-1):1–144. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM221S1>
- Erratum: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* (2011). 2017;7(3):1–59. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2017.04.001>
- Damm JA, Asbjørnsdottir B, Callesen NF, et al. Diabetic nephropathy and microalbuminuria in pregnant women with type 1 and type 2 diabetes: prevalence, antihypertensive strategy, and pregnancy outcome. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3489–3494. doi: <https://doi.org/10.2337/dc13-1031>
- McCance DR, Holmes VA, Maresh MJ, et al. Vitamins C and E for prevention of pre-eclampsia in women with type 1 diabetes (DAPIT): a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2010;376(9737):259–266. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)60630-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)60630-7)
- Ekbom P, Damm P, Feldt-Rasmussen B, et al. Pregnancy outcome in type 1 diabetic women with microalbuminuria. *Diabetes Care*. 2001;24(10):1739–1744. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.24.10.1739>
- Боровик Н.В., Потин В.В., Рутенбург Е.Л. Диабетические микрососудистые осложнения (ретинопатия и нефропатия) и беременность // *Журнал акушерства и женских болезней*. — 2013. — Т. 62. — №2. — С. 75–82. [Borovik NB, Potin BB, Rutenburg EL. Diabetic microvascular complications (retinopathy and nephropathy) and pregnancy. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2013;62(2):75–82. (In Russ.)]
- Klemetti MM, Laihuori H, Tikkanen M, et al. Obstetric and perinatal outcome in type 1 diabetes patients with diabetic nephropathy during 1988–2011. *Diabetologia*. 2015;58(4):678–686. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3488-1>
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977–986. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199309303291401>
- Biesenbach G, Grafinger P, Stöger H, et al. How pregnancy influences renal function in nephropathic type 1 diabetic women depends on their pre-conceptional creatinine clearance. *J Nephrol*. 1999;12(1):41–46. doi: <https://doi.org/10.1007/bf00400946>
- Reece EA, Leguizamón G, Homko C. Pregnancy performance and outcomes associated with diabetic nephropathy. *Am J Perinatol*. 1998;15(7):413–421. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2007-993968>
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care*. 2000;23(8):1084–1091. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.23.8.1084>
- Verier-Mine O, Chaturvedi N, Webb D, et al. Is pregnancy a risk factor for microvascular complications? The EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabet Med*. 2005;22(11):1503–1509. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2005.01682.x>
- Reece EA, Coustan DR, Hayslett JP, et al. Diabetic nephropathy: pregnancy performance and fetomaternal outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 1988;159(1):56–66. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(88\)90494-2](https://doi.org/10.1016/0002-9378(88)90494-2)
- Biesenbach G, Grafinger P, Zazgornik J, et al. Perinatal complications and three-year follow up of infants of diabetic mothers with diabetic nephropathy stage IV. *Ren Fail*. 2000;22(5):573–580. doi: <https://doi.org/10.1081/jdi-100100898>
- Gordon M, Landon MB, Samuels P, et al. Perinatal outcome and long-term follow-up associated with modern management of diabetic nephropathy. *Obstet Gynecol*. 1996;87(3):401–409. doi: [https://doi.org/10.1016/0029-7844\(95\)00420-3](https://doi.org/10.1016/0029-7844(95)00420-3)
- Imbasciati E, Gregorini G, Cabiddu G, et al. Pregnancy in CKD stages 3 to 5: fetal and maternal outcomes. *Am J Kidney Dis*. 2007;49(6):753–762. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.03.022>
- Biesenbach G, Stöger H, Zazgornik J. Influence of pregnancy on progression of diabetic nephropathy and subsequent requirement of renal replacement therapy in female type I diabetic patients with impaired renal function. *Nephrol Dial Transplant*. 1992;7(2):105–109. doi: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.ndt.a092077>
- Purdy LP, Hantsch CE, Molitch ME, et al. Effect of pregnancy on renal function in patients with moderate-to-severe diabetic renal insufficiency. *Diabetes Care*. 1996;19(10):1067–1074. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.19.10.1067>
- Mackie AD, Doddridge MC, Gamsu HR, et al. Outcome of pregnancy in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and nephropathy with moderate renal impairment. *Diabet Med*. 1996;13(1):90–96. doi: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9136\(199601\)13:1<90::AID-DIA992>3.0.CO;2-M](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9136(199601)13:1<90::AID-DIA992>3.0.CO;2-M)
- Rossing K, Jacobsen P, Hommel E, et al. Pregnancy and progression of diabetic nephropathy. *Diabetologia*. 2002;45(1):36–41. doi: <https://doi.org/10.1007/s125-002-8242-4>
- Piccoli GB, Clari R, Ghiotto S, et al. Type 1 diabetes, diabetic nephropathy, and pregnancy: a systematic review and meta-study. *Rev Diabet Stud*. 2013;10(1):6–26. doi: <https://doi.org/10.1900/RDS.2013.10.6>
- Balsells M, Garcia-Patterson A, Gich I, et al. Maternal and fetal outcome in women with type 2 versus type 1 diabetes mellitus: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(11):4284–4291. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1231>
- Bell R, Glinianaia SV, Tennant PW, et al. Peri-conception hyperglycaemia and nephropathy are associated with risk of congenital anomaly in women with pre-existing diabetes: a population-based cohort study. *Diabetologia*. 2012;55(4):936–947. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2455-y>
- Kerssen A, de Valk HW, Visser GH. Forty-eight-hour first-trimester glucose profiles in women with type 1 diabetes mellitus: a report of three cases of congenital malformation. *Prenatal Diagnosis*. 2006;26(2):123–127. doi: <https://doi.org/10.1002/pd.1340>
- Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med*. 2006;354(23):2443–2451. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa055202>
- Doria A. Genetics of diabetes complications. *Curr Diab Rep*. 2010;10(6):467–475. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-010-0147-x>
- Forbes JM, Coughlan MT, Cooper ME. Oxidative stress as a major culprit in kidney disease in diabetes. *Diabetes*. 2008;57(6):1446–1454. doi: <https://doi.org/10.2337/db08-0057>
- Bramham K. Diabetic nephropathy and pregnancy. *Semin Nephrol*. 2017;37(4):362–369. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2017.05.008>
- Jensen DM, Damm P, Ovesen P, et al. Microalbuminuria, preeclampsia, and preterm delivery in pregnant women with type 1 diabetes: results from a nationwide Danish study. *Diabetes Care*. 2010;33(1):90–94. doi: <https://doi.org/10.2337/dc09-1219>
- Bell R, Bailey K, Cresswell T, et al. Trends in prevalence and outcomes of pregnancy in women with pre-existing type I and type II diabetes. *BJOG*. 2008;115(4):445–452. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2007.01644.x>
- Hiilesmaa V, Suhonen L, Teramo K. Glycaemic control is associated with preeclampsia but not with pregnancy-induced hypertension in women with type I diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2000;43(12):1534–1539. doi: <https://doi.org/10.1007/s001250051565>
- Clausen P, Ekbom P, Damm P, et al. Signs of maternal vascular dysfunction precede preeclampsia in women with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2007;21(5):288–293. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2006.03.004>
- Мозговая Е.В. Диагностика и медикаментозная коррекция эндотелиальной дисфункции при гестозе: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — СПб., 2004. — 40 с. [Mozgovaya EV. Diagnostika i medikamentoznaya korrektsiya endotelial'noi disfunktsii pri gestoze. [dissertation abstract] Saint Petersburg; 2004. 40 p. (In Russ.)]. Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01003244942>. Ссылка активна на 14.04.2020.
- Kelly CB, Hookham MB, Yu JY, et al. Subclinical first trimester renal abnormalities are associated with preeclampsia in normoalbuminuric women with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2017;41(1):120–127. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-1635>

35. Sandvik MK, Iversen BM, Irgens LM, et al. Are adverse pregnancy outcomes risk factors for development of end-stage renal disease in women with diabetes? *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(11):3600–3607. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq275>
36. American Diabetes Association. 14. Management of diabetes in pregnancy: standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S165–S172. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-S014>
37. Печерина Л.В. Эффективность низкомолекулярных гепаринов в комплексной терапии гестоза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2004. — 24 с. [Pecherina LV. Effektivnost' nizkomolekulyarnykh geparinov v kompleksnoi terapii gestoza. [dissertation abstract] Saint Petersburg; 2004. 24 p. (In Russ.)]. Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01002726904>. Ссылка активна на 14.04.2020.
38. Nielsen LR, Damm P, Mathiesen ER. Improved pregnancy outcome in type 1 diabetic women with microalbuminuria or diabetic nephropathy: effect of intensified antihypertensive therapy? *Diabetes Care*. 2009;32(1):38–44. doi: <https://doi.org/10.2337/dc08-1526>
39. Schaefer-Graf U, Napoli A, Nolan CJ. Diabetes in pregnancy: a new decade of challenges ahead. *Diabetologia*. 2018;61(5):1012–1021. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4545-y>
40. Wahabi HA, Alzeidan RA, Esmaeil SA. Pre-pregnancy care for women with pre-gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2012;12:792. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-792>
41. Piccoli G, Zakharova E, Attini R, et al. Pregnancy in chronic kidney disease: need for higher awareness. A pragmatic review focused on what could be improved in the different CKD stages and phases. *J Clin Med*. 2018;7(11):415. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm7110415>
42. Боровик Н.В., Ярмолинская М.И., Главнова О.Б., и др. Новые возможности использования цистатина С как предиктора ранней диагностики диабетической нефропатии // *Журнал акушерства и женских болезней*. — 2019. — Т. 68. — №3. — С. 15–24. [Borovik NB, Yarmolinskaya MI, Gkavnova OB et al. Prospects of using cystatin C as an early predictor of diabetic nephropathy. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2019;68(3):15–24. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17816/JOWD68315-24>
43. Li DK, Yang C, Andrade S, et al. Maternal exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors in the first trimester and risk of malformations in offspring: a retrospective cohort study. *BMJ*. 2011;343:d5931. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.d5931>
44. Bullo M, Tschumi S, Bucher BS, et al. Pregnancy outcome following exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor antagonists: a systematic review. *Hypertension*. 2012;60(2):444–450. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.196352>
45. Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. NICE guideline 3 [cited 26 August 2015]. National Institute of Clinical and Health Excellence; 2015. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng3>.
46. Carr DB, Koontz GL, Gardella C, et al. Diabetic nephropathy in pregnancy: suboptimal hypertensive control associated with preterm delivery. *Am J Hypertens*. 2006;19(5):513–519. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2005.12.010>
47. Nielsen LR, Muller C, Damm P, et al. Reduced prevalence of early preterm delivery in women with type 1 diabetes and microalbuminuria: possible effect of early antihypertensive treatment during pregnancy. *Diabet Med*. 2006;23(4):426–431. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01831.x>
48. Fullerton B, Jeitler K, Seitz M, et al. Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(2):CD009122. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858>
49. Kähler P, Grevstad B, Almdal T, et al. Targeting intensive versus conventional glycaemic control for type 1 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomised clinical trials. *BMJ Open*. 2014;4(8):e004806. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-004806>
50. Shurraw S, Hemmelgarn B, Lin M, et al. Association between glycemic control and adverse outcomes in people with diabetes mellitus and chronic kidney disease: a population-based cohort study. *Arch Intern Med*. 2011;171(21):1920–1927. doi: <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.537>
51. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977–986. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM19930303291401>
52. Газизова Г.Р. Маркеры воспаления диабетической нефропатии у беременных с сахарным диабетом 1 типа: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2015. — 22 с. [Gazizova GR. Markery vospaleniya diabeticheskoy nephropatii u beremennykh s sacharnym diabetom 1 tipa. [dissertation abstract] Saint Petersburg; 2015. 22 p. (In Russ.)]. Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01005570273>. Ссылка активна на 14.04.2020.
53. Brown JS, Wessells H, Chancellor MB, et al. Urologic complications of diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(1):177–185. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.28.1.177>
54. Wessells H, Braffett BH, Holt SK, et al. Burden of urological complications in men and women with long-standing type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications cohort. *Diabetes Care*. 2018;41(10):2170–2177. doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-0255>
55. Mazor-Dray E, Levy A, Schlaeffer F, Sheiner E. Maternal urinary tract infection: is it independently associated with adverse pregnancy outcome? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009;22(2):124–128. doi: <https://doi.org/10.1080/14767050802488246>
56. Meuwese CL, Carrero JJ. Chronic kidney disease and hypothalamic-pituitary axis dysfunction: the chicken or the egg? *Arch Med Res*. 2013;44(8):591–600. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2013.10.009>
57. Finkelstein FO, Shirani S, Wuerth D, et al. Therapy insight: sexual dysfunction in patients with chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2007;3(4):200–207. doi: <https://doi.org/10.1038/ncpneph0438>
58. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 736 от 3 декабря 2007 г. «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности». [Order № 736 of the Ministry of health and social development of Russian Federation «Ob utverzhdenii perechn'a meditsinskikh pokazaniy dl'a iskusstvennogo preryvaniya beremennosti», dated 2007 December 3. (In Russ.)]. Доступно по: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/7780-prikaz-minzdravsotsrazvitiya-rossii-736-ot-3-dekabrya-2007-g>. Ссылка активна на 14.04.2020.
59. Piccoli GB, Minelli F, Versino E, et al. Pregnancy in dialysis patients in the new millennium: a systematic review and meta-regression analysis correlating dialysis schedules and pregnancy outcomes. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(11):1915–1934. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv395>
60. Ibarra-Hernandez M, Alcantar-Vallin M, Soto-Cruz A, et al. Challenges in managing pregnancy in underserved women with chronic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2019;49(5):386–396. doi: <https://doi.org/10.1159/000499964>
61. Webster P, Lightstone L, McKay D, et al. Pregnancy in chronic kidney disease and kidney transplantation. *Kidney Int*. 2017;91(5):1047–1056. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.10.045>
62. Cabiddu G, Spotti D, Gernone G, et al. A best-practice position statement on pregnancy after kidney transplantation: focusing on the unsolved questions. The Kidney and Pregnancy Study Group of the Italian Society of Nephrology. *J Nephrol*. 2018;31(5):665–681. doi: <https://doi.org/10.1007/s40620-018-0499-x>
63. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9(Suppl 3):1–155. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Шилова Екатерина Сергеевна [Ekaterina S. Shilova]**; адрес: Россия, 199034 Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3 [address: 3, Mendeleyevskaya Line, 199034 St. Petersburg, Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5225-6054>; eLibrary SPIN: 9703-5970; e-mail: katia.shilova@gmail.com

Боровик Наталья Викторовна, к.м.н. [Natalya V. Borovik, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0835-6741>; eLibrary SPIN: 9010-7276; e-mail: borovik1970@yandex.ru

Ярмолинская Мария Игоревна, 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

ЦИТИРОВАТЬ:

Шилова Е.С., Боровик Н.В., Ярмолинская М.И. Диабетическая нефропатия у беременных с сахарным диабетом 1 типа, современный взгляд на проблему // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №4. — С. 340–348. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12228>

TO CITE THIS ARTICLE:

Shilova ES, Borovik NV, Yarmolinskaya MI. Diabetic nephropathy in type 1 diabetes and pregnancy. Modern view of the problem. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(4):340–348. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12228>

УРАТСНИЖАЮЩИЕ ЭФФЕКТЫ ИНГИБИТОРОВ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ-4

© Т.С. Паневин^{1*}, О.В. Желябина¹, М.С. Елисеев¹, М.В. Шестакова²

¹Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва

²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

Гиперурикемия представляет собой увеличение концентрации мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови >420 мкмоль/л у мужчин или >360 мкмоль/л у женщин и является распространенным биохимическим отклонением. Она отражает перенасыщение внеклеточной жидкости уратами, концентрация которых превышает предел их растворимости, что предрасполагает к формированию кристаллов натриевой соли МК и в результате – развитию подагры, мочекаменной болезни и других заболеваний. В ранее проведенных исследованиях отмечены частое сочетание и взаимосвязь пуринового и углеводного обменов. В связи с этим выбор препаратов для коррекции данных нарушений должен учитывать возможность сочетанного положительного влияния на уровень МК и глюкозы сыворотки. Особый интерес представляют сахароснижающие препараты с плеiotропным влиянием на несколько компонентов метаболического синдрома. На сегодняшний день одной из самых часто назначаемых групп препаратов в терапии сахарного диабета 2 типа являются влияющие на уровень инкретинов ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (глиптины), которые могут быть потенциально привлекательными у пациентов с нарушением пуринового обмена, поскольку имеющиеся данные говорят о наличии у данных препаратов влияния на уровень МК.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: подагра; гиперурикемия; мочевая кислота; сахарный диабет 2 типа; инсулинорезистентность; ингибиторы дипептидилпептидазы 4; линаглиптин

URATE-LOWERING EFFECTS OF DIPEPTIDYL PEPTIDASE-4 INHIBITORS

© Taras S. Panevin^{1*}, Olga V. Zhelyabina¹, Maxim S. Eliseev¹, Marina V. Shestakova²

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Hyperuricemia is an increase of uric acid (UA) concentration in blood serum >420 $\mu\text{mol/L}$ in men or >360 $\mu\text{mol/L}$ in women and is considered to be a common biochemical abnormality. This condition shows that the extracellular fluid is oversaturated with urates, which concentration exceeds the limit of their solubility. This fact predisposes to the formation of crystals of sodium salt of UA and results in gout, urolithiasis, and other diseases. The frequent combination and relationship between purine and carbohydrate metabolism were noted in previous studies. In this regard, the choice of drugs for correcting these disorders should consider the possibility of a combined positive effect on the UA and serum glucose levels. The hypoglycemic drugs with pleiotropic effects on several metabolic syndrome components are considered to be of particular interest. Currently, one of the most frequently prescribed groups of drugs in the treatment of diabetes mellitus type 2 are dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, which affect the level of incretins (gliptins). These drugs can be potentially attractive in patients with purine metabolism disorders since the available data indicate that these drugs affect UA level.

KEYWORDS: gout; hyperuricemia; uric acid; type 2 diabetes; insulin resistance; DPP4 inhibitors; linagliptin

Гиперурикемия (ГУ) представляет собой увеличение концентрации мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови >420 мкмоль/л у мужчин или >360 мкмоль/л у женщин и является распространенным биохимическим отклонением. Она отражает перенасыщение внеклеточной жидкости уратами, концентрация которых превышает предел их растворимости (около 6,8 мг/дл, или 400 мкмоль/л), что предрасполагает к формированию кристаллов натриевой соли МК и в результате – развитию подагры, мочекаменной болезни (МКБ) и других заболеваний [1]. В большинстве случаев ГУ протекает асимптоматически, однако примерно в 20% случаев она приводит к подагре, являясь единственным доказанным на сегодняшний день патогенетическим фактором риска ее возникновения [2]. Кроме того, как ГУ, так и подагра ассоциированы с развитием арте-

риальной гипертензии (АГ), сердечно-сосудистых и cerebrovasкулярных заболеваний, снижением почечной функции, ожирением и метаболическим синдромом, в том числе такими его компонентами, как сахарный диабет 2 типа (СД2) и дислипидемия [3]. Повышение уровня МК на каждый 1 мг/дл приводит к возрастанию риска общей смерти на 9% и риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на 20% [4].

Большое значение в генезе ГУ и подагры имеет генетическая предрасположенность, обусловленная прежде всего недостаточной экскрецией почками МК преимущественно за счет увеличения ее реабсорбции. Также факторами риска ГУ являются артериальная гипертензия, метаболический синдром, хроническая болезнь почек, прием диуретиков и аспирина, ожирение, злоупотребление алкоголем, и их коррекция – важнейшая

составляющая терапии [5]. Помимо изменения пищевого рациона и образа жизни, показаний к назначению уратснижающих препаратов – ингибиторов ксантиноксидазы, урикозуриков, препаратов пеглированной уриказы, рекомендации по лечению подагры и асимптоматической гиперурикемии включают возможность применения препаратов, для которых снижение сывороточного уровня МК относится к плейотропным эффектам (лозартан, фенофибрат, статины) [6]. Данный перечень, безусловно, не полон и может быть расширен, в том числе, за счет некоторых сахароснижающих препаратов [7, 8], что тем более важно исходя из высокой частоты сочетания подагры и СД2.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ГИПЕРУРИКЕМИИ И НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

В популяционных исследованиях отмечено, что сочетание подагры и ГУ с нарушениями углеводного обмена встречается очень часто. Так, в исследовании на основе Framingham Heart Study рассчитанный относительный риск (ОР) развития СД2 последовательно увеличивался, начиная с самых низких значений сывороточного уровня (МК <5 мг/дл), составив 1,2 [95% доверительный интервал (ДИ) 1,11–1,28] для повышения уровня МК сыворотки всего на 1 мг/дл, независимо от других факторов [9]. Согласно результатам исследования NHANES III, вероятность наличия СД2 у пациентов с подагрой в 3 раза выше в сравнении с остальной популяцией [33,1%; 95% ДИ 28,8–41,4 vs 10,8%; 95% ДИ 9,9–11,8 соответственно] [10]. По результатам прицельного обследования 195 пациентов с подагрой, проведенного в Российской Федерации, нарушения углеводного обмена были выявлены у 57,4% из них, а СД2 – у 34,3% [11]. Схожую распространенность СД2 среди пациентов с ГУ демонстрируют данные различных исследований [12].

Помимо увеличения риска развития СД2, ГУ может приводить к формированию и прогрессии у пациентов с СД2 хронической болезни почек [13]. Исследование Н. Ito и соавт. показало, что ГУ является независимым фактором риска развития диабетической макроангиопатии, где ОР атеросклероза коронарных артерий при ГУ составил 2,81 [95% ДИ 1,00–7,81], даже после поправки на пол, достижение индивидуальных целевых показателей гликемии при СД, индекс массы тела (ИМТ), дислипидемию и АГ, а также значение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) [14]. Обсуждается несколько возможных причин такой взаимосвязи. Так, МК может увеличивать инсулинорезистентность (ИР), ингибируя биодоступность оксида азота, что имеет важное значение для стимулированного инсулином поглощения глюкозы [15].

Хотя МК является антиоксидантом (в нормальной концентрации) и может препятствовать свободнорадикальному окислительному повреждению, высокий ее уровень, напротив, обладает прооксидантным потенциалом и служит маркером избыточных свободных радикалов и окислительного стресса [16]. Кроме того, ГУ тесно связана с другими кардиометаболическими факторами риска (ожирением, гипертонией, метаболическим синдромом и воспалением) [17], которые увеличивают вероятность развития СД2 и подагры.

Показано, что ИМТ, уровень инсулина натощак и уровень триглицеридов (ТГ) значительно выше у пациентов с ГУ [18]. Избыточное потребление пуринов значительно повышает риск развития ГУ, однако взаимосвязь между ожирением и сывороточным уровнем МК не ограничивается пищевыми привычками, т.к. избыточный вес часто ассоциирован с ИР, гиперинсулинемией, повышением продукции лептина, которые уменьшают почечную экскрецию МК, а также гипертриглицеридемией, которая может способствовать усилению синтеза пуринов *de novo* [19]. Кроме того, при ожирении происходит патологическое ремоделирование жировой ткани. Гипертрофированные адипоциты продуцируют большое количество адипокинов и цитокинов, среди которых фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, интерлейкины (ИЛ) ИЛ-1β, ИЛ-6, играющие важную роль в развитии подагрического воспаления (в первую очередь ИЛ-1β) [20].

S.G. Bruderer и соавт. [21] сообщили, что повышение уровня HbA_{1c} было связано со снижением риска возникновения подагры. Эти результаты кажутся нелогичными, учитывая тесную связь между ГУ и метаболическим синдромом. G. Rodrigues и соавт. [22] предположили, что существует сильная связь на этапе предиабета, но не после того, как развивается СД2, и сниженный риск подагры может быть обусловлен урикозурическим эффектом гликозурии или нарушением воспалительных реакций, наблюдаемым при СД. Кроме того, меньшая заболеваемость подагрой при СД2 может быть связана с использованием метформина – наиболее частого стартового препарата для терапии СД2, механизм действия которого может быть связан с противовоспалительным эффектом путем регуляции внутриклеточных патогенетических механизмов, таких как аденозинмонофосфат (АМФ)-активирующая протеинкиназа, протеинкиназа А, γ-PPAR, а также непосредственным уратснижающим действием [23]. Вероятным механизмом, объясняющим снижение уровня МК, может быть влияние препарата на синтез свободных жирных кислот (СЖК) в печени (на 10–30%), поскольку их избыточная продукция может быть ассоциирована с синтезом пуринов *de novo*.

Кроме того, в среде с высоким содержанием МК были обнаружены активация mTOR-протеинкиназы (mammalian target of rapamycin, мишень рапамицина у млекопитающих) и повышение уровня ИЛ-1β. Моноциты являются важными экспрессорами mTOR. Активация mTOR-киназы приводит к гибели моноцитов и, таким образом, высвобождению провоспалительных цитокинов, способствуя развитию подагрического воспаления. Показано ингибирование mTOR при использовании метформина у пациентов с подагрой, что может способствовать снижению частоты возникновения новых приступов [24].

Взаимосвязь ГУ и СД2 подталкивает к поиску препаратов, обладающих одновременным положительным влиянием на пуриновый и углеводный обмен. На сегодняшний день большое внимание обращено в сторону ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2), широко используемых для лечения СД2 и обладающих, помимо основного эффекта, урикозурическим действием за счет активации почечного транспортера GLUT9 (SLC2A9) [8].

Другой группой сахароснижающих препаратов, которые могут оказывать влияние на пуриновый обмен и аутовоспаление, являются широко используемые в лечении СД2 ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ИДПП-4), или глиптины.

ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ ИДПП-4 НА ПУРИНОВЫЙ ОБМЕН

ДПП представляет собой сериновую протеазу с молекулярной массой 110 кДа, которая катализирует реакции деградации пептидов и белков. Впервые данный фермент был обнаружен более 50 лет назад на поверхности Т-лимфоцитов (CD26), прикрепленный к билипидному слою клеточной мембраны гидрофобным сегментом [25]. Ферментативная активность ДПП-4 обусловлена протеолизом N-концевых дипептидов, содержащих аминокислоты пролин или аланин во втором положении [26]. ДПП-4 участвует в расщеплении инкретинов – гормонов желудочно-кишечного тракта, регулирующих эндокринную активность поджелудочной железы и моторику ЖКТ, в частности, глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида (ГИП) [27], с нарушением действия и уменьшением содержания которых связан патогенез СД2. Инкретины участвуют в регуляции гомеостаза глюкозы: было показано, что они играют ключевую роль в усилении стимулированной глюкозой секреции инсулина и поддержании нормальной толерантности к глюкозе. Кроме того, данные гормоны способствуют регенерации и дифференцировке новых β -клеток поджелудочной железы. ГПП-1 также подавляет секрецию глюкагона, замедляет опорожнение желудка и уменьшает аппетит [28]. Ингибирование фермента ДПП-4 способствует торможению расщепления и накоплению данных гормонов в крови, что способствует снижению ИР и нормализации уровня глюкозы. Под действием ИДПП-4 отмечается 2–3-кратное повышение уровня ГПП-1. Степень ингибирования ДПП-4 не изменяется при одновременном приеме с метформином, что позволяет рассматривать возможность их комбинированного применения [29]. Другие типы ДПП также играют важную роль в организме: ДПП-8 участвует в активации Т-лимфоцитов, а ДПП-9 подавляет воспаление, защищая от развития аутовоспалительных заболеваний. Селективность ингибирования ДПП, вероятно, имеет важное значение. Так, предполагается, что назначение низко-селективных ингибиторов ДПП-4 может приводить к развитию ремиттирующего симметричного серонегативного синовита с мягким отеком (RS3PE-синдром) [30].

ИДПП-4 используются для лечения СД2 с 2006 г., когда был зарегистрирован первый препарат данной группы – ситаглиптин. В зависимости от типа взаимодействия с ферментом, ИДПП-4 подразделяются на пептидомиметики и непептидомиметики. К первой подгруппе относят ситаглиптин, вилдаглиптин и саксаглиптин, а с 2011 г. используются непептидомиметики – алоглиптин и линаглиптин. В большинстве исследований ИДПП-4 у пациентов с СД2 отмечено снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и глюкозы крови натощак [31].

Влияние на образование мочевой кислоты

Помимо своего влияния на углеводный обмен, ДПП-4 принимает участие в регуляции пуринового обмена, спо-

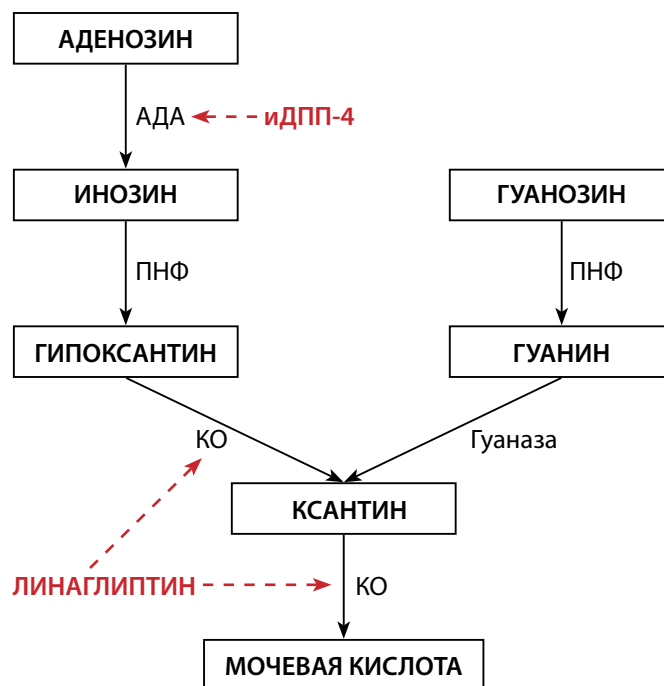


Рисунок 1. Пути катаболизма пуриновых нуклеотидов и потенциальные точки приложения ингибиторов дипептидилпептидазы 4 типа (АДА – аденозиндезаминаза; ПНФ – пуриннуклеозидфосфорилиза; КО – ксантиноксидаза).

собствуя распаду нуклеиновых кислот, конечным продуктом которых является МК. ДПП-4 способна образовывать комплекс с ферментом аденозиндезаминазой (АДА), что приводит к активации последнего [32]. АДА катализирует реакцию превращения пуринового азотистого основания аденозина в инозин, который в последующем превращается в гипоксантин, и далее, под действием фермента ксантиноксидазы (КО), в МК (рис. 1). Данный процесс может сопровождаться образованием активных форм кислорода. При отсутствии реакции дезаминирования с участием АДА, аденозин перефосфорилируется до 5-аденозинмонофосфата (5-АМФ) и аденозинтрифосфата (АТФ) с помощью аденозинкиназы. В исследованиях на изолированном сердце крыс показано, что в условиях ишемии с последующей реперфузией увеличивается КО-опосредованное образование активных форм кислорода в результате увеличения повышенного количества продукта деградации АТФ – аденозина [33]. Подавление образования субстрата КО путем ингибирования активности АДА ингибировало образование свободных радикалов и сократительную дисфункцию.

Повышенная активность ДПП-4 также ассоциирована с ИР и накоплением ТГ в гепатоцитах, в особенности у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) [34]. ГУ также связана с НАЖБП. Таким образом, повышенная активность КО может являться составным компонентом НАЖБП за счет увеличения продукции МК. Накопление ТГ в печени ассоциировано с повышением уровня СЖК в крови [35], что, как упоминалось выше, может приводить к увеличению синтеза пуринов *de novo*. В экспериментальной модели на крысах ингибирование ДПП-4 в течение 8 недель (ситаглиптин 100 мг/кг перорально) нивелировало контрацептив-опосредованные (1,0 мкг этинилэстрадиола + 5,0 мкг левоноргестрела перорально) метаболические изменения: гипергликемию

и повышение уровня ТГ, воздействуя через АДА/КО-путь. Ингибирование ДПП-4 сопровождалось значимым снижением уровня МК и КО в печени и сыворотке, а также активности АДА и ДПП-4.

В другом исследовании, где сравнивалось влияние различных комбинаций сахароснижающей терапии (монотерапия вилдаглиптином, вилдаглиптин + метформин, метформин + Гликлазид МВ) на показатели липидного обмена, как моно-, так и комбинированная терапия вилдаглиптином в стандартных терапевтических дозах приводила к значимому снижению уровня ТГ сыворотки через 6 месяцев, тогда как у получавших комбинацию метформин + Гликлазид МВ сывороточный уровень ТГ не снижался [36].

Нефропротективный эффект

Как упоминалось ранее, ГУ ассоциирована со снижением функции почек, и наоборот, – снижение рСКФ сопровождается повышением МК сыворотки. Отмечено, что иДПП-4 могут обладать нефропротективным эффектом вне зависимости от снижения АД и глюкозы [37]. Показано, что иДПП-4 уменьшают хроническое или острое почечное повреждение по результатам нескольких экспериментальных исследований на моделях почечного повреждения у млекопитающих [38]. Отмечено, что в почечной ткани содержатся наиболее высокие концентрации ДПП-4, увеличение которой отмечается при развитии диабетической нефропатии. Экспрессия ДПП-4 и ее ферментативная активность у человека в клубочках (главным образом в подоцитах) имеют место только при патологии почек. И наоборот, обнаружено, что ДПП-4 присутствует на просветной стороне щеточной каемки проксимальных тубулярных клеток в здоровых почках человека [39]. Нефропротективное действие может также обеспечивать стимуляция рецептора ГПП-1 при помощи регуляции синтеза предсердного натрийуретического пептида и системы ренин-ангиотензин-альдостерон (РААС) [40]. В экспериментах на животных показано, что при длительной инфузии ГПП-1 увеличиваются рСКФ, экскреция натрия, а также диурез [41]. Экзогенный ГПП-1 ингибирует повреждение клеток, блокируя образование супероксида, индуцированного ангиотензином II, снижает содержание молекул межклеточной адгезии-1 (ICAM-1), ингибиторов активатора плазминогена и угнетая сигнальный путь ядерного фактора каппа В (NF-κB) в культивируемых мезангиальных клетках человека [42]. Поскольку снижение рСКФ ассоциировано с повышением сывороточного уровня МК, данный нефропротективный механизм тоже может играть положительную роль в пуриновом обмене.

Отдельный интерес у пациентов с СД2 в сочетании с ГУ/подагрой может вызывать применение комбинированной терапии иДПП-4 и иНГЛТ-2, поскольку данные группы препаратов имеют принципиально разные механизмы как сахароснижающего, так и уратснижающего эффектов. В японском исследовании применения иДПП4 в комбинации с ингибиторами НГЛТ-2 в течение 6 месяцев показана эффективность в плане снижения уровня МК (с $5,5 \pm 1,2$ мг/дл до $5,0 \pm 1,2$ мг/дл; $p < 0,01$) [43]. Исходные средние значения HbA_{1c} у субъектов, включенных в это исследование, находились в диапазоне 6,8–7,5%, что позволяет предположить, что пациенты показали относительно хороший контроль уровня глюкозы в крови.

Противовоспалительный эффект

Помимо непосредственного влияния на уровень МК, иДПП-4 могут представлять интерес как препараты, влияющие на аутовоспаление. Известно, что моноурат-индуцированное воспаление при подагре обусловлено активацией сигнального пути NF-κB [44] при участии Toll-подобных рецепторов (ТПР) макрофагов. Данный путь активации воспаления неспецифичен и может быть индуцирован другими патологическими агентами, например, липополисахаридом (ЛПС) клеточной стенки бактерий. Так, при сепсисе ЛПС микроорганизмов взаимодействуют с ТПР-2 и -4, что приводит к активации NF-κB. Кроме того, показано, что ДПП-4, активируя АДА, участвует также в патогенезе сепсиса [45]. В исследовании мышей HFD-CLP терапия линаглиптином способствовала уменьшению сепсис-ассоциированного поражения сердца, печени, почек и легких, угнетению пути NF-κB и экспрессии iNOS в сердце, а также снижению концентрации провоспалительных цитокинов в сравнении с контрольной группой. В другом исследовании лечение ситаглиптином уменьшало воспалительный ответ, индуцированный ЛПС [46]. В исследовании A. Kabel и соавт. [47] на мышах с экспериментально-индуцированным паркинсонизмом комбинированная терапия леводопой и линаглиптином 10 мг/кг/сут приводила к снижению уровня ФНО-α, ИЛ-10, ТПР-4 и NF-κB в полосатом теле в сравнении с монотерапией леводопой. Таким образом, учитывая общность патогенетических путей, вероятно, данные положительные противовоспалительные эффекты могут иметь место и при подагрическом воспалении.

Наиболее изученным представителем данного класса препаратов в отношении влияния на пуриновый обмен является линаглиптин – иДПП-4 длительного действия с высокой селективностью в отношении к родственным ферментам ДПП-8 и ДПП-9 (так же, как ситаглиптин и алоглиптин). Данный препарат имеет умеренную пероральную биодоступность (около 30%) [48] и способствует ингибированию >80% ДПП-4 в течение 24 ч, элиминация происходит главным образом через печень. Линаглиптин подвергается высокоаффинному связыванию с ДПП-4 в почках, что обеспечивает длительное время пребывания в нефронах. Уровень ГПП-1 на фоне приема линаглиптина также увеличился примерно в три раза по сравнению с плацебо [49].

Особенностью химической структуры данного ЛС является наличие ксантинового каркаса (рис. 2), который отсутствует у других иДПП-4. Схожесть части молекулы линаглиптина с МК может обуславливать возможность

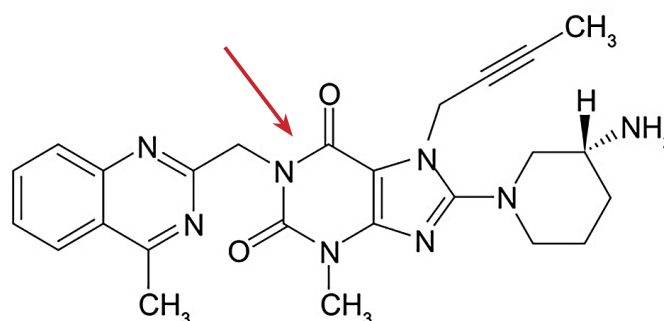


Рисунок 2. Химическая структура линаглиптина. Стрелкой указана ксантиновая часть молекулы.

его связывания с КО, осуществляя таким образом конкурентное ингибирование активности данного фермента. Показано, что линаглиптин дозозависимо ингибирует непосредственно активность КО *in vitro* и снижает сывороточный уровень МК у пациентов с СД2, а также у здоровых добровольцев [50]. Двадцать шесть пациентов с СД2 (18 мужчин и 8 женщин, средний возраст $69,4 \pm 12,4$ года, средний индекс массы тела $24,7 \pm 3,6$ кг/м²), у которых сывороточный уровень МК был равен или превышал нижний предел нормы (мужчины: ≥ 4 мг/дл, женщины: ≥ 3 мг/дл) были включены в проспективное открытое 24-недельное исследование. Всем пациентам был назначен линаглиптин в стандартной дозировке (5 мг/сут). В течение всего периода наблюдения, исследуемые не модифицировали образ жизни, пищевые привычки и медикаментозную терапию сопутствующих состояний. Из исследования были исключены пациенты с острым коронарным синдромом, инсультом и любыми острыми инфекциями в течение последних 6 месяцев, применяющие инсулинотерапию или уратснижающую терапию. Терапия линаглиптином в течение 24 недель не только улучшала показатели углеводного обмена, такие как уровень глюкозы в плазме натощак, постпрандиальный уровень гликемии через 2 ч после завтрака и HbA_{1c}, но также приводила к снижению систолического и диастолического АД и сывороточного уровня МК вне зависимости от других клинических и биохимических переменных (с $5,5 \pm 1,2$ мг/дл до $5,1 \pm 1,2$ через 6 месяцев; $p < 0,05$). К лимитациям данного исследования следует отнести небольшой размер выборки, относительно высокую концентрацию линаглиптина в части исследования *in vitro*, а также отсутствие сравнения с другими иДПП-4, не имеющими ксантинового каркаса в своей структуре.

В экспериментах на животных показано, что линаглиптин уменьшал размер инфаркта после ишемии/реперфузии миокарда у «недиабетических» крыс и ингибировал ишемическое повреждение головного мозга, вызванное преходящей окклюзией средней мозговой артерии как у нормальных, так и у «диабетических» мышей [51]. Учитывая патологическую роль КО-опосредованной генерации окислительного стресса при ишемии/реперфузионном повреждении, можно предположить, что линаглиптин может защищать от повреждения органов при диабете именно благодаря ингибированию КО.

Отдельный интерес линаглиптин представляет для пациентов с нефропатией, в том числе диабетической, поскольку это наиболее мощный и единственный иДПП-4, который не выводится почками, а также имеет наибольший объем распределения. Эти свойства позволяют линаглиптину проникать в почечную ткань и приводить к устойчивому связыванию с ДПП-4. На животных моделях с заболеваниями почек линаглиптин оказывал множество нефропротективных эффектов, включая уменьшение альбуминурии, гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза, независимо от изменений ГПП-1 и уровня глюкозы. На молекулярном уровне линаглиптин предотвращал профиброзный эндотелиально-мезенхимальный переход, нарушая взаимодействие между мембраносвязанным ДПП-4 и интегрином $\beta 1$, улучшал эндотелиальную дисфункцию и демонстрировал антиоксидантные эффекты. В мышинной модели СД монотерапия линаглиптином предотвращала формирование гломерулосклероза и уменьшала окислительный стресс почечной

ткани, а комбинация линаглиптина и блокатора рецепторов ангиотензина II телмисартана снижала альбуминурию в большей степени, чем монотерапия телмисартаном [52]. На крысиной модели СД 1 типа с повышенным уровнем ДПП-4 сыворотки линаглиптин независимо от нормализации уровня гликемии снижал концентрацию конечных продуктов гликирования (AGE) и их рецепторов (RAGE), а также уменьшал альбуминурию, лимфоцитарную инфильтрацию в клубочках [53]. Схожие результаты были получены в экспериментальной мышинной модели СД2: линаглиптин уменьшал альбуминурию и повреждение почек вне зависимости от уровня гликемии [54]. Отмечено ингибирующее влияние линаглиптина на тубулоинтерстициальный фиброз на мышинной модели диабетической нефропатии [55]. В последующем показано, что линаглиптин снижал альбуминурию у мышей с СД при наличии рецепторов к ГПП-1 (ГПП1-Р +/-), но не при их отсутствии (ГПП1-Р -/-) [56].

В исследовании сердечно-сосудистых и почечных исходов CARMELINA с целью изучения долгосрочного влияния линаглиптина у пациентов с СД2 показано, что у 8,8–9,4% пациентов, получавших линаглиптин, имелись лучшие почечные исходы [57]. В другой публикации по результатам того же исследования CARMELINA, которая включала 6979 пациентов, отмечено, что линаглиптин по сравнению с плацебо значимо не влиял на рСКФ или соотношение альбумин-креатинин в моче [58]. Точно так же лечение ситаглиптином для 14 671 пациента не выявило значительных клинических изменений ни в альбуминурии, ни в рСКФ [59].

В целом линаглиптин характеризуется высокой переносимостью в дозах, превышающих максимальные суточные более чем в 100 раз [60]. К наиболее частым побочным эффектам относятся головная боль (21%), гриппоподобное острое респираторное заболевание (ОРЗ) (11%) и тошнота (4%).

Таким образом линаглиптин, в отличие от остальных иДПП-4, может оказывать уратснижающее действие, вероятно, через двойной механизм, ингибируя активность ДПП-4 и ее связывание с АДА с последующим повышением уровня аденозина и снижением доступности субстратов для КО, а также непосредственно ингибируя активность КО благодаря наличию в химической структуре пуринового кольца. Положительное влияние линаглиптина и других иДПП-4 на почки у людей предстоит проверить в последующих исследованиях. Можно предположить, что, помимо непосредственного действия иДПП-4, положительное влияние на почечную функцию может быть обусловлено уратснижающим эффектом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

иДПП-4 являются эффективной и часто назначаемой группой сахароснижающих препаратов у пациентов с СД2. Вышеописанные положительные эффекты в отношении пуринового обмена, а также влияние на аутовоспаление могут быть потенциально полезны у пациентов с коморбидностью СД2 и подагры. Представляется интересным изучение влияния иДПП-4 на уровень МК у пациентов, уже получающих традиционные ингибиторы КО, поскольку АДА участвует в реакциях катаболизма только аденозина (то есть половины всех пуриновых азотистых

оснований). Кроме того, дополнительное ингибирование синтеза МК может быть полезно у пациентов, получающих аллопуринол, поскольку при использовании данного препарата может иметь место эффект ускользания из-под ингибирования КО. Однако для оценки реальной эффективности данной группы необходимы крупные проспективные рандомизированные исследования. Комбинированная сахароснижающая терапия метформин+иДПП-4+иНГЛТ-2 также представляет интерес для пациентов с СД2 и подагрой в связи с многонаправленным влиянием на пуриновый обмен и подагру.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Поисково-аналитическая работа и подготовка статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

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

Участие авторов. Паневин Т.С. – написание, редактирование текста; Желябина О.В. – написание, редактирование текста; Елисеев М.С. – редактирование текста; Шестакова М.В. – редактирование и финальное утверждение рукописи. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Желябина О.В., Елисеев М.С. Ингибиторы ксантиноксидазы при асимптоматической гиперурикемии // *Современная ревматология*. — 2019. — Т. 13. — №4. — С. 137–142. [Zhelyabina OV, Eliseev MS. Xanthine oxidase inhibitors in asymptomatic hyperuricemia. *Modern rheumatology journal*. 2019;13(4):137–142. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-4-137-142>
- Shiozawa A, Szabo SM, Bolzani A, et al. Serum uric acid and the risk of incident and recurrent gout: a systematic review. *J Rheumatol*. 2017;44(3):388–396. doi: <https://doi.org/10.3899/jrheum.160452>
- Abbasian M, Ebrahimi H, Delvarianzadeh M, et al. Association between serum uric acid (SUA) levels and metabolic syndrome (MetS) components in personnel of Shahroud University of Medical Sciences. *Diabetes Metab Syndr*. 2016;10(3):132–136. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2016.01.003>
- Zuo T, Liu X, Jiang L, et al. Hyperuricemia and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16(1):207. doi: <https://doi.org/10.1186/s12872-016-0379-z>
- Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout. *Ann Rheum Dis*. 2019;79(1):31–38. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215315>
- Елисеев М.С. Подагра. В кн.: Насонов Е.Л. Ревматология. Российские клинические рекомендации. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. — С. 253–264. [Eliseev MS. Podagra. In: Nasonov EL. *Revmatologiya. Rossiyskiye klinicheskiye rekomendatsii*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 253–264. (In Russ.)]
- Барскова В.Г., Елисеев М.С., Кудяева Ф.М., и др. Влияние метформина на течение подагры и инсулинорезистентность // *Клиническая медицина*. — 2009. — Т. 87. — №7. — С. 41–46. [Barskova VG, Eliseev MS, Kudaeva FM, et al. Effect of metformine on the clinical course of gout and insulin resistance. *Clinical medicine*. 2009;87(7):41–46. (In Russ.)]
- Паневин Т.С., Елисеев М.С., Шестакова М.В., Насонов Е.Л. Преимущества терапии ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с гиперурикемией и подагрой // *Терапевтический архив*. — 2020. — Т. 92. — №5. — С. 110–118. [Panevin TS, Eliseev MS, Shestakova MV, Nasonov EL. Advantages of therapy with sodium glucose cotransporter type 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus in combination with hyperuricemia and gout. *Therapeutic archive*. 2020;92(5):110–118. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.05.000633>
- Bhole V, Choi JW, Kim SW, et al. Serum uric acid levels and the risk of Type 2 diabetes: a prospective study. *Am J Med*. 2010;123(10):957–961. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.03.027>
- Choi HK, Ford ES, Li C, Curhan G. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum*. 2007;57(1):109–115. doi: <https://doi.org/10.1002/art.22466>
- Елисеев М.С., Барскова В.Г. Нарушения углеводного обмена при подагре: частота выявления и клинические особенности // *Терапевтический архив*. — 2010. — Т. 82. — №5. — С. 50–54. [Eliseev MS, Barskova VG. Carbohydrate metabolic disturbances in gout: Detection rate and clinical features. *Therapeutic Archive*. 2010;82(5):50–54. (In Russ.)]
- Choi BG, Kim DJ, Baek MJ, et al. Hyperuricaemia and development of type 2 diabetes mellitus in Asian population. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2018;45(6):499–506. doi: <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12911>
- Li L, Yang C, Zhao Y, et al. Is hyperuricemia an independent risk factor for new-onset chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis based on observational cohort studies. *BMC Nephrol*. 2014;15:122. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2369-15-122>
- Ito H, Abe M, Mifune M, et al. Hyperuricemia is independently associated with coronary heart disease and renal dysfunction in patients with Type 2 diabetes mellitus. *PLoS ONE*. 2011;6(11):e27817. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027817>
- Choi YJ, Yoon Y, Lee KY, et al. Uric acid induces endothelial dysfunction by vascular insulin resistance associated with the impairment of nitric oxide synthesis. *FASEB J*. 2014;28(7):3197–3204. doi: <https://doi.org/10.1096/fj.13-274148>
- Glantzounis G, Tsimoyiannis E, Kappas A, Galaris D. Uric acid and oxidative stress. *Curr Pharm Des*. 2005;11(32):4145–4151. doi: <https://doi.org/10.2174/138161205774913255>
- Kuwabara M, Niwa K, Hisatome I, et al. Asymptomatic hyperuricemia without comorbidities predicts cardiometabolic diseases: five-year Japanese cohort study. *Hypertension*. 2017;69(6):1036–1044. doi: <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.116.08998>
- Fonseca VA. Defining and characterizing the progression of Type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(suppl_2):S151–S156. doi: <https://doi.org/10.2337/dc09-s301>
- Zhang Y, Wei F, Chen C, et al. Higher triglyceride level predicts hyperuricemia: A prospective study of 6-year follow-up. *J Clin Lipidol*. 2018;12(1):185–192. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2017.10.009>
- Елисеев М.С., Насонов Е.Л. Применение канакинумаба при подагре // *Научно-практическая ревматология*. — 2018. — Т. 56. — С. 41–48. [Eliseev MS, Nasonov EL. Therapy with canakinumab for gout. *Rheumatology science and practice*. 2018;56:41–48. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-41-48>
- Bruderer SG, Bodmer M, Jick SS, Meier CR. Poorly controlled type 2 diabetes mellitus is associated with a decreased risk of incident gout: a population-based case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2014;74(9):1651–1658. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205337>
- Rodríguez G, Soriano LC, Choi HK. Impact of diabetes against the future risk of developing gout. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(12):2090–2094. doi: <https://doi.org/10.1136/ard.2010.130013>
- Chen W, Liu X, Ye S. Effects of metformin on blood and urine proinflammatory mediators in patients with type 2 diabetes. *J Inflamm (Lond)*. 2016;13:34. doi: <https://doi.org/10.1186/s12950-016-0142-3>
- Vazirpanah N, Ottria A, van der Linden M, et al. mTOR inhibition by metformin impacts monosodium urate crystal-induced inflammation and cell death in gout: a prelude to a new add-on therapy? *Ann Rheum Dis*. 2019;78(5):663–671. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214656>
- Hopsu-Havu VK, Glenner GG. A new dipeptide naphthylamidase hydrolyzing glycyl-prolyl-beta-naphthylamide. *Histochemie*. 1966;7(3):197–201. doi: <https://doi.org/10.1007/bf00577838>
- Lambeir AM, Durinx C, Scharpé S, de Meester I. Dipeptidyl-peptidase IV from bench to bedside: an update on structural properties, functions, and clinical aspects of the enzyme DPP IV. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2003;40(3):209–294. doi: <https://doi.org/10.1080/713609354>

27. Deacon CF. Therapeutic Strategies based on glucagon-like peptide 1. *Diabetes*. 2004;53(9):2181–2189. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.9.2181>
28. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*. 2007;132(6):2131–2157. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.03.054>
29. Graefe-Mody EU, Padula S, Ring A, et al. Evaluation of the potential for steady-state pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between the DPP-4 inhibitor linagliptin and metformin in healthy subjects. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(8):1963–1972. doi: <https://doi.org/10.1185/03007990903094361>
30. Yamauchi K, Sato Y, Yamashita K, et al. RS3PE in association with dipeptidyl peptidase-4 Inhibitor: report of two cases. *Diabetes Care*. 2012;35(2):e7. doi: <https://doi.org/10.2337/dc11-1995>
31. McGill JB, Sloan L, Newman J, et al. Long-term efficacy and safety of linagliptin in patients with Type 2 diabetes and severe renal impairment: a 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care*. 2012;36(2):237–244. doi: <https://doi.org/10.2337/dc12-0706>
32. Weihofen WA, Liu J, Reutter W, et al. Crystal Structure of CD26/Dipeptidyl-peptidase IV in complex with adenosine deaminase reveals a highly amphiphilic interface. *J Biol Chem*. 2004;279(41):43330–43335. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.m405001200>
33. Xia Y, Zweier JL. Substrate control of free radical generation from xanthine oxidase in the postischemic heart. *J Biol Chem*. 1995;270(32):18797–18803. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.270.32.18797>
34. Itou M. Dipeptidyl peptidase-4: A key player in chronic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2013;19(15):2298–2306. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i15.2298>
35. Postic C, Girard J. Contribution of de novo fatty acid synthesis to hepatic steatosis and insulin resistance: lessons from genetically engineered mice. *J Clin Invest*. 2008;118(3):829–838. doi: <https://doi.org/10.1172/jci34275>
36. Исмаилова Г.А. Влияние ингибиторов дипептидилпептидазы-4 на показатели липидного обмена у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с метаболическим синдромом // *Кардиология в Беларуси*. — 2016. — №1. — С. 138–147 [Ismailova GA. Vliyaniye inhibitorov dipeptidilpeptidazy-4 na pokazateli lipidnogo obmena u patsientov s sakharным diabetom 2-go tipa v sochetanii s metabolicheskim sindromom. *Kardiologiya v Belarusi*. 2016;(1):138–147. (In Russ.)]
37. Hasan AA, Hochoer B. Role of soluble and membrane-bound dipeptidyl peptidase-4 in diabetic nephropathy. *J Mol Endocrinol*. 2017;59(1):R1–R10. doi: <https://doi.org/10.1530/jme-17-0005>
38. Nistala R, Habibi J, Lastra G, et al. Prevention of obesity-induced renal injury in male mice by DPP4 inhibition. *Endocrinology*. 2014;155(6):2266–2276. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2013-1920>
39. Stange T, Kettmann U, Holzhausen HJ. Immunoelectron microscopic demonstration of the membrane proteases aminopeptidase N/CD13 and dipeptidyl peptidase IV/CD26 in normal and neoplastic renal parenchymal tissues and cells. *Eur J Histochem*. 2000;44(2):157–164.
40. Skov J. Effects of GLP-1 in the kidney. *Rev Endocr Metab Disord*. 2014;15(3):197–207. doi: <https://doi.org/10.1007/s1154-014-9287-7>
41. Yu M, Moreno C, Hoagland KM, et al. Antihypertensive effect of glucagon-like peptide 1 in Dahl salt-sensitive rats. *J Hypertens*. 2003;21(6):1125–1135. doi: <https://doi.org/10.1097/00004872-200306000-00012>
42. Ishibashi Y, Matsui T, Ojima A, et al. Glucagon-like peptide-1 inhibits angiotensin II-induced mesangial cell damage via protein kinase A. *Microvasc Res*. 2012;84(3):395–398. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2012.06.008>
43. Kusunoki M, Natsume Y, Miyata T, et al. Effects of concomitant administration of a Dipeptidyl Peptidase-4 inhibitor in Japanese patients with Type 2 diabetes showing relatively good glycemic control under treatment with a sodium glucose Co-Transporter 2 inhibitor. *Drug Res (Stuttg)*. 2018;68(12):704–709. doi: <https://doi.org/10.1055/a-0585-0145>
44. Conlon BA, Law WR. Macrophages are a source of extracellular adenosine deaminase-2 during inflammatory responses. *Clin Exp Immunol*. 2004;138(1):14–20. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2004.02591.x>
45. Klemann C, Wagner L, Stephan M, von Hörsten S. Cut to the chase: a review of CD26 / dipeptidyl peptidase-4's (DPP4) entanglement in the immune system. *Clin Exp Immunol*. 2016;185(1):1–21. doi: <https://doi.org/10.1111/cei.12781>
46. Lin CH, Lin CC. Sitagliptin attenuates inflammatory responses in lipopolysaccharide - stimulated cardiomyocytes via nuclear factor-κB pathway inhibition. *Exp Ther Med*. 2016;11(6):2609–2615. doi: <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3255>
47. Kabel AM, Omar MS, Alhadhrami A, et al. Linagliptin potentiates the effect of L-dopa on the behavioural, biochemical and immunohistochemical changes in experimentally-induced Parkinsonism: Role of toll-like receptor 4, TGF-β1, NF-κB and glucagon-like peptide 1. *Physiol Behav*. 2018;188:108–118. doi: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2018.01.028>
48. Deacon CF, Holst JJ. Linagliptin, a xanthine-based dipeptidyl peptidase-4 inhibitor with an unusual profile for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Investig Drugs*. 2009;19(1):133–140. doi: <https://doi.org/10.1517/13543780903463862>
49. Heise T, Graefe-Mody EU, Hüttner S, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of multiple oral doses of linagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in male type 2 diabetes patients. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11(8):786–794. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2009.01046.x>
50. Yamagishi S, Ishibashi Y, Ojima A, et al. Linagliptin, a xanthine-based dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, decreases serum uric acid levels in type 2 diabetic patients partly by suppressing xanthine oxidase activity. *Int J Cardiol*. 2014;176(2):550–552. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.07.023>
51. Darsalia V, Ortsater H, Olverling A, et al. The DPP-4 inhibitor linagliptin counteracts stroke in the normal and diabetic mouse brain: a comparison with glimepiride. *Diabetes*. 2012;62(4):1289–1296. doi: <https://doi.org/10.2337/db12-0988>
52. Alter ML, Ott IM, von Websky K, et al. DPP-4 inhibition on top of angiotensin receptor blockade offers a new therapeutic approach for diabetic nephropathy. *Kidney Blood Press Res*. 2012;36(1):119–130. doi: <https://doi.org/10.1159/000341487>
53. Nakashima S, Matsui T, Takeuchi M, Yamagishi SI. Linagliptin blocks renal damage in type 1 diabetic rats by suppressing advanced glycation end products-receptor axis. *Horm Metab Res*. 2014;46(10):717–721. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0034-1371892>
54. Sharkovska Y, Reichetzer C, Alter M, et al. Blood pressure and glucose independent renoprotective effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibition in a mouse model of type-2 diabetic nephropathy. *J Hypertens*. 2014;32(11):2211–2223. doi: <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000000328>
55. Kanasaki K, Shi S, Kanasaki M, et al. Linagliptin-mediated DPP-4 inhibition ameliorates kidney fibrosis in streptozotocin-induced diabetic mice by inhibiting endothelial-to-mesenchymal transition in a therapeutic regimen. *Diabetes*. 2014;63(6):2120–2131. doi: <https://doi.org/10.2337/db13-1029>
56. Takashima S, Fujita H, Fujishima H, et al. Stromal cell-derived factor-1 is upregulated by dipeptidyl peptidase-4 inhibition and has protective roles in progressive diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2016;90(4):783–796. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.06.012>
57. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with Type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the carmelina randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321(1):69–79. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.18269>
58. McGuire DK, Alexander JH, Johansen OE, et al. Linagliptin effects on heart failure and related outcomes in individuals with Type 2 diabetes mellitus at high cardiovascular and renal risk in CARMELINA. *Circulation*. 2019;139(3):351–361. doi: <https://doi.org/10.1161/circulationaha.118.038352>
59. Cornel JH, Bakris GL, Stevens SR, et al. Effect of sitagliptin on kidney function and respective cardiovascular outcomes in Type 2 diabetes: outcomes from TECOS. *Diabetes Care*. 2016;39(12):2304–2310. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-1415>
60. Hüttner S, Graefe-Mody EU, Withopf B, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of single oral doses of BI 1356, an inhibitor of dipeptidyl peptidase 4, in healthy male volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2008;48(10):1171–1178. doi: <https://doi.org/10.1177/0091270008323753>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Паневин Тарас Сергеевич**, врач [**Taras S. Panevin**, MD]; адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское ш., д. 34А [address: 34A Kashirskoe Shosse, 115522 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5290-156X>; eLibrary SPIN: 7839-3145; e-mail: tarasel@list.ru

Желябина Ольга Владимировна, м.н.с. [Olga V. Zhelyabina, MD, junior research associate];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5394-7869>; eLibrary SPIN: 8038-6195; e-mail: olga-sheliabina@mail.ru

Елисеев Максим Сергеевич, к.м.н. [Maxim S. Eliseev, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1191-5831>;

eLibrary SPIN: 2524-7320; e-mail: elicmax@rambler.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: 3482-7651; e-mail: nephro@endocrincentr.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Паневин Т.С., Желябина О.В., Елисеев М.С., Шестакова М.В. Уратснижающие эффекты ингибиторов дипептидилпептидазы-4 // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №4. — С. 349–356. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12412>

TO CITE THIS ARTICLE:

Panevin TS, Zhelyabina OV, Eliseev MS, Shestakova MV. Urate-lowering effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(4):349–356. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12412>

СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ ГЛИКЛАЗИДА И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА

© Н.А. Петунина, И.А. Кузина*, Л.В. Недосугова

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

Учитывая растущую распространенность сахарного диабета 2 типа (СД2), одним из главных вопросов является возможность его лечения доступными препаратами. Несмотря на то что гликемический контроль и уменьшение микро- и макрососудистых осложнений остаются важными аспектами лечения, доступность и стоимость пероральных сахароснижающих препаратов являются основными ограничивающими факторами. И хотя более новые препараты, такие как ингибиторы натриево-глюкозного котранспортера 2, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, имеют преимущества у пациентов с инсулинорезистентностью и сердечно-сосудистыми осложнениями, они относительно дороги и имеют ограниченную доступность. Производные сульфонилмочевины (ПСМ) второго поколения эффективно снижают уровень гликированного гемоглобина, способствуют профилактике микро- и макрососудистых осложнений СД2. В обзоре обосновывается роль гликлазида МВ 60 мг как более доступного препарата для лечения СД2, безопасность которого подтверждена многими исследованиями; показаны кардио-, нефропротективные эффекты, а также разбираются уникальные механизмы влияния препарата на β -клетки поджелудочной железы и экстрапанкреатические эффекты через активацию фосфолипазы С и рецепторы, связанные с G-белком. Представлены последние данные по оценке неблагоприятных явлений гликлазида МВ в сравнении как с другими ПСМ, так и с сахароснижающими препаратами иных классов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; гликемический контроль; гликлазид МВ; фосфолипаза С; эффективность; безопасность; неблагоприятные явления; доступность

CURRENT DATA ON THE EFFECTIVENESS OF GLICLAZIDE AND MOLECULAR MECHANISMS OF ACTION OF THE DRUG

© Nina A. Petunina, Irina A. Kuzina*, Ludmila V. Nedosugova

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

With the growing prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) the possibility of treating it with available drugs is one of the main issues. Although glycemic control and reduction of micro- and macrovascular outcomes remain important aspects of treatment, the main limiting factors are the availability and cost of oral hypoglycemic agents. Although newer agents, such as sodium -glucose cotransporter 2 inhibitors, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and glucagon-like peptide 1 receptor agonists, potentially being valuable for patients with insulin resistance and cardiovascular complications, they are relatively expensive and have limited availability. Second-generation sulfonylureas effectively reduce glycated hemoglobin and contribute to the prevention of micro- and macrovascular complications of T2DM. The review substantiates the role of Gliclazide MR as a more affordable drug for the treatment of T2DM, the safety of which has been confirmed by many studies; cardio- and nephroprotective effects are shown, as well as mechanisms for influencing β -cells of the pancreas and extrapancreatic effects through activation of phospholipase C and the G-protein-coupled-receptors (GPCR) are analyzed. The latest data on the assessment of adverse events of Gliclazide MR are presented in comparison with both other sulfonylureas and glucose-lowering drugs of other classes.

KEYWORDS: type 2 diabetes mellitus; glycaemic control; gliclazide MR; phospholipase C; effectiveness; safety; adverse events; availability

ПРОЦЕДУРА ПОИСКА

Данный обзор составлен на основании публикаций, имеющихся в реферативных и полнотекстовых базах данных. Использовались следующие базы данных: PubMed, ResearchGate, Wiley, ScienceDirect, CyberLeninka, опубликованные с 2009 по 2020 гг., с использованием

ключевых слов «Производные сульфонилмочевины» ("sulfonylureas"), «Стоимость» ("cost"), «Низкий доход» ("low income"), «Средний доход» ("middle income"), «Гликемический контроль» ("glycaemic control"), «Доступность» ("affordability"), «ADVANCE», «CAROLINA», «Активация фосфолипазы С» ("phospholipase C activation"), «GPCR».

ВВЕДЕНИЕ

По последним данным, только в 2015 г. сахарный диабет (СД) непосредственно вызвал 1,6 млн смертей [1], в то время как в 2019 г. 4,2 млн смертей были связаны с СД и его сосудистыми осложнениями [2]. Во всем мире более 463 млн человек живут с СД (из них 90% – с СД 2 типа (СД2)), и ожидается, что это число увеличится до 700 млн к 2045 г. [2].

Почти 80% людей с СД, в основном СД2, сейчас живут в странах с низким и средним уровнем дохода [2]. Кроме того, его распространенность быстро растет, причем наибольшее увеличение ожидается в Африке, на Ближнем Востоке, в Юго-Восточной Азии и Центральной Америке [2]. В условиях с низким и средним уровнем дохода существуют и другие факторы: нездоровый образ жизни [3], генетическая предрасположенность [4], уникальные фенотипы пациентов, в частности, более высокий уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), более раннее, часто более агрессивное начало заболевания, а также манифестация СД2 при более низких степенях ожирения [5, 6]. Для России же характерен высокий уровень неравенства доходов населения, причем как внутри регионов (экономически развитых – Москве, Санкт-Петербурге, Тюмени), так и между ними. Поэтому для большинства пациентов нашей страны основным критерием выбора препаратов для лечения СД2 является их стоимость.

ГЛИКЕМИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ

Контроль гликемии остается краеугольным камнем в лечении пациентов с СД2. В недавнем консенсусном отчете Американской ассоциации диабета (ADA) и Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) были представлены обновленные рекомендации по лечению гипергликемии при СД2, включая выбор сахароснижающих препаратов [7, 8]. В дополнение к хорошо известным и эффективным препаратам, таким как метформин и препараты сульфонилмочевины (ПСМ) второго поколения, описаны преимущества ингибиторов натриево-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ-2), ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1) [9]. Однако их использование может быть ограничено доступностью, побочными эффектами и предпочтениями пациента с точки зрения способа введения. В таких ситуациях ключевым подходом будет являться ориентирование на пациента [7]. Такие факторы, как эффективность в достижении гликемического контроля, снижение частоты микро- и макрососудистых осложнений, безопасность, приверженность пациента, а также стоимость и доступность терапии, несомненно, должны учитываться при выборе тактики лечения СД2. Именно поэтому в консенсусном заявлении ADA/EASD рекомендуется метформин, а затем ПСМ второго поколения в случае ограниченности средств и важности стоимости препаратов [7].

Достижение и поддержание целевого уровня гликемии является важным принципом профилактики осложнений СД2 [10]. В частности, ранний интенсивный гликемический контроль с целью достижения уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) 7,0% и менее не только уменьшает частоту возникновения почечных

осложнений, но и безопасен с точки зрения сердечно-сосудистых исходов [11].

К сожалению, при СД2 возможность раннего интенсивного вмешательства часто ограничена: у пациентов поздно диагностируется повышенный уровень HbA_{1c} [12], диагноз часто ставится только при возникновении опасных для жизни осложнений [13]. С растущей распространенностью СД2 доступ к наиболее эффективному, хорошо переносимым методам лечения, снижающим уровень глюкозы в крови, становится как никогда важным [14].

Метформин остается препаратом первой линии для лечения СД2 благодаря его высокой эффективности в снижении уровня HbA_{1c} , благоприятному профилю безопасности, низкой стоимости и широкой доступности [7, 8]. Но возникают и ситуации, когда метформин плохо переносится или монотерапия данным препаратом становится неэффективной в достижении целевых уровней гликемии. В таких случаях вполне оправдано назначение ПСМ, в частности, препаратов второго поколения – гликлазида или глимепирида.

ПСМ используются уже более 60 лет у пациентов с СД2. Основное действие ПСМ на клетки поджелудочной железы заключается в повышении секреции инсулина путем блокирования АТФ-зависимых калиевых каналов (K_{ATP} -каналов). K_{ATP} -канал состоит из четырех субъединиц Kir6.2. Каждая субъединица содержит специфический рецептор сульфонилмочевины (SUR). Связываясь с SUR плазматической мембраны β -клеток поджелудочной железы, ПСМ блокируют приток ионов калия через АТФ-зависимый канал, в результате чего происходят деполяризация клеточной мембраны, открытие Ca^{2+} -каналов и поступление ионов кальция в клетку [15]. Увеличение содержания ионов кальция в β -клетке вызывает сокращение нитей актомиозина, ответственных за экзоцитоз инсулина, что приводит к его быстрому выделению в больших количествах [16].

Недавно выявленный обменный белок, непосредственно активируемый циклическим аденозинмонофосфатом (цАМФ) 2 (Ерас2), был идентифицирован как новая клеточная мишень для некоторых представителей класса ПСМ [17]. Ерас2 представляет собой фактор обмена гуаниновых нуклеотидов для низкомолекулярного гуанидинтрифосфатсвязывающего белка Rap1 [18]. Известно, что Ерас2A регулирует различные клеточные функции посредством активации Rap1. В β -клетках поджелудочной железы Rap1 опосредует Ерас2A-зависимую амплификацию секреции инсулина посредством активации фосфолипазы C- ϵ [19]. Фосфолипаза C- ϵ , активируемая Rap1, возможно, усиливает секрецию инсулина, способствуя Ca^{2+} -индуцированному высвобождению Ca^{2+} из эндоплазматического ретикула за счет производства инозитолтрифосфата [20].

Было обнаружено, что костимуляция с помощью ПСМ и цАМФ вызывает большее изменение внутриклеточного уровня Ca^{2+} , чем стимуляция только с помощью ПСМ [21]. Ранее было показано, что Ерас2A является мишенью как для передачи сигналов инкретин/цАМФ, так и для ПСМ при секреции инсулина [22]. Исследования показывают, что глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глибенкламид либо глимепирид синергически стимулируют секрецию инсулина при базовом уровне концентрации

глюкозы (4,4 ммоль/л) посредством передачи сигналов Ерас2А/Rap1. Однако синергический эффект ГПП-1 и гликлазида является довольно слабым и не опосредуется передачей сигналов Ерас2А/Rap1. Эти результаты подтверждаются данными о том, что цАМФ и РСМ (кроме гликлазида) совместно активируют Ерас2А [22]. Гликлазид является уникальным среди РСМ в том отношении, что его действие не зависит от передачи сигналов Ерас2А/Rap1. Различия в действии РСМ на Ерас2А вполне могут объяснить различия в комбинаторных эффектах инкретинов и РСМ.

Комбинированная терапия иДПП-4 и РСМ часто используется для гликемического контроля при СД2, но в некоторых случаях вызывает гипогликемию. Частота возникновения гипогликемии для сочетания иДПП-4 с гликлазидом ниже, чем для комбинации с глибенкламидом или глимепиридом [23]. Эти результаты показывают, что передача сигналов Ерас2А/Rap1 участвует в гиперсекреции инсулина, наблюдаемой при комбинированной терапии, и позволяют предполагать, что частота развития гипогликемии зависит от РСМ.

СНИЖЕНИЕ HbA_{1c}

В нескольких крупных исследованиях была установлена связь между приемом РСМ и эффективным снижением уровня HbA_{1c} , а также улучшением отдаленных результатов [11, 24, 25]. В систематическом обзоре и метаанализе эффективности монотерапии РСМ приводила к снижению HbA_{1c} на 1,51% по сравнению с плацебо. При добавлении РСМ к метформину уровень HbA_{1c} снижался на 1,62%; при использовании РСМ в комбинации с инсулином уровень HbA_{1c} снижался на 0,46%, что позволяло уменьшить дозу инсулина [26].

Ретроспективное когортное исследование 20 070 пациентов показало, что в клинической практике применение РСМ ассоциировалось с более поздней потребностью в интенсификации терапии по сравнению с иДПП-4, но с более ранней – по сравнению с тиазолидиндионами [27]: среднее время до интенсификации терапии среди пациентов, получавших тиазолидиндионы, составило 3,3 года, получавших РСМ – 2,4 года, а получавших иДПП-4 – 1,6 года.

Недавнее ретроспективное исследование было проведено у 325 пациентов с СД2 в возрасте не менее 90 лет. Интересно, что большинство этих пациентов с очень длительной продолжительностью заболевания (23 ± 14 лет) применяли РСМ в качестве монотерапии (64,9%), в основном гликлазид и глимепирид, тогда как доля 50–60-летних пациентов на монотерапии РСМ составила 43,9% [28]. Эти данные свидетельствуют о том, что РСМ могут быть эффективными и безопасными в течение длительного периода. В продолжающемся исследовании GRADE (подходы к снижению гликемии при диабете: сравнительное исследование эффективности) будет проведено сравнение гликемического контроля с помощью четырех классов лекарств (РСМ, иДПП-4, арГПП-1 и базальный инсулин) при добавлении их к терапии метформинем в течение 4 лет у пациентов с небольшой длительностью СД2 [29].

Активный интерес исследователей к РСМ, долгосрочные клинические исследования и доказательства

их эффективности обеспечивают докторам и пациентам уверенность в выборе препаратов данного класса в тех ситуациях, когда назначение более новых препаратов по каким-либо причинам невозможно.

БЕЗОПАСНОСТЬ, КАРДИО- И НЕФРОПРОТЕКЦИЯ

Основной целью лечения СД2 является снижение основных макрососудистых (таких как смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда или нефатальный инсульт) и микрососудистых осложнений (таких как диабетическая нефропатия или диабетическая ретинопатия) [7].

Проблемы, связанные с РСМ и сердечно-сосудистыми осложнениями, были рассмотрены в ряде исследований, в которых не было выявлено различий в риске серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий или смертности от всех причин между РСМ второго поколения и другими классами пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) [30–33]. В исследовании CAROLINA в течение 6-летнего периода оценивался профиль сердечно-сосудистой безопасности линаглиптина в сравнении с глимепиридом у более чем 6000 пациентов с ранним СД2 и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Различий в сердечно-сосудистом риске между группами обнаружено не было [34, 35]. Частота развития комбинированной конечной точки по 3Р-MACE (3 основных сердечно-сосудистых события: сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта) для линаглиптина и глимепирида была сопоставимой и составила 11,8% (356 человек) в группе линаглиптина в сравнении с 12,0% (362 человека) в группе глимепирида [35]. Важно отметить, что исследование CAROLINA предоставило обнадеживающие данные по безопасности РСМ для сердечно-сосудистой системы [34].

Исследование ADVANCE показало, что по сравнению со стандартной сахароснижающей терапией интенсификация лечения гликлазидом с модифицированным высвобождением (МВ) была связана как с эффективным достижением целевых значений гликемии, так и с долгосрочными преимуществами в отношении микрососудистых осложнений [11]. Кроме того, метаанализ прямых и косвенных данных 13 исследований показал, что РСМ второго поколения, такие как гликлазид и глимепирид, связаны с более низким риском сердечно-сосудистой смертности, смертности по любым причинам, чем другие РСМ: глипизид, глибенкламид, толбутамид, хлорпропамид [31]. Исследование о первичной профилактике TOSCA.IT также предоставило убедительные доказательства сердечно-сосудистой безопасности РСМ второго поколения: показана схожая частота сердечно-сосудистых событий при лечении РСМ по сравнению с пиоглитазоном в качестве дополнения к метформину [36].

Показано, что до 50% пациентов с СД2 будут страдать диабетической нефропатией в какой-то момент своей жизни [2]. Преимущество РСМ при диабетической микроангиопатии первоначально было продемонстрировано в исследовании UKPDS, в котором сравнивались эффекты интенсифицированного и стандартного подходов к сахароснижающей терапии. Исследование показало, что интенсивное лечение РСМ снижает риск

микрососудистых осложнений при СД2 на 25% [11]. Последующие долгосрочные исследования ПСМ показали, что ранняя интенсификация гипогликемической терапии может защищать в последующем от развития терминальной стадии почечной недостаточности при СД2. Интенсифицированная терапия с использованием гликлазида MB в исследовании ADVANCE показала значительные преимущества как в снижении частоты развития впервые возникшей микроальбуминурии, так и в достижении ее регрессии до нормоальбуминурии и уменьшении частоты прогрессирования нефропатии до терминальной стадии почечной недостаточности [11, 37].

Таким образом, современные данные позволяют считать ПСМ второго поколения эффективным вариантом лечения СД2. Эти препараты обеспечивают эффективный гликемический контроль и благоприятный профиль сердечно-сосудистой безопасности. Эффективность гликлазида дополняется и протективным влиянием на почки.

ВЛИЯНИЕ НА В-КЛЕТКИ И ЭКСТРАПАНКРЕАТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Гликлазид стимулирует независимую от деполяризации мембраны активацию фосфолипазы C в инсулин-секретирующих клетках. Фосфолипаза C- β оказывает биологическое влияние через G-протеинсвязанные рецепторы (GPCR) мембраны. GPCR участвуют в регуляции стимулированной глюкозой секреции инсулина. Исследования показали, что фосфолипаза C может играть важную роль в β -клетках поджелудочной железы.

Продemonстрировано, что мыши с дефицитом GPCR в β -клетках имеют непереносимость глюкозы и не способны к глюкозозависимой секреции инсулина в ответ на соответствующие лиганды [38]. Эти островковые GPCR были расценены как потенциальные мишени для регуляции высвобождения инсулина [39]. Недавнее исследование показало, что уровни фосфолипазы C- β 1 в β -клетках пациентов с СД2 были ниже, чем у пациентов без диабета. Это открытие указывает на возможную функцию фосфолипазы C- β 1 в изменении секреции инсулина и патогенезе СД2 [40]. В экспериментах по измерению стимулированной гликлазидом и толбутамидом активности фосфолипазы C в присутствии диазоксид (блокатора Ca^{2+} -каналов) была обнаружена интересная способность гликлазида активировать фосфолипазу C независимо от его способности блокирования K_{ATP} -каналов [41]. Очевидно, эти данные не исключают возможности того, что гликлазид оказывает прямое влияние на активность фосфолипазы C, которая является синергической с GPCR. Эти результаты дают потенциальное объяснение некоторых терапевтических преимуществ гликлазида. Например, гликлазид несет пониженный риск вторичной недостаточности β -клеток у пациентов с СД2 по сравнению с глибенкламидом [42]. Кроме того, в двух крупных клинических исследованиях сообщалось о снижении риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД2, принимающих гликлазид, по сравнению с такими же пациентами, принимающими другие ПСМ, включая глибенкламид и толбутамид [43, 44]. Интересно, что гликлазид ингибирует активность окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в эндотелиальных

клетках человека и снижает адгезию моноцитов к эндотелиальным клеткам, то есть влияет на ранние стадии атеросклероза [45, 46].

Таким образом, возникает вопрос, каков механизм экстрапанкреатического и кардиопротективного действия гликлазида. Хорошо известно, что ПСМ проявляют различия в тканеспецифичности, поскольку лекарственные средства в различной степени взаимодействуют с различными типами SUR. Преобладающий тип SUR зависит от ткани: SUR1 – в β -клетках, SUR2A – в сердечной мышце, SUR2B – в гладких мышцах. Гликлазид и толбутамид селективно и обратимо связываются только с SUR1 β -клеток. Глибенкламид и глимеипирид ингибируют K_{ATP} -каналы в сердечной и гладких мышцах в дополнение к эффекту в β -клетках. Эта способность одновременно связываться с сульфонилмочевинной и бензамидной группами SUR2 объясняет, каким образом глибенкламид нарушает процесс ишемического preconditionирования, которое относится к механизмам кардиопротекции [47].

Учитывая селективность гликлазида только к K_{ATP} -каналу β -клетки, логичным представляется вывод о механизме экстрапанкреатического и кардиопротективного действия препарата, не связанных с блокированием K_{ATP} -канала. В частности, было показано, что гликлазид индуцирует быструю активацию фосфоинозитол-3-киназы (PI-3K), связанной с инсулин-рецепторным субстратом-1 [48]. Активация PI-3K фосфорилирует фосфоинозитол в D_3 положении инозитолового кольца, приводя к последовательному образованию PI-3-фосфата, затем PI-3,4-бифосфата и, наконец, PI-3,4,5-трифосфата. Фосфоинозитол-3-фосфат (PIP-3) действует как внутриклеточный мессенджер, активируя фосфоинозитолзависимые киназы и обеспечивая транслокацию глюкозного транспортера GLUT-4 в клеточную мембрану, обеспечивая тем самым поступление глюкозы в клетку [49]. Гликлазид способствует движению транспортера глюкозы GLUT-4 к плазматической мембране в икроножной мышце крысы [50]. Влияние гликлазида и инсулина как на поглощение глюкозы, так и на транслокацию GLUT-4 в скелетных мышцах крыс является аддитивным, что позволяет предположить, что эти два стимула действуют через разные механизмы. ПСМ, по-видимому, не действуют через активацию рецепторов инсулина, по крайней мере, при длительном применении. У крыс со стрептозотоциновым диабетом лечение гликлазидом в течение 12 дней увеличивало поглощение глюкозы задней четырехглавой мышцей без изменения киназной активности рецептора инсулина [51]. В предыдущих исследованиях предполагалось влияние гликозилфосфатидинозитол-специфической фосфолипазы C на сигнальный путь ПСМ [52].

Фосфолипаза C является ключевым ферментом в метаболизме фосфоинозитидов; в ответ на различные раздражители фосфолипаза C гидролизует фосфатидинозитол-4,5-бисфосфат [$\text{PI}_{(4,5)}\text{P}_2$] с образованием двух вторичных мессенджеров: инозит-1,4,5-трифосфата (IP_3) и диацилглицерина (DAG). DAG активирует протеинкиназу C, а IP_3 высвобождает Ca^{2+} из внутриклеточных запасов. PIP_2 также является субстратом для PI3-киназы, которая генерирует $\text{PI}_{(3,4,5)}\text{P}_3$. PIP_3 – ключевой сигнальный липид для роста и выживания клеток. $\text{PI}_{(4,5)}\text{P}_2$ сам по себе также регулирует различные клеточные функции, включая

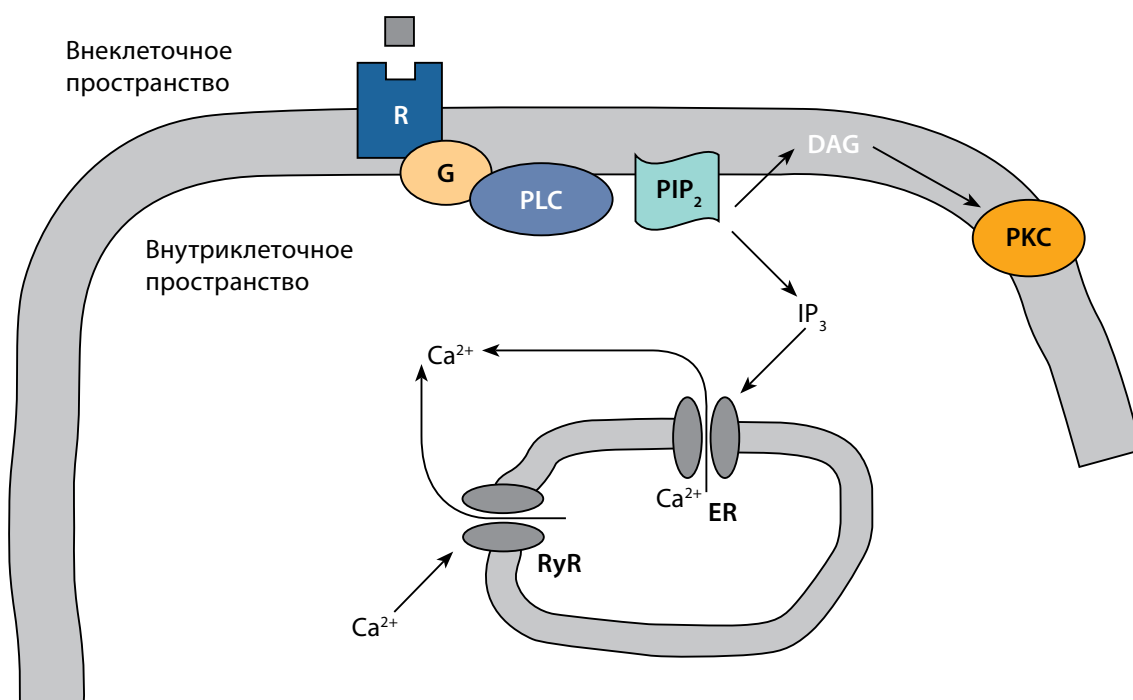


Рис. 1. Схема активации фосфолипазы C посредством GPCR с последующей активацией внутриклеточных сигнальных путей фосфоинозитидов: R – рецептор G-протеина; PLC – фосфолипаза C; PIP_2 – фосфоинозитол бифосфат; DAG – диацилглицерин; PKC – протеинкиназа C; IP_3 – инозит-трифосфат; ER – эндоплазматический ретикулум; Ca^{2+} – ионизированный кальций; RyR – рианодинный рецептор (адаптировано из работы Nakamura Y, Fukami K. 2017 [53]).

реорганизацию цитоскелета, цитокинез, динамику мембран, ядерные события и активность каналов. Следовательно, гидролиз $PI(4,5)P_2$ с помощью фосфолипазы C регулирует различные клеточные ответы (рис. 1) [53].

DAG затем активирует протеинкиназу C путем связывания с конкретным сайтом активации, что приводит к фосфорилированию ионных каналов, рецепторов клеточной мембраны и сократительных белков. Активация протеинкиназы C во время ишемии миокарда считается кардиопротективной. Это происходит посредством активации фосфатидилинозитолспецифической фосфолипазы C и защищает сердце от ишемического повреждения. В экспериментах на сердце кролика Qiu и соавт. и Liu и соавт. связали активацию протеинкиназы C-ε с феноменом ишемического preconditionирования [54, 55].

Одним из механизмов, способствующих сердечной недостаточности, является нарушение метаболического пути, включая снижение выработки энергии, передачу энергии и ее использование. Сердце имеет высокие энергетические потребности для поддержания клеточных процессов, а митохондрии являются основным компонентом кардиомиоцитов. Митохондрии служат «электростанцией» в сердце, обеспечивающей АТФ за счет окислительного метаболизма, и сердце почти полностью зависит от АТФ, генерируемого митохондриями, в отношении его функции и сократимости. Поскольку кардиомиоциты – это клетки с самой высокой плотностью митохондрий, которые занимают до 40% общего внутриклеточного объема, повреждение митохондрий может способствовать сердечной недостаточности [56]. Фосфолипаза C является ферментом, имеющим решающее значение для образования PIP_3 из фосфоинозитола и регуляции гомеостаза кальция [57]. Кальций является ключевым регулятором митохондриальной функции и регулирует синтез АТФ на нескольких уровнях в пределах

органеллы [58]. Было показано, что нарушение регуляции митохондриального гомеостаза кальция играет ключевую роль при некоторых патологиях, включая реперфузионное повреждение при ишемической болезни сердца. Результаты Lien Y.C. и соавт. подтвердили важность активности фосфолипазы C в кардиопротекции, опосредованной рецептором фактора некроза опухоли [59]. Частично это может быть связано с передачей сигналов фосфолипазой C, которая способствует поддержанию функции митохондрий и продукции АТФ, необходимой для нормальной сократимости и функции сердца [60].

Хорошо известно, что передача сигналов GPCR происходит по нескольким линейным путям, включающим активацию G-белков и их нижестоящие сигнальные пути, такие как активация фосфолипазы C [61]. Учитывая вышеизложенное, а также принимая во внимание данные о влиянии гликлазида на активность фосфолипазы C в β-клетке посредством активации G-белков, можно предположить, что большая кардиобезопасность гликлазида по сравнению с глибенкламидом и другими ПСМ опосредована через фосфолипазу C.

Проблема регенерации β-клеток у человека является предметом интенсивного изучения. Данные исследований показали, что гликлазид может оказывать благотворное влияние на дифференцировку β-клеток путем индукции экспрессии различных факторов и маркеров пролиферации и регенерации β-клеток [62]. Стимуляция дифференцировки и пролиферации β-клеток гликлазидом, наряду со способностью снижать их апоптоз, позволяет предположить, что этот препарат может способствовать поддержанию массы β-клеток [62].

Гликлазид проявляет противовоспалительные эффекты, снижая экспрессию воспалительных маркеров и влияя на эндотелиальную дисфункцию у пациентов с СД2 [63].

Пациенты с СД подвержены окислительному стрессу и увеличению выработки активных форм кислорода (АФК), что снижает возможности антиоксидантных защитных систем. Повышенная продукция АФК может быть связана с повреждением тканей организма, развитием осложнений СД, что в конечном итоге приводит к прогрессирующему ухудшению функции β -клеток и подавлению биосинтеза инсулина [64]. Возможными источниками окислительного стресса при СД2 могут стать: изменения окислительно-восстановительного баланса, снижение потенциала антиоксидантных защитных ферментов, таких как каталаза и супероксиддисмутаза, уменьшение количества низкомолекулярных антиоксидантов, таких как восстановленный глутатион и витамин Е, автоокисление глюкозы и др. [64]. Тем не менее точный механизм, с помощью которого окислительный стресс может способствовать развитию осложнений СД, еще не изучен.

Показано, что гликлазид обладает антиоксидантными свойствами, связанными с уникальным аминокислотным циклооктаноальным кольцом в его структуре [65]. Известно, что гликлазид нейтрализует свободные радикалы. В исследовании *in vivo* с участием 44 пациентов с СД2, принимающих гликлазид в течение 10 месяцев, было показано снижение уровня 8-изопростана – маркера неферментативного окисления фосфолипидов клеточных мембран и увеличение антиоксидантной активности супероксиддисмутаза [66].

Заслуживает внимания и благоприятное воздействие гликлазида на гемореологию: препарат увеличивает синтез простациклина, уменьшает агрегацию тромбоцитов, усиливает фибринолиз, ингибирует поверхностную экспрессию молекул эндотелиальной адгезии и ингибирует адгезию нейтрофилов к эндотелиальным клеткам [67].

НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ СОБЫТИЯ

При лечении СД2 лечащие врачи должны учитывать как преимущества, так и риски выбранной терапии. Как правило, побочные эффекты, связанные с лечением СД2, включают гипогликемию, увеличение веса, инфекции, тошноту и другие проявления со стороны желудочно-кишечного тракта [68].

ПСМ имеют хорошо зарекомендовавший себя профиль безопасности ввиду их длительного (более 60 лет) присутствия на рынке. Конечно, вследствие механизма стимулирования секреции инсулина применение этих препаратов связано в целом с более высоким риском гипогликемии, увеличения веса и иногда сердечно-сосудистых осложнений [69]. Тем не менее как эффективность (рис. 2), так и профили безопасности различаются для ПСМ первого и второго поколения [7]. Поэтому следует избегать обобщений об эффективности и безопасности ПСМ как класса в целом [70]. Клинические проявления гипогликемии, такие как падения, аритмия, спутанность сознания и нейрогликопения, могут потребовать медицинского вмешательства, что приводит к увеличению расходов [71]. Тяжелая гипогликемия также является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний у людей с СД2, поэтому предотвращение тяжелой гипогликемии является одновременно и профилактикой сердечно-сосудистых заболеваний в этой группе населения [72].

Риски гипогликемии разных препаратов ПСМ различны, что может объясняться отличиями в их молекулярной структуре [73] и фармакологическом профиле [24, 30]. Известно, что глибенкламид обладает длительным действием и образует активные метаболиты, которые увеличивают риск длительной и тяжелой гипогликемии. Этот риск становится меньше у ПСМ, которые имеют неактивные метаболиты [74]. Гликлазид является, вероятно, единственным препаратом сульфонилмочевины, который не связывается с Eras2 , стимулирующим экзоцитоз инсулина, и имеет в связи с этим сниженный риск гипогликемии [73].

В исследовании ADVANCE проводилось сравнение интенсивного (целевое значение HbA_{1c} 6,5% или менее) и стандартного (с целевым уровнем HbA_{1c} определенным на основании местных рекомендаций) подхода к сахароснижающей терапии при ежедневном приеме гликлазида МВ. В группе интенсивного лечения 90,5%, 73,8% и 40,5% участников лечились гликлазидом МВ, метформином и инсулином соответственно. В группе стандартного лечения 1,6%, 67,0% и 24,1% пациентов получали гликлазид МВ, метформин и инсулин соответственно. Тяжелая гипогликемия чаще наблюдалась в группе интенсивной терапии (2,7% против 1,5% в контрольной группе, получавшей стандартную терапию, $P < 0,001$), однако участники данной группы достигли уровня HbA_{1c} 6,5% [11]. Анализ исследования ADVANCE подтвердил, что риск тяжелой гипогликемии, связанной с интенсивным режимом, не зависел от функции почек [75]. Кроме того, уделяя достаточное внимание признакам и симптомам гипогликемии, ее оперативному купированию и последующему снижению доз ПСМ, можно частично решить эту проблему.

Увеличение веса является нежелательным следствием терапии ПСМ [30]. В исследовании UKPDS увеличение веса примерно на 4 кг было зарегистрировано в первые 3 года после начала применения глибенкламида [11]. В исследовании ADVANCE увеличение веса как минимум на 1 кг было зарегистрировано в группе интенсивного контроля уровня глюкозы с использованием терапии гликлазидом [11]. В недавнем исследовании CAROLINA было показано, что увеличение веса, связанное с приемом ПСМ, было относительно низким даже по сравнению с «нейтральным в отношении веса» препаратом линаглиптин, со средней разницей в прибавке веса между группами 1,5 кг [34].

Стоит отметить, что во многих крупных метаанализах сравнение проводилось для классов препаратов, без выделения вклада различных действующих веществ и их дозировок внутри класса. Следовательно, для указанных метаанализов выводы относительно конкретного препарата и/или дозировки могли быть экстраполяцией выводов для класса, что не всегда позволяет корректно применять результаты метаанализа в клинической практике. В 2018 г. группой американских исследователей было проведено сравнение сахароснижающего эффекта, влияния на вес и на риск гипогликемии для 24 препаратов из 6 классов лекарственных средств для лечения СД2 (идПП-4, арГПП-1, инГЛТ-2, тиазолидиндионы, ПСМ, бигуаниды). Модельно ориентированный метаанализ (model-based meta-analysis, MBMA) – это методика, которая используется для моделирования взаимосвязи между HbA_{1c} и глюкозой в плазме натощак при СД2 для прогнозирования долгосрочной эффективности отдельного

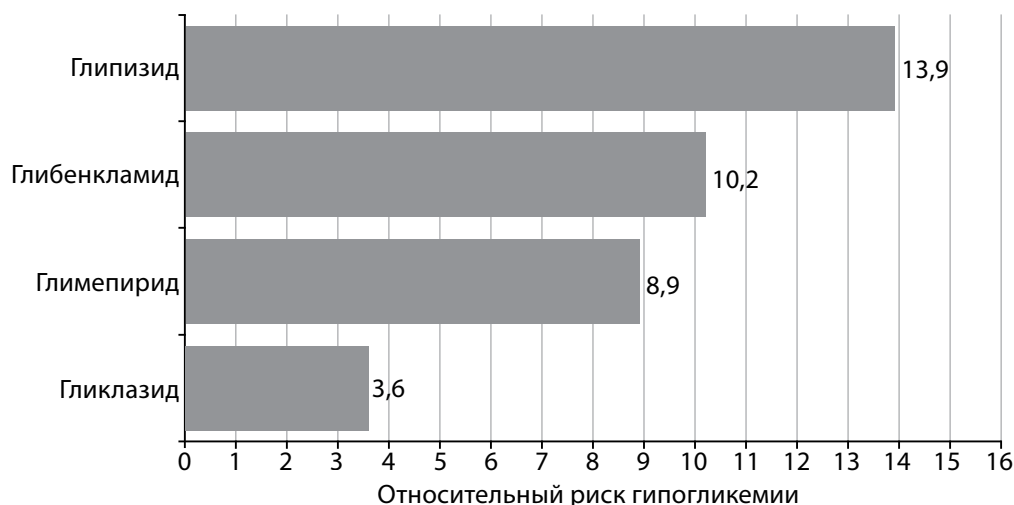


Рис. 2. Относительный риск гипогликемии для препаратов сульфонилмочевины по сравнению с плацебо (адаптировано из работы Maloney A, Rosenstock J, Fonseca V, 2019 [76]). Примечание: абсолютный риск гипогликемии для плацебо составил 0,9% (0,6–1,3%).

лекарственного препарата в пределах класса [76]. Использование моделей доза-эффект также может повысить точность оцениваемых эффектов лечения.

Целью данного исследования было использование подхода МВМА для точного количественного определения сходств и различий между 24 антигипергликемическими препаратами в отношении сахароснижающего эффекта, влияния на вес и на риск гипогликемических состояний.

Были собраны данные из 229 исследований, представляющих 710 отдельных групп терапии и 121 914 пациентов в целом.

Для ПСМ не удалось смоделировать четкую зависимость доза-эффект. Эффективность сахароснижающей терапии со временем снижалась у пациентов, получавших ПСМ, что согласуется с результатами, наблюдаемыми в исследованиях ADOPT34 и Del Prato [77].

Среди 6 оцениваемых классов препаратов более значительное увеличение массы тела наблюдалось при приеме ПСМ и тиазолидиндионов, обычно порядка 2–3 кг.

Относительное увеличение риска гипогликемии по сравнению с плацебо было в целом наиболее высоким для ПСМ, хотя при анализе внутри класса ПСМ для гликлазида оно оказалось заметно ниже, чем для глимепирида, глибенкламида (глибурида) и глипизиды (см. рис. 2) [76].

Поскольку гипогликемические препараты снижают уровень глюкозы, все они могут увеличить риск гипогликемии. В связи с механизмом действия у ПСМ предполагается самый высокий риск. Однако реальная величина этого риска, вероятно, будет зависеть от фармакологических свойств конкретного препарата ПСМ (фармакокинетики, фармакодинамики), физиологических, биологических и поведенческих особенностей пациента (например, приверженности к лечению, соблюдению режима физических нагрузок и диеты) и, что наиболее важно, вариативности этих факторов между пациентами и у каждого пациента отдельно в течение жизни [76]. Результаты этого исследования показали, что относительный риск развития гипогликемии для гликлазида схож с таковым для метформина, в отличие от других ПСМ. Таким образом, препараты одного и того же класса могут демонстрировать яркие и важные различия в отношении риска гипогликемии.

ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Как в развивающихся, так и в развитых странах стоимость является неотъемлемой частью оценки лекарственного средства и часто отражается в клинических руководствах или рекомендациях. Для такого широко распространенного состояния, как СД2, определение оптимальных экономически эффективных подходов к лечению имеет важное значение [7]. В целом препараты инсулина, иНГЛТ-2, иДПП-4 и аргПП-1 являются более дорогостоящими, чем метформин и ПСМ [7].

В 2017 г. независимая канадская группа обновила систематический обзор, сетевой метаанализ и анализ экономической эффективности препаратов второй линии для лечения СД2 [78, 79]. В обзоре были рассмотрены сравнительная эффективность и безопасность применения препаратов второй линии для взрослых с СД2 с недостаточным гликемическим контролем при монотерапии метформином. Рассматриваемые препараты включали ПСМ, иНГЛТ-2, иДПП-4 и аргПП-1. Анализ показал, что добавление ПСМ остается наиболее экономически эффективным для пациентов. Аналогичный отчет был опубликован группой экспертов ВОЗ, рекомендовавшей только метформин, ПСМ короткого действия и человеческий инсулин во всех странах с низким и средним уровнем дохода, если нет острой необходимости использовать более новые препараты [80].

За последние два десятилетия стоимость препаратов для лечения СД резко возросла, и в настоящее время пациенты и их семьи испытывают все большую финансовую нагрузку. В 2020 г. ADA представила информацию о стоимости одобренных в настоящее время препаратов для лечения СД2. Так, среднемесячная стоимость лечения в максимально допустимых дозах для ПСМ (4–15 долларов США) отмечена как более низкая, чем для новых препаратов, таких как иДПП-4 (168–433 доллара США), иНГЛТ-2 (271–475 долларов США) и аргПП-1 (672–886 долларов США) [81]. Следует обратить внимание на то, что приведенные цифры основаны на медиане NADAC (Национальной средней стоимости приобретения лекарств). NADAC учитывает скидки и другие ценовые корректировки и может более точно отражать фактическую цену, уплаченную пациентом в США.

Затраты на лекарства могут быть основным источником стресса для пациентов с СД2 и способствовать ухудшению

приверженности к лечению [81]. Поэтому стратегии сокращения затрат на лекарственные препараты в некоторых случаях могут значительно улучшить ситуацию.

Основные лекарственные средства определяют ВОЗ как «те, которые удовлетворяют приоритетные потребности населения в области здравоохранения», и поэтому в своем примерном Перечне основных лекарственных средств (Essential drug list) перечислены пять лекарственных средств для лечения СД: инсулин короткого действия, инсулин средней продолжительности действия, метформин, глюкагон и гликлазид [82].

ПСМ И РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Позиция ПСМ в российских клинических рекомендациях по лечению СД2 остается неизменной на протяжении последних лет. Основные ограничения в применении данного класса ПССП касаются печеночной недостаточности, кетоацидоза, беременности и лактации. Однако при персонализации выбора препарата внутри класса при сердечно-сосудистых заболеваниях атеросклеротического генеза, хронической сердечной недостаточности, хронической болезни почек не рекомендован только глибенкламид. ПСМ сочетаются практически со всеми остальными классами препаратов по лечению СД2, кроме глинидов и инсулина короткого действия [68].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Безусловно, новые препараты для лечения СД2 играют важную роль и могут быть подходящими в качестве

дополнительных методов лечения в определенных группах населения с более высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, с учетом доступности и стоимости. Тем не менее в регионах, где ресурсы ограничены, требуется прагматичный подход, ПСМ сохраняют свою значимость. В частности, гликлазид МВ (Диабетон МВ®) продемонстрировал эффективность в поддержании гликемического контроля, преимущества в отношении микрососудистых осложнений СД2, благоприятный профиль сердечно-сосудистой безопасности, более низкие риски гипогликемии. Что еще более важно, гликлазид МВ является доступным вариантом терапии для пациентов с ограниченным выбором. Заглядывая в будущее, когда затраты на новые препараты могут быть снижены, преимущества ПСМ по-прежнему будут поддерживаться надежной доказательной базой.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Поиск и анализ литературы проводился авторами без привлечения внешних источников финансирования, спонсорской или иной поддержки. При редактировании рукописи использована финансовая поддержка компании Servier, при этом компания не оказывала влияния на содержание рукописи.

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

Участие авторов: Кузина И.А. – написание, редактирование текста; Недосугова Л.В. – написание, редактирование текста; Петунина Н.А. – 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. Guidelines on second- and third-line medicines and type of insulin for the control of blood glucose levels in non-pregnant adults with diabetes mellitus. World Health Organization; 2018. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/272433>
- IDF Diabetes Atlas. 9th Edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2019. Available from: <https://diabetesatlas.org/en/>
- Wu Y, Ding Y, Tanaka Y, Zhang W. Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. *Int J Med Sci*. 2014;11(11):1185–200. doi: <https://doi.org/10.7150/ijms.10001>
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet*. 2016;387(10027):1513–1530. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00618-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00618-8)
- Shrivastava U, Misra A. Need for ethnic-specific guidelines for prevention, diagnosis, and management of type 2 diabetes in South Asians. *Diabetes Technol Ther*. 2015;17(6):435–439. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2014.0213>
- Shrivastava U, Misra A, Gupta R, Viswanathan V. Socioeconomic factors relating to diabetes and its management in India. *J Diabetes*. 2016;8(1):12–23. doi: <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12316>
- Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018;41(12):2669–2701. doi: <https://doi.org/10.2337/dci18-0033>
- 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>
- Libianto R, Ekinci EI. New agents for the treatment of type 2 diabetes. *Crit Care Clin*. 2019;35(2):315–328. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2018.11.007>
- Rawshani A, Rawshani A, Franzen S, et al. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2018;379(7):633–644. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800256>
- Mohan V, Khunti K, Chan SP, et al. Management of type 2 diabetes in developing countries: balancing optimal glycaemic control and outcomes with affordability and accessibility to treatment. *Diabetes Ther*. 2020;11(1):15–35. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-019-00733-9>
- Owolabi MO, Yaria JO, Daivadanam M, et al. Gaps in guidelines for the management of diabetes in low- and middle-income versus high-income countries – a systematic review. *Diabetes Care*. 2018;41(5):1097–1105. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-1795>
- The Lancet Diabetes & Endocrinology. Forging paths to improve diabetes care in low-income settings. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(8):565. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30230-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30230-9)
- Desai U, Kirson NY, Kim J, et al. Time to treatment intensification after monotherapy failure and its association with subsequent glycemic control among 93,515 patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(10):2096–2104. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-0662>
- Аметов А.С., Черникова Н.А., Кышненко О.А. Роль и место препаратов сульфонилмочевины в современном управлении сахарным диабетом типа 2 // *Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение*. — 2019. — Т. 8. — №1. — С. 40–48. [Ametov AS, Chernikova NA, Knyshenko OA. Sulfonylureas: the role and place of drugs in the management of type 2 diabetes mellitus. *Endocrinology: news, opinions, training*. 2019;8(1):40–48. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.24411/2304-9529-2019-11005>
- Sola D, Rossi L, Schianca GP, et al. Sulfonylureas and their use in clinical practice. *Archives of Medical Science*. 2015;11(4):840–848. doi: <https://doi.org/10.5114/aoms.2015.53304>
- Zhang CL, Katoh M, Shibasaki T, et al. The cAMP sensor Epac2 is a direct target of antidiabetic sulfonylurea drugs. *Science*. 2009;325(5940):607–610. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1172256>

18. Gloerich M, Bos JL. Epac: defining a new mechanism for cAMP action. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2010;50:355–375. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.010909.105714>
19. Shibasaki T, Takahashi H, Miki T, et al. Essential role of Epac2/Rap1 signaling in regulation of insulin granule dynamics by cAMP. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(49):19333–19338. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0707054104>
20. Dzhura I, Chepurny OG, Leech CA, et al. Phospholipase C-ε links Epac2 activation to the potentiation of glucose-stimulated insulin secretion from mouse islets of Langerhans. *Islets*. 2011;3(3):121–128. doi: <https://doi.org/10.4161/isl.3.3.15507>
21. Jarrard RE, Wang Y, Salyer AE, et al. Potentiation of sulfonylurea action by an EPAC-selective cAMP analog in INS-1 cells: comparison of tolbutamide and gliclazide and a potential role for EPAC activation of a 2-APB-sensitive Ca²⁺ influx. *Mol Pharmacol*. 2013;83(1):191–205. doi: <https://doi.org/10.1124/mol.112.081943>
22. Takahashi T, Shibasaki T, Takahashi H, et al. Antidiabetic sulfonylureas and cAMP cooperatively activate Epac2A. *Sci Signal*. 2013;6(298):ra94. doi: <https://doi.org/10.1126/scisignal.2004581>
23. Yabe D, Seino Y. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulfonylureas for type 2 diabetes: Friend or foe? *J Diabetes Investig*. 2014;5(5):475–477. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.12229>
24. Colagiuri S, Matthews D, Leiter LA, et al. The place of gliclazide MR in the evolving type 2 diabetes landscape: a comparison with other sulfonylureas and newer oral antihyperglycemic agents. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;143:1–14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.05.028>
25. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, et al. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;372(23):2197–2206. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414266>
26. Hirst JA, Farmer AJ, Dyar A, et al. Estimating the effect of sulfonylurea on HbA1c in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2013;56(5):973–984. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-013-2856-6>
27. Mamza J, Mehta R, Donnelly R, Idris I. Important differences in the durability of glycaemic response among second-line treatment options when added to metformin in type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Ann Med*. 2016;48(4):224–234. doi: <https://doi.org/10.3109/07853890.2016.115726>
28. Mohan V, Anjana RM, Ranjit U, et al. Clinical profile of elderly patients (over 90 years) with type 2 diabetes seen at a diabetes centre in South India. *Diabetes Technol Ther*. 2019;22(2):79–84. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2019.0219>
29. Nathan DM, Buse JB, Kahn SE, et al. Rationale and design of the glycemia reduction approaches in diabetes: a comparative effectiveness study (GRADE). *Diabetes Care*. 2013;36(8):2254–2261. doi: <https://doi.org/10.2337/dc13-0356>
30. Khunti K, Chatterjee S, Gerstein HC, et al. Do sulphonylureas still have a place in clinical practice? *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(10):821–832. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30025-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30025-1)
31. Simpson SH, Lee J, Choi S, et al. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(1):43–51. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70213-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70213-X)
32. Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, et al. Comparison of clinical outcomes and adverse events associated with glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA*. 2016;316(3):313–324. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.9400>
33. Qian D, Zhang T, Zheng P, et al. Comparison of oral antidiabetic drugs as add-on treatments in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin: a network meta-analysis. *Diabetes Ther*. 2018;9(5):1945–1958. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-018-0482-5>
34. Webb DR, Davies MJ, Jarvis J, et al. The right place for sulphonylureas today. Part of review the series: Implications of recent CVOTs in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;157:107836. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107836>
35. American Diabetes Association. Linagliptin and glimepiride have comparable cardiovascular safety effects in type 2 diabetes at high cardiovascular risk. San Francisco, California; 2019. Available from: <http://www.diabetes.org/newsroom/press-releases/2019/linagliptin-and-glimepiride.html>
36. Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci A, et al. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(11):887–897. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30317-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30317-0)
37. Perkovic V, Heerspink HL, Chalmers J, et al. Intensive glucose control improves kidney outcomes in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int*. 2013;83(3):517–523. doi: <https://doi.org/10.1038/ki.2012.401>
38. Navarro G, Xu W, Jacobson DA, et al. Extracellular actions of the androgen receptor enhance glucose-stimulated insulin secretion in the male. *Cell Metab*. 2016;23(5):837–851. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.03.015>
39. Blad CC, Tang C, Offermanns S. G protein-coupled receptors for energy metabolites as new therapeutic targets. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11(8):603–619. doi: <https://doi.org/10.1038/nrd3777>
40. Marselli L, Thorne J, Dahiya S, et al. Gene expression profiles of beta-cell enriched tissue obtained by laser capture microdissection from subjects with type 2 diabetes. *PLoS One*. 2010;5(7):e11499. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011499>
41. Jarrard RE, Wang Y, Salyer AE, et al. Potentiation of sulfonylurea action by an EPAC-selective cAMP analog in INS-1 cells: comparison of tolbutamide and gliclazide and a potential role for EPAC activation of a 2-APB-sensitive Ca²⁺ influx. *Mol Pharmacol*. 2013;83(1):191–205. doi: <https://doi.org/10.1124/mol.112.081943>
42. Satoh J, Takahashi K, Takizawa Y, et al. Secondary sulfonylurea failure: comparison of period until insulin treatment between diabetic patients treated with gliclazide and glibenclamide. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005;70(3):291–297. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2005.04.002>
43. Jørgensen CH, Gislason GH, Andersson C, et al. Effects of oral glucose-lowering drugs on long term outcomes in patients with diabetes mellitus following myocardial infarction not treated with emergent percutaneous coronary intervention – a retrospective nationwide cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2010;9:54. doi: <https://doi.org/10.1186/1475-2840-9-54>
44. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J*. 2011;32(15):1900–1908. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr077>
45. Li L, Renier G. The oral anti-diabetic agent, gliclazide, inhibits oxidized LDL-mediated LOX-1 expression, metalloproteinase-9 secretion and apoptosis in human aortic endothelial cells. *Atherosclerosis*. 2009;204(1):40–46. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.08.008>
46. Renier G, Mamputu JC, Serri O. Benefits of gliclazide in the atherosclerotic process: decrease in monocyte adhesion to endothelial cells. *Metabolism*. 2003;52(8 Suppl 1):13–18. doi: [https://doi.org/10.1016/S0026-0495\(03\)00212-9](https://doi.org/10.1016/S0026-0495(03)00212-9)
47. Müller G. The molecular mechanism of the insulin-mimetic/sensitizing activity of the antidiabetic sulfonylurea drug amaryl. *Mol Med*. 2000;6(11):907–933.
48. Rodríguez E, Pulido N, Romero R, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase activation is required for sulfonylurea stimulation of glucose transport in rat skeletal muscle. *Endocrinology*. 2004;145(2):679–185. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2003-0755>
49. Toker A, Cantley LC. Signaling through the lipid products of phospho-inositide-3-OH-kinase. *Nature*. 1997;387(6634):673–676. doi: <https://doi.org/10.1038/42648>
50. Pulido N, Romero R, Suárez A, et al. Sulfonylureas stimulate glucose uptake through GLUT4 transporter translocation in rat skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun*. 1996;228(2):499–504. doi: <https://doi.org/10.1006/bbrc.1996.1689>
51. Pulido N, Suárez A, Casanova B, et al. Gliclazide treatment of streptozotocin diabetic rats restores GLUT4 protein content and basal glucose uptake in skeletal muscle. *Metabolism*. 1997;46(12 Suppl 1):10–13. doi: [https://doi.org/10.1016/S0026-0495\(97\)90310-3](https://doi.org/10.1016/S0026-0495(97)90310-3)
52. Sekiya F, Bae YS, Rhee SG. Regulation of phospholipase C isozymes: activation of phospholipase C-γ in the absence of tyrosine-phosphorylation. *Chem Phys Lipids*. 1999;98(1-2):3–11. doi: [https://doi.org/10.1016/S0009-3084\(99\)00013-4](https://doi.org/10.1016/S0009-3084(99)00013-4)
53. Nakamura Y, Fukami K. Regulation and physiological functions of mammalian phospholipase C. *J Biochem*. 2017;161(4):315–321. doi: <https://doi.org/10.1093/jb/mvw094>

54. Qiu Y, Ping P, Tang XL, et al. Direct evidence that protein kinase C plays an essential role in the development of late preconditioning against myocardial stunning in conscious rabbits and that is the isoform involved. *J Clin Invest*. 1998;101(10):2182–2198. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI1258>
55. Liu GS, Cohen MV, Monchly-Rosen D, Downey JM. Protein kinase C-epsilon is responsible for the protection of preconditioning in rabbit cardiomyocyte. *J Mol Cell Cardiol*. 1999;31(10):1937–1948. doi: <https://doi.org/10.1006/jmcc.1999.1026>
56. Goffart S, von Kleist-Retzow JC, Wiesner RJ. Regulation of mitochondrial proliferation in the heart: power-plant failure contributes to cardiac failure in hypertrophy. *Cardiovasc Res*. 2004;64(2):198–207. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2004.06.030>
57. Ochocka AM, Pawelczyk T. Isozymes δ of phosphoinositide-specific phospholipase C and their role in signal transduction in the cell. *Acta Biochim Pol*. 2003;50(4):1097–1110.
58. Brookes PS, Yoon Y, Robotham JL, et al. Calcium, ATP, and ROS: a mitochondrial love-hate triangle. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2004;287(4):C817–833. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00139.2004>
59. Lien YC, Noel T, Liu H, et al. Phospholipase C-delta1 is a critical target for tumor necrosis factor receptor-mediated protection against adriamycin-induced cardiac injury. *Cancer Res*. 2006;66(8):4329–4338. doi: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-3424>
60. Tappia PS, Asemu G, Aroutiounova N, Dhalla NS. Defective signal transduction of sarcolemmal phospholipase C in diabetic cardiomyopathy. *Mol Cell Biochem*. 2004;261(1-2):193–199. doi: <https://doi.org/10.1023/b:mcmb.0000028756.31782.46>
61. Little PJ. GPCR responses in vascular smooth muscle can occur predominantly through dual transactivation of kinase receptors and not classical Gq protein signalling pathways. *Life Sci*. 2013;92(20-21):951–956. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2013.03.017>
62. Mikov M, Đanić M, Pavlović N, et al. Potential applications of gliclazide in treating type 1 diabetes mellitus: formulation with bile acids and probiotics. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2018;43(3):269–280. doi: <https://doi.org/10.1007/s13318-017-0441-y>
63. Pollack RM, Donath MY, LeRoith D, Leibowitz G. Anti-inflammatory agents in the treatment of diabetes and its vascular complications. *Diabetes Care*. 2016;39(2):S244–252. doi: <https://doi.org/10.2337/dcS15-3015>
64. Burgos-Morón E, Abad-Jiménez Z, Marañón AM, et al. Relationship between oxidative stress, ER stress, and inflammation in type 2 diabetes: the battle continues. *J Clin Med*. 2019;8(9):1385. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm8091385>
65. Недосугова Л.В. Роль препаратов сульфонилмочевины в развитии сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2013. — №2. — С. 26–35. [Nedosugova LV. Sulfonylureas and cardiovascular complications of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2013;(2):26–35. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-3753>
66. Choi SW, Ho CK. Antioxidant properties of drugs used in Type 2 diabetes management: could they contribute to, confound or conceal effects of antioxidant therapy? *Redox Rep*. 2018;23(1):1–24. doi: <https://doi.org/10.1080/13510002.2017.1324381>
67. Ghoshal K, Bhattacharyya M. Overview of platelet physiology: its hemostatic and nonhemostatic role in disease pathogenesis. *Scientific World J*. 2014;2014:781857. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/781857>
68. 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/DM22S1>
69. Kalra S, Khandelwal D. Modern sulfonylureas strike back – exploring the freedom of flexibility. *Eur Endocrinol*. 2018;14(2):20–22. doi: <https://doi.org/10.17925/EE.2018.14.2.20>
70. Schrijnders D, Kleefstra N, Landman GW. Within-class differences of the sulfonylureas should be accounted for. *Diabetologia*. 2015;58(6):1374–1375. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3556-1>
71. Raju A, Shetty S, Cai B, D'Souza AO. Hypoglycemia incidence rates and associated health care costs in patients with type 2 diabetes mellitus treated with second-line linagliptin or sulfonylurea after metformin monotherapy. *J Manag Care Spec Pharm*. 2016;22(5):483–492. doi: <https://doi.org/10.18553/jmcp.2016.22.5.483>
72. Goto A, Arah OA, Goto M, et al. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. *BMJ*. 2013;347:f4533. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.f4533>
73. Kalra S, Aamir AH, Raza A, et al. Place of sulfonylureas in the management of type 2 diabetes mellitus in South Asia: a consensus statement. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015;19(5):577–596. doi: <https://doi.org/10.4103/2230-8210.163171>
74. Douros A, Yin H, Yu OHY, et al. Pharmacologic differences of sulfonylureas and the risk of adverse cardiovascular and hypoglycemic events. *Diabetes Care*. 2017;40(11):1506–1513. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-0595>
75. Ohkuma T, Zoungas S, Jun M, et al. Intensive glucose-lowering and the risk of vascular events and premature death in patients with decreased kidney function: the ADVANCE trial. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(3):452–457. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13878>
76. Maloney A, Rosenstock J, Fonseca V. A model-based meta-analysis of 24 antihyperglycemic drugs for type 2 diabetes: comparison of treatment effects at therapeutic doses. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;105(5):1213–1223. doi: <https://doi.org/10.1002/cpt.1307>
77. Del Prato S, Nauck M, Durán-García S, et al. Long-term glycemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(6):581–590. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12459>
78. CADTH Therapeutic Review. New drugs for type 2 diabetes: second-line therapy – science report. *Therapeutic Review*. 2017;4(1b):401. Available from: https://cadth.ca/sites/default/files/pdf/TR0012_T2D_Science_Report.pdf
79. Genere N, Montori VM. Review: Newer second-line drugs for diabetes are not more cost-effective than sulfonylureas. *Ann Intern Med*. 2018;168(2):JC8. doi: <https://doi.org/10.7326/ACPJC-2018-168-2-008>
80. Roglic G, Norris SL. Medicines for treatment intensification in type 2 diabetes and type of insulin in type 1 and type 2 diabetes in low-resource settings: synopsis of the World Health Organization guidelines on second- and third-line medicines and type of insulin for the control of blood glucose levels in nonpregnant adults with diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2018;169(6):394–397. doi: <https://doi.org/10.7326/M18-1149>
81. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(1):S98–S110. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-S009>
82. World Health Organization. WHO model list of essential medicines. 20th list. 2017. 67 p. Available from: https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/20th_EML2017.pdf

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Кузина Ирина Александровна [Irina A. Kuzina, MD]; адрес: Россия, 119435 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4. [address: 2-4 Bolshaya Pirogovskaya, 119435 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7923-4894>; eLibrary SPIN: 9008-5886; e-mail: mia986@mail.ru

Петунина Нина Александровна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Nina A. Petunina, Prof., MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9390-1200>; eLibrary SPIN: 9784-3616; e-mail: napetunina@mail.ru

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Петунина Н.А., Кузина И.А., Недосугова Л.В. Современные данные об эффективности гликлазида и молекулярные механизмы действия препарата // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №4. — С. 357–367. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12487>

TO CITE THIS ARTICLE:

Petunina NA, Kuzina IA, Nedosugova LV. Current data on the effectiveness of gliclazide and molecular mechanisms of action of the drug. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(4):357–367. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12487>

ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ РОЛЬ ГАЛАНИНА В ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

© И.В. Доброхотов*, О.М. Веселова, Р.О. Любимов

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва

Растущая распространенность сахарного диабета требует оптимизации имеющихся и поиска новых подходов к лечению данного заболевания. Помимо инсулинорезистентности, вызванной дефектами в молекулярных механизмах реализации действия инсулина, необходимо изучать особенности работы других регуляторов, играющих заметную роль в процессе усвоения клетками глюкозы. Галанин, нейропептид из 29 (30 у человека) аминокислот, участвует в большом количестве различных жизненно важных функций, в том числе регуляции энергетического обмена в клетке. Галанин действует посредством взаимодействия с тремя рецепторами, связанными с G-белком, GAL1, GAL2 и GAL3, и передачи сигналов через несколько путей трансдукции, включая ингибирование циклического аденозинмонофосфата (цАМФ)/PKA (GAL1, GAL3) и стимуляцию фосфолипазы C (GAL2). Агонисты и антагонисты подтипов рецепторов галанина GalR1-3 могут использоваться в качестве предполагаемых терапевтических мишеней для лечения различных заболеваний человека. Накапливается все больше данных, доказывающих важную роль пептидного регулятора галанина в этиологии нарушения поглощения глюкозы инсулинозависимыми тканями. В обзоре рассматриваются такие эффекты галанина, как ингибирование синтеза инсулина, активация экспрессии и транслокации к плазматической клеточной мембране переносчика глюкозы GLUT4, увеличение уровня PPAR- γ и уменьшение гиперконтрактивности двенадцатиперстной кишки. Приведенные данные подтверждают важность исследований, направленных на поиск эффективного антидиабетического препарата среди синтезированных аналогов галанина.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: галанин; диабет; GLUT4; PPAR- γ ; гиперконтрактивность двенадцатиперстной кишки; синтез инсулина

POTENTIAL ROLE OF GALANINE IN THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS

© Igor V. Dobrokhотов*, Oksana M. Veselova, Roman O. Lyubimov

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

The growing incidence of diabetes mellitus requires the optimizing of existing approaches and searching for new ones to treat this disease. It is necessary to study the features of other regulators that play a significant role in the process of glucose uptake by cells, along with the insulin resistance caused by defects in the molecular mechanisms of insulin action. Galanine, a neuropeptide of 29 (30 in humans) amino acids, is involved in a large number of different vital functions, including regulating energy metabolism in the cell. Galanine interacts with three G protein-coupled receptors, GAL1, GAL2, and GAL3, and transmitting signals through several transduction pathways, including cAMP/PKA inhibition (GAL1, GAL3) and phospholipase C (GAL2) stimulation. Agonists and antagonists of galanine receptor subtype GalR1-3 can be used as intended therapeutic targets to treat various human diseases. We accumulated more data that prove the importance of the galanine peptide regulator in the etiology of impaired glucose uptake by insulin-dependent tissues. The review considers such effects of galanine, as inhibition of insulin synthesis, activation of expression and translocation to the plasma cell membrane of the glucose transporter GLUT4, increase of PPAR- γ level, and decrease in duodenal hyper-contraction. These data confirm the importance of research to find an effective antidiabetic drug among the synthesized analogs of galanine.

KEYWORDS: galanine; diabetes; GLUT4; PPAR- γ ; duodenal hyper-contraction; insulin synthesis

Угрожающий рост распространенности сахарного диабета 2 типа (СД2) стал серьезной проблемой для здравоохранения. Ожидается, что к 2030 г. количество диагностированных случаев СД2 в мире увеличится с 366 млн в 2011 г. до 552 млн заболевших [1]. Поэтому требуется более широкий охват как в поиске причин развития диабета, так и в выборе стратегий лечения. Хорошо известно, что развитию СД2 предшествуют увеличение уровня глюкозы в крови и гиперинсулинемия, при этом резистентность к инсулину является основой общепринятого понимания этиологии заболевания [2]. Тем не менее, помимо инсулинорезистентности, возможно

участие других механизмов и факторов риска развития СД2, которые все еще трудно идентифицировать. Одним из претендентов на роль важного регулятора метаболизма глюкозы и вспомогательного средства в терапии СД2 является пептидный регулятор галанин.

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О ГАЛАНИНЕ И ЕГО РЕЦЕПТОРАХ

Ген галанина человека расположен в хромосоме 11q13, включает шесть экзонов, которые кодируют матричную рибонуклеиновую кислоту (мРНК) белка предшественника из 124 аминокислотных остатков [3].

Посттрансляционная модификация приводит к формированию полного пептида из 30 аминокислотных остатков у человека (29 остатков у других видов животных). N-концевая часть галанина высококонсервативна, поскольку первые 14 аминокислот пептида гомологичны почти на 90% у животных различных видов и человека. Сохранение N-концевой последовательности свидетельствует о важности этой части пептида для связывания с рецепторами и биологической активности. Поэтому большинство попыток разработать препараты, селективные к рецептору галанина, используют фрагмент галанина (1–13) в качестве основной последовательности [4].

Нейропептид галанин был открыт в 80-х годах прошлого века, в Каролинском Институте (Стокгольм) группой под руководством Виктора Мутта [5]. В качестве нейротрансмиттера галанин участвует в передаче нервного импульса как в центральном (ЦНС), так и периферическом (ПНС) отделах нервной системы. В ЦНС галанин-содержащие нейроны обнаруживаются прежде всего в гипофизе, гипоталамусе и стволе мозга [6, 7]. В ПНС, например, мРНК галанина можно обнаружить в ГАМК-нейронах спинного мозга [8] или в холинергических мотонейронах [9]. Нейропептиды способны действовать и как гормоны, высвобождаясь в центральный кровоток из гипофиза, куда поступают по нейросекреторным путям, идущим от гипоталамуса.

В обзоре Lang R. [4] представлены активаторы галанина, которые можно разделить на три группы. К наиболее сильным индукторам экспрессии относятся протеинкиназа C (PKC), протеинкиназа A и колхицин. Ко второй группе относят гормоны: эстроген, вазоактивный кишечный пептид, прогестерон, дексаметазон и фактор роста нервов. В третью группу собраны условия, на фоне которых наблюдается изменение экспрессии галанина, это хронический стресс, аксотомия, ишемическое повреждение головного мозга, физические упражнения, электросудорожная стимуляция. Столь большое количество факторов, изменяющих экспрессию галанина, обуславливает связь этого нейропептида с реализацией функций разнообразных регуляторных систем. В нашем обзоре мы фокусируем внимание на связи галанина с различными механизмами регуляции обмена глюкозы в организме.

Семейство рецепторов к галанину включает GalR1, GalR2 и GalR3 [10]. К настоящему времени считается, что рецепторы GalR1 и GalR3 связаны с ингибиторными белками Gi/o, а рецептор GalR2, помимо Gi/o, связан с белками G12/13 и Gq/11 [4]. Установлено, что различные типы галаниновых рецепторов могут формировать гетеродимеры как между собой GalR1–GalR2 [11], так и с другими рецепторами. Например, обнаружено взаимодействие галаниновых рецепторов с $\alpha 2$ -адренорецепторами или рецепторами к ангиотензину II, что имеет важное функциональное значение в центральной регуляции сердечно-сосудистой системы на уровне ядра одиночного пути [12].

ПОДАВЛЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ ИНСУЛИНА

Галанин-содержащие нервные волокна обнаружены в поджелудочной железе различных видов животных, в том числе у крыс, мышей [13, 14] и человека [15].

Изменение уровня глюкозы в крови путем подавления высвобождения инсулина было одним из первых выявленных эффектов галанина. Центральное или местное введение галанина или его аналогов снижает секрецию инсулина и ведет к гипергликемии у многих видов животных [16, 17]. Однако у людей получены противоречивые результаты, поскольку галанин либо подавляет уровень инсулина [18], либо не оказывает на него влияния [19, 20]. Предполагается, что угнетающие эффекты галанина на секрецию инсулина обусловлены активацией ингибирующих белков Gi/o, связанных со всеми тремя разновидностями галаниновых рецепторов. Запускаемые этими белками сигнальные пути ингибируют продукцию циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и активируют регулируемые G-белком K^+ -каналы внутреннего выпрямления [21]. В островках поджелудочной железы обнаружена экспрессия пяти белков из семейства Gi/Go, а именно Gi1, Gi2, Gi3, Go1 и Go2, но только у мышей с дефицитом Go2 было обнаружено увеличение высвобождения инсулина из β -клеток поджелудочной железы [22]. В опытах на мышах показано, что Go2 опосредует ингибирование галанином секреции инсулина путем регуляции как АТФ-зависимых K^+ -каналов, так и Ca^{2+} -каналов L-типа [23].

ВЛИЯНИЕ НА ПОГЛОЩЕНИЕ ГЛЮКОЗЫ

Галанин влияет на поглощение глюкозы инсулинзависимыми тканями через транспортер глюкозы 4 (GLUT4). Глюкозный транспортер GLUT4 осуществляет перенос глюкозы через клеточную мембрану под контролем инсулина в мышечной и жировой ткани [24]. GLUT4 играет важную роль в патофизиологии СД2. Нарушение его экспрессии или транслокации к клеточной плазматической мембране у пациентов с диабетом является одной из причин развития инсулинорезистентности [25, 26].

При интрацеребровентрикулярном введении M35, антагониста рецептора галанина, наблюдается снижение уровня экспрессии GLUT4 в кардиомиоцитах крыс с СД2 [27]. В противоположность этому, при интрацеребровентрикулярном введении агониста рецептора GalR1 M617 наблюдается снижение уровня глюкозы в крови натощак и увеличение экспрессии мРНК GLUT4 в кардиомиоцитах крыс с СД2 [28]. Фармакологическая активация рецепторов GalR2 при внутрибрюшинном введении агониста M1145 увеличивала экспрессию GLUT4 и его транслокацию в плазматическую мембрану в скелетных мышцах мышей с ожирением [29]. Помимо указанного влияния на GLUT4, в приведенных работах выявлено, что введение неспецифического антагониста M35 снижало уровень глюкозы в миоцитах и адипоцитах у здоровых и диабетических крыс. Введение агониста рецептора GalR1 M617 повышало чувствительность к инсулину у здоровых крыс и крыс с СД2. Острая инъекция галанина в паравентрикулярное ядро крыс уменьшала уровни циркулирующей глюкозы [30]. Уменьшение или увеличение концентрации глюкозы в скелетных мышцах и адипоцитах крыс с СД2 наблюдалось и при внутрицеребровентрикулярной инъекции специфических агониста и антагониста к GalR2 (M1145 и M871 соответственно). В работе было отмечено, что введение M1145 заметно увеличивало экспрессию GLUT4 в указанных тканях [31].

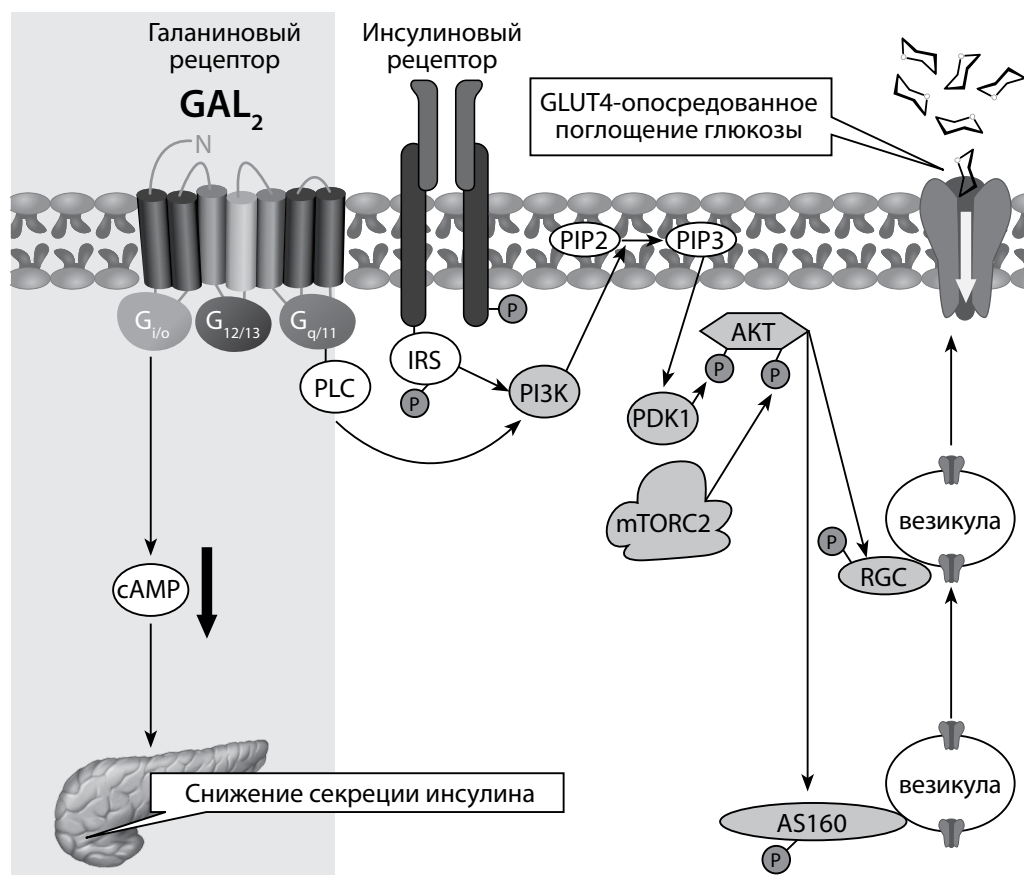


Рис. 1. Общие для галанина и инсулина механизмы запуска сигнального пути, опосредованного активацией фосфатидилинозитол-3-киназы, регулирующей транслокацию транспортера глюкозы 4 к клеточной мембране. Рецептор галанина второго типа (GAL2) преимущественно связан с Gq/11-типом G белка, участвующим в активации фосфолипазы C (PLC). Это приводит к изменению активности фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) и фосфорилированию мембранного фосфатидилинозитол-3,4-дифосфата (PIP₂) до фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфата (PIP₃) и запуску AKT (протеинкиназа B) сигнального пути, опосредованного активацией фосфоинозитид-зависимой киназой (PDK1). AKT затем стимулирует малые GTPases, AS160 и комплекс RAL-GAP (RGC), которые участвуют в транслокации везикул с транспортером глюкозы (GLUT4), направленной к плазматической мембране.

Чувствительность к инсулину у мышей с СД2 повышалась при длительном пероральном введении галанина. Предполагается, что пероральное введение галанина улучшает гомеостаз глюкозы через энтеральную нервную систему (ЭНС) и может рассматриваться как терапевтический подход для лечения СД2 [32].

Эти наблюдения могут быть объяснены схожестью сигнальных путей двух пептидных регуляторов – галанина и инсулина (рис. 1). При связывании инсулина с рецептором активируются IRS-белки, взаимодействующие с регуляторной субъединицей фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), что приводит к фосфорилированию мембранных фосфатидилинозитолфосфатов по 3-му положению до фосфатидилинозитол-3,4-дифосфата (PIP₂) и до фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфата (PIP₃), регулирующих активность протеинкиназы B (PKB/Akt) и протеинкиназы C (PKC) [33–35]. PKB, также как и PKC, играют важную роль в активации транспортера глюкозы 4 (GLUT4) посредством активации белка, активирующего RabGTPase (AS160), который является одним из субстратов PKB [36]. Известно, что активация белков Gq/11, связанных с рецептором GalR2, приводит к запуску PI3K сигнального пути через ферментативное действие фосфолипазы C (PLC) на фосфатидилинозитол (4,5)-бисфосфат (PIP₂) [37]. В работе Fang и соавт. обнаружено, что интрацеребровентрикулярное введение M617, помимо увеличения экспрессии мРНК GLUT4, увеличивает уровни фосфорилированной

Akt и фосфорилированного AS160 в скелетных мышцах. Исследователи пришли к выводу, что центральное введение M617 снижает резистентность к инсулину скелетных мышц путем усиления транслокации GLUT4 из внутриклеточных пулов в плазматическую мембрану посредством активации сигнального пути Akt / AS160 / GLUT4 [38].

В работе Vu и соавт. исследовались изменения метаболизма глюкозы в миоцитах крыс с СД2 при раздельном или совместном введении инсулина и галанина. Оказалось, что для группы с совместным введением галанина и инсулина регистрируются наибольшие значения поглощения миоцитами меченой глюкозы, повышение плотности GLUT4 и концентрации pAS160, по сравнению с другими двумя группами, где инсулин и галанин вводили раздельно друг от друга [39].

АКТИВАЦИЯ PPAR-G

Рецепторы, активируемые пероксисомным пролифератором (PPAR-a, PPAR-b/d и PPAR-g), являются членами суперсемейства ядерных рецепторов, выступают в качестве лиганд-индуцируемых факторов транскрипции и играют решающую роль в метаболизме глюкозы и липидов [40]. PPAR-g участвует в контроле гомеостаза глюкозы, липидном обмене и служит важной терапевтической мишенью для СД2 [39]. Активация PPAR-g приводит к увеличению чувствительности к инсулину [42].

В исследовании Kim и соавт. проводился поиск отклика различных сигнальных молекул на изменение уровня экспрессии рецепторов к галанину в жировой ткани. В качестве модели с увеличенной экспрессией рецепторов галанина использовались мыши линии C57BL/6J, которые 12 недель находились на диете с высоким содержанием жира. Было показано, что у мышей, находящихся на высокожировой диете, на фоне увеличения экспрессии как галанина, так и всех трех типов галалиновых рецепторов в эпидидимальной жировой ткани наблюдается на 40% увеличение уровня PPAR- γ по сравнению с контролем [43].

ГАЛАНИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

Данные ряда исследований показывают, что у людей на фоне СД2 и гипергликемии наблюдается повышение концентрации галанина в крови [44–46]. С одной стороны, указанные данные входят в противоречие с ранее описанными антидиабетическими свойствами галанина, с другой, напоминают ситуацию с инсулином, который может снижать уровень глюкозы в крови, но у людей и животных с СД2 часто присутствуют как гиперинсулинемия, так и гипергликемия. Для объяснения этого парадокса была предложена идея о развитии галалинорезистентности, в основе которой могут быть процессы, сходные с механизмами развития инсулинорезистентности [47].

РЕГУЛЯЦИЯ КОНТРАКТИВНОСТИ КИШЕЧНИКА

Последнее время получила развитие концепция, согласно которой модификация механической активности клеток гладких мышц кишечника, находящихся под влиянием нейронов энтеральной нервной системы (ЭНС), может оказывать существенное влияние на гликемию. Было продемонстрировано, что повышение сокращения гладких мышц (гиперконтрактивность) двенадцатиперстной кишки: 1) связана с увеличением абсорбции глюкозы и 2) генерирует афферентный сигнал, стимулирующий ЦНС активировать механизмы снижения поступления глюкозы в мышцу [48, 49]. Разрабатываются новые терапевтические стратегии для лечения СД2, учитывающие взаимосвязь функций кишечника и головного мозга [48, 50]. Предпо-

лагается, что на ЭНС могут воздействовать биоактивные факторы, позволяющие контролировать утилизацию глюкозы в скелетных мышцах с помощью гипоталамической регуляции [51]. В исследовании, проведенном группой Abot и соавт., было обнаружено, что действие галанина на ЭНС нормализует взаимодействие по оси кишечник–мозг у мышей с диабетом путем уменьшения гиперконтрактивности двенадцатиперстной кишки [32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Галанин играет важную роль в регуляции поглощения глюкозы, действуя через различные механизмы. С одной стороны, снижение секреции инсулина под действием галанина ведет к гипергликемии, а общность сигнальных путей галанина и инсулина обуславливает сходные причины развития резистентности к обоим пептидам. С другой стороны, под действием галанина наблюдается увеличение поглощения глюкозы через увеличение экспрессии и транслокации GLUT 4. Кроме того, галанин увеличивает уровень PPAR- γ , активация которого связана с повышением чувствительности к инсулину. И наконец, галанин уменьшает гиперконтрактивность двенадцатиперстной кишки, что способствует нормализации поглощения глюкозы. Разнонаправленность эффектов галанина и возможность синтеза специфических для одного из трех типов галалиновых рецепторов антагонистов или агонистов открывает большой потенциал для поиска новых подходов в терапии СД2.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Поисково-аналитическая работа и подготовка статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

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

Участие автора. Доброхотов И.В. – концепция и дизайн обзора, редактирование, финальное утверждение рукописи; Веселова О.М. – сбор материалов по физиологическим аспектам действия галанина; Любимов Р.О. – обеспечивал анализ и сопоставление сигнальных путей галанина и инсулина. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;94(3):311–321. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2011.10.029>
- Taylor R. Insulin resistance and type 2 diabetes. *Diabetes.* 2012;61(4):778–779. doi: <https://doi.org/10.2337/db12-0073>
- Evans H, Baumgartner M, Shine J, Herzog H. Genomic organization and localization of the gene encoding human preprogalanin. *Genomics.* 1993;18(3):473–477. doi: [https://doi.org/10.1016/s0888-7543\(11\)80002-9](https://doi.org/10.1016/s0888-7543(11)80002-9)
- Lang R, Gundlach AL, Holmes FE, et al. Physiology, signaling, and pharmacology of galanin peptides and receptors: three decades of emerging diversity. *Pharmacol Rev.* 2015;67(1):118–175. doi: <https://doi.org/10.1124/pr.112.006536>
- Mutt V. Discovery of Galanin. In: Hökfelt T, Bartfai T, Jacobowitz D, Ottoson D. Galanin: A new multifunctional peptide in the neuro-endocrine system. Palgrave, London; 1991. P. 3–40. <https://doi.org/10.1007/978-1-349-12664-4>
- Jacobowitz DM, Kresse A, Skofitsch G. Galanin in the brain: chemoarchitectonics and brain cartography-a historical review. *Peptides.* 2004;25(3):433–464. doi: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2004.02.015>
- Dataset: GeneAtlas U133A, gcrma. Available from: <http://biogps.org/#goto=genereport&id=51083>
- Carlton SM, Coggeshall RE. Stereological analysis of galanin and CGRP synapses in the dorsal horn of neuropathic primates. *Brain Res.* 1996;711(1-2):16–25. doi: [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(95\)01303-2](https://doi.org/10.1016/0006-8993(95)01303-2)
- Zhang X, Dagerlind A, Bao L, et al. Increased expression of galanin in the rat superior cervical ganglion after pre- and postganglionic nerve lesions. *Exp Neurol.* 1994;127(1):9–22. doi: <https://doi.org/10.1006/exnr.1994.1075>
- Webbing KE, Runesson J, Bartfai T, Langel U. Galanin receptors and ligands. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2012;3:146. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2012.00146>
- Fuxe K, Borroto-Escuela DO, Romero-Fernandez W, et al. On the existence and function of galanin receptor heteromers in the central nervous system. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2012;3:127. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2012.00127>

12. Díaz-Cabiale Z, Parrado C, Fuxe K, et al. Receptor–receptor interactions in central cardiovascular regulation. Focus on neuropeptide/alpha(2)-adrenoreceptor interactions in the nucleus tractus solitarius. *J Neural Transm*. 2007;114(1):115–125. doi: <https://doi.org/10.1007/s00702-006-0559-6>
13. Lindskog S, Ahren B, Dunning BE, Sundler F. Galanin-immunoreactive nerves in the mouse and rat pancreas. *Cell Tissue Res*. 1991;264(2):363–368. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00313975>
14. Adeghate E, Ponery AS. Large reduction in the number of galanin-immunoreactive cells in pancreatic islets of diabetic rats. *J Neuroendocrinol*. 2001;13(8):706–710. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2826.2001.00682.x>
15. Shimosegawa T, Moriizumi S, Koizumi M, et al. Immunohistochemical demonstration of galaninlike immunoreactive nerves in the human pancreas. *Gastroenterology*. 1992;102(1):263–271. doi: [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(92\)91809-i](https://doi.org/10.1016/0016-5085(92)91809-i)
16. Flynn SP, White HS. Regulation of glucose and insulin release following acute and repeated treatment with the synthetic galanin analog NAX-5055. *Neuropeptides*. 2015;50:35–42. doi: <https://doi.org/10.1016/j.npep.2015.01.001>
17. Manabe T, Okada Y, Sawai H, et al. Effect of galanin on plasma glucose, insulin and pancreatic glucagon in dogs. *J Int Med Res*. 2003;31(2):126–132. doi: <https://doi.org/10.1177/147323000303100209>
18. Bauer FE, Zintel A, Kenny MJ, et al. Inhibitory effect of galanin on postprandial gastrointestinal motility and gut hormone release in humans. *Gastroenterology*. 1989;97(2):260–264. doi: [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(89\)90059-0](https://doi.org/10.1016/0016-5085(89)90059-0)
19. Gilbey SG, Stephenson J, O'Halloran DJ, et al. High-dose porcine galanin infusion and effect on intravenous glucose tolerance in humans. *Diabetes*. 1989;38(9):1114–1116. doi: <https://doi.org/10.2337/diab.38.9.1114>
20. Ahren B. Effects of galanin and calcitonin gene-related peptide on insulin and glucagon secretion in man. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1990;123:591–597.
21. Smith KE, Walker MW, Artymyshyn R, et al. Cloned human and rat galanin GALR3 receptors. Pharmacology and activation of G-protein inwardly rectifying K⁺ channels. *J Biol Chem*. 1998;273(36):23321–23326. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.273.36.23321>
22. Wang Y, Park S, Bajpayee NS, et al. Augmented glucose-induced insulin release in mice lacking G(o2), but not G(o1) or G(i) proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(4):1693–1698. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1018903108>
23. Tang G, Wang Y, Park S, et al. Go2 G protein mediates galanin inhibitory effects on insulin release from pancreatic β cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(7):2636–2641. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1200100109>
24. Jaldin-Fincati JR, Pavarotti M, Frendo-Cumbo S, et al. Update on GLUT4 vesicle traffic: a cornerstone of insulin action. *Trends Endocrinol Metab*. 2017;28(8):597–611. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2017.05.002>
25. Alam F, Islam MA, Khalil MI, Gan SH. Metabolic control of type 2 diabetes by targeting the glut4 glucose transporter: intervention approaches. *Curr Pharm Des*. 2016;22(20):3034–3049. doi: <https://doi.org/10.2174/1381612822666160307145801>
26. Leto D, Saltiel AR. Regulation of glucose transport by insulin: traffic control of GLUT4. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2012;13(6):383–396. doi: <https://doi.org/10.1038/nrm3351>
27. Fang P, Shi M, Guo L, et al. Effect of endogenous galanin on glucose transporter 4 expression in cardiac muscle of type 2 diabetic rats. *Peptides*. 2014;62:159–163. doi: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2014.10.001>
28. Fang P, Shi M, Zhu Y, et al. Central injection of GalR1 agonist M617 facilitates GLUT4 expression in cardiac muscle of type 2 diabetic rats. *Exp Gerontol*. 2015;65:85–89.
29. Fang P, Zhang L, Yu M, et al. Activated galanin receptor 2 attenuates insulin resistance in skeletal muscle of obese mice. *Peptides*. 2018;99:92–98. doi: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2017.11.018>
30. Yun R, Dourmashkin JT, Hill J, et al. PVN galanin increases fat storage and promotes obesity by causing muscle to utilize carbohydrate more than fat. *Peptides*. 2005;26(11):2265–2273. doi: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2005.04.005>
31. Fang P, He B, Yu M, et al. Central galanin receptor 2 mediates galanin action to promote systemic glucose metabolism of type 2 diabetic rats. *Biochem Pharmacol*. 2018;156:241–247. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.08.036>
32. Abot A, Lucas A, Bautzova T, et al. Galanin enhances systemic glucose metabolism through enteric Nitric Oxide Synthase-expressed neurons. *Mol Metab*. 2018;10:100–108. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2018.01.020>
33. Khan AH, Pessin JE. Insulin regulation of glucose uptake: a complex interplay of intracellular signalling pathways. *Diabetologia*. 2002;45(11):1475–1483. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-002-0974-7>
34. Denley A, Carroll JM, Brierley GV, et al. Differential activation of insulin receptor substrates 1 and 2 by insulin-like growth factor-activated insulin receptors. *Jr Mol Cell Biol*. 2007;27(10):3569–3577. doi: <https://doi.org/10.1128/MCB.01447-06>
35. Tonks KT, Ng Y, Miller S, et al. Impaired Akt phosphorylation in insulin-resistant human muscle is accompanied by selective and heterogeneous downstream defects. *Diabetologia*. 2013;56(4):875–885. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2811-y>
36. Thong FS, Bilan PJ, Klip A. The Rab GTPase-activating protein AS160 integrates Akt, protein kinase C, and AMP-activated protein kinase signals regulating GLUT4 traffic. *Diabetes*. 2007;56(2):414–423. doi: <https://doi.org/10.2337/db06-0900>
37. Rashid AJ, O'Dowd BF, Verma V, George SR. Neuronal Gq/11-coupled dopamine receptors: an uncharted role for dopamine. *Trends Pharmacol Sci*. 2007;28(11):551–555. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2007.10.001>
38. Fang P, Yu M, He B, et al. Central injection of GALR1 agonist M617 attenuates diabetic rat skeletal muscle insulin resistance through the Akt/AS160/GLUT4 pathway. *Mech Ageing Dev*. 2017;162:122–128. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mad.2016.03.013>
39. Bu L, Yao Q, Liu Z, et al. Combined galanin with insulin improves insulin sensitivity of diabetic rat muscles. *J Endocrinol*. 2014;221(1):157–165. doi: <https://doi.org/10.1530/JOE-13-0444>
40. Mirza AZ, Althagafi II, Shamshad H. Role of PPAR receptor in different diseases and their ligands: Physiological importance and clinical implications. *Eur J Med Chem*. 2019;15:166:502–513. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.01.067>
41. Kersten S, Desvergne B, Wahli W. Roles of PPARs in health and disease. *Nature*. 2000;25:405(6785):421–424. doi: <https://doi.org/10.1038/35013000>
42. Hsueh WA, Law R. The central role of fat and effect of peroxisome proliferator-activated receptor- γ on progression of insulin resistance and cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2003;92(4A):3J–9J. doi: [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(03\)00610-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(03)00610-6)
43. Kim A, Park T. Diet-induced obesity regulates the galanin-mediated signaling cascade in the adipose tissue of mice. *Mol Nutr Food Res*. 2010;54(9):1361–1370. doi: <https://doi.org/10.1002/mnfr.200900317>
44. Celi F, Bini V, Papi F, et al. Circulating acylated and total ghrelin and galanin in children with insulin-treated type 1 diabetes: relationship to insulin therapy, metabolic control and pubertal development. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(2):139–145. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2005.02313.x>
45. Alotibi MN, Alnoury AM, Alhozali AM. Serum nesfatin-1 and galanin concentrations in the adult with metabolic syndrome. Relationships to insulin resistance and obesity. *Saudi Med J*. 2019;40(1):19–25. doi: <https://doi.org/10.15537/smj.2019.1.22825>
46. Acar S, Paketçi A, Küme T, et al. Positive correlation of galanin with insulin resistance and triglyceride levels in obese children. *Türk J Med Sci*. 2018;48(3):560–568. doi: <https://doi.org/10.3906/sag-1710-68>
47. Fang P, Shi M, Zhu Y, et al. Type 2 diabetes mellitus as a disorder of galanin resistance. *Exp Gerontol*. 2016;73:72–77. doi: <https://doi.org/10.1016/j.exger.2015.11.007>
48. Weber C. Neurogastroenterology: improving glucose tolerance via the gut-brain axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(1):4. doi: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.204>
49. Fournel A, Drougard A, Duparc T, et al. Apelin targets gut contraction to control glucose metabolism via the brain. *Gut*. 2017;66(2):258–269. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310230>
50. Fournel A, Marlin A, Abot A, et al. Glucosensing in the gastrointestinal tract: impact on glucose metabolism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2016;310(9):G645–G658. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00015.2016>
51. Chandrasekharan B, Srinivasan S. Diabetes and the enteric nervous system. *Neurogastroenterol Motil*. 2007;19(12):951–960. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2007.01023.x>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Доброхотов Игорь Владимирович**, к.м.н., н.с. [**Igor V. Dobrokhoto**v, MD, PhD, research associate];
адрес: Россия, 121552 Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а [address: 15a, Tretya Cherepkovskaya st., 121552 Moscow,
Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8831-4781>; eLibrary SPIN: 3465-7904; e-mail: hum.d@narod.ru

Веселова Оксана Михайловна, к.б.н., с.н.с. [Oksana M. Veselova, PhD in Biology, senior research associate];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9132-8866>; eLibrary SPIN: 6366-4603; e-mail: hum.d@narod.ru

Любимов Роман Олегович, лаборант-исследователь [Roman O. Lyubimov, research assistant];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5894-566X>; eLibrary SPIN: 6542-2600; e-mail: lubimov@onet.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Доброхотов И.В., Веселова О.М., Любимов Р.О. Потенциальная роль галанина в терапии сахарного диабета 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №4. — С. 368–373. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10195>

TO CITE THIS ARTICLE:

Dobrokhoto

IV, Veselova OM, Lyubimov RO. Potential role of galanine in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(4):368–373. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10195>

ПОКАЗАНИЯ К РАЗЛИЧНЫМ ВАРИАНТАМ ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ДЕФОРМАЦИЙ СТОПЫ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРООСТЕОАРТРОПАТИИ

© П.С. Бардюгов^{1,2,3*}, М.В. Паршиков¹, Г.Р. Галстян², Н.В. Ярыгин¹

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

²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

³Видновская районная клиническая больница, Видное

Диабетическая нейроостеоартропатия (ДНОАП) – одно из самых тяжелых осложнений сахарного диабета, требующее сотрудничества ряда специалистов, в том числе травматологов-ортопедов. Однако отсутствует единый подход в выборе тактики ортопедического лечения данной группы пациентов. С 2015 по 2018 гг. включительно наблюдались 35 пациентов с ДНОАП, которые получали консервативное или оперативное ортопедическое лечение. 11 пациентов получали консервативное ортопедическое лечение, хирургическое лечение получили 24 пациента. Всего выполнено 26 оперативных вмешательств. Выполнялось два типа хирургических вмешательств: 1) резекция выступающего фрагмента той или иной кости предплюсны – 12 операций; 2) реконструктивная операция, направленная на коррекцию грубой деформации среднего и/или заднего отдела стопы, – 14 операций. Наряду с общеклиническим обследованием всем пациентам проводилось ортопедическое обследование, определение степени нарушения кровоснабжения. Дифференцированный подход к выбору метода ортопедического лечения представленной группы пациентов позволил восстановить опороспособность конечности, обеспечить стабильность в голеностопном суставе и суставах среднего отдела стопы, создать условия для заживления и предотвращения рецидива язвы. Полученный опыт позволил предложить показания для того или иного метода ортопедического лечения деформаций стоп при ДНОАП в зависимости от стадии патологического процесса, его локализации, степени выраженности деформации и клинического течения данной патологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром диабетической стопы; стопа Шарко; нейроостеоартропатия; деформации стоп; ортопедическое лечение

INDICATIONS FOR VARIOUS OPTIONS OF FOOT DEFORMITIES ORTHOPEDIC CORRECTION IN DIABETIC NEUROOSTEOARTHROPATHY

© Petr S. Bardyugov^{1,2,3*}, Mihail V. Parshikov¹, Gagik R. Galstyan², Nikolay V. Yarygin¹

¹Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

³Vidnoe regional clinical hospital, Vidnoe, Russia

Diabetic osteoarthropathy is one of the most difficult complication of diabetes mellitus, requiring the cooperation of a many of specialitys, including traumatologists – orthopedists. However, there is no single approach to the choice of orthopedic treatment tactics for this group of patients. From 2015 to 2018 inclusive, there were 35 patients with diabetic osteoarthropathy that received conservative or surgical orthopedic treatment. 11 patients received conservative orthopedic treatment; 24 patients received surgical treatment. A total of 26 surgical interventions were performed. Two types of surgical interventions were performed: 1) resection of the protruding fragment of one or another bone of the tarsus – 12 operations 2) reconstructive surgery aimed at correcting gross deformation of the middle and / or hindfoot – 14 operations. Along with general clinical examination, all patients underwent orthopedic examination, determining the degree of blood supply disturbance. A differentiated approach to choosing the method of orthopedic treatment of the presented group of patients allowed to restore limb supportability, ensure stability in the ankle joint and joints of the middle foot, create conditions for healing and prevention of relapse of the ulcer. The experience gained allowed us to offer indications for a particular method of orthopedic treatment of foot deformities in diabetic osteoarthropathy, depending on the stage of the pathological process, its location, the severity of the deformation, and the clinical course of this pathology.

KEYWORDS: diabetic foot; diabetic polyneuropathy; osteoarthropathy; foot deformities; orthopedics; orthopedic surgery

В 2016 г. распространенность синдрома диабетической стопы (СДС) в РФ составила при сахарном диабете (СД1) 4,7% (473,6/10 тыс. взрослого населения), при сахарном диабете 2 типа (СД2) – 1,9% (194,8/10 тыс. взрослого населения). При этом доля диабетической нейроостеоартропатии (ДНОАП, стопа Шарко) из них составляет 7,4% у больных с СД2, 17,9% – с СД1. По данным некоторых зарубежных источников, распространенность ДНОАП среди пациентов, страдающих СД, составляет от 0,1 до 7,5% [1].

ДНОАП – «деструкция кости и сустава неинфекционного характера, вызванная диабетической нейропатией» [International Working Group on the Diabetic Foot, 1999]. При ДНОАП происходят патологические переломы костей стопы и/или голеностопного сустава, что нередко приводит к формированию грубых деформаций, нарушающих опороспособность и способствующих образованию нейропатических язв в зонах повышенного механического воздействия на «высоте деформации». А качество жизни пациента сопоставимо с таковым после перенесенной высокой ампутации нижней конечности. Причем прогноз выживания пациентов с СДС после ампутаций значительно хуже, чем даже у онкологических больных [2].

В комплексе применяемого лечения консервативный подход часто бывает затянут, при этом хирургическое лечение обычно сводится только к лечению гнойно-некротических осложнений.

В литературе отсутствуют публикации, исследующие характерные особенности деформаций при ДНОАП, их связь с выбором того или иного объема и метода лечебного пособия, направленного на их коррекцию и улучшение ортопедического статуса.

По данным клинического исследования, проведенного в рамках диссертационной работы «Ортопедическое лечение деформаций стоп при нейропатической и нейроишемической форме синдрома диабетической стопы» и одобрено межвузовским комитетом по этике (номер протокола 05-18 от 24.05.2018) представлена серия клинических случаев.

В период с 2015 по 2018 гг. под наблюдением авторов находились 35 пациентов с ДНОАП, которые получали консервативное или оперативное ортопедическое лечение. Возраст пациентов – от 24 до 64 лет. Из них женщин – 19, мужчин – 16, СД1 – у 6 пациентов, СД2 – у 29 пациентов. Длительность заболевания у пациентов была от 1 до 18 лет. 11 пациентов с СД2 принимали пероральные сахароснижающие препараты, остальные – препараты инсулина. У 3 пациентов диагностирован СД1 длительностью от 11 до 17 лет. Средний уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) не превышал 9%. Уровень глюкозы крови колебался от 3,3 ммоль/л до 17 ммоль/л, при среднем уровне от 5,5 до 10,0 ммоль/л. Отклонений в общем развитии опорно-двигательного аппарата не выявлено.

Основными жалобами являлись длительное время незаживающие / рецидивирующие язвы при деформациях среднего отдела стопы, нарушение опороспособности с наличием рецидивирующих язв при деформациях заднего ее отдела, трудности при ходьбе и подборе обуви. При этом слабовыраженный болевой синдром на высоте деформаций отмечали для себя всего 4 больных. У 2 пациентов был двусторонний характер ДНОАП.

Наличие язвенных дефектов у больных отмечалось от 3 месяцев до 11 лет. Средняя продолжительность 6,5 месяца. Их размер колебался от 0,5×0,5 см до 6×5 см. Дном язв являлась нормотрофичная грануляционная ткань, края гиперкератозные, подрытые, без выраженных признаков инфекционного воспаления. В 27 наблюдениях цвет кожных покровов дистального сегмента конечности был физиологичной окраски и в 8 – со слабыми явлениями перифокальной гиперемии.

Наряду с общеклиническим обследованием всем пациентам проводились рентгенография стоп, голеностопного сустава в двух проекциях лежа и стоя, оценка состояния мягких тканей, посев из язвы (при ее наличии) и определение чувствительности микрофлоры к антибиотикам.

Нарушение локального кровообращения дистальных отделов нижних конечностей для определения возможности и объема предполагаемой операции изучали при помощи разработанного алгоритма дополнительного предоперационного обследования. Он включал:

1. визуальную и тактильную оценку кожных покровов стопы и голени;
2. определение характерных черт деформаций, патологической подвижности/ригидности;
3. изучение транскутанного напряжения кислорода ($tcrO_2$) в тканях стопы (измерялось в положении пациента лежа). При $tcrO_2$ 40 мм рт. ст. и выше в зоне предполагаемого оперативного вмешательства рассчитывали на первичное заживление послеоперационной раны и консолидацию кости. Уровень $tcrO_2$ менее 25 мм рт. ст. являлся показателем критической ишемии в зоне исследования. Диапазон $tcrO_2$ от 40 до 20 мм рт. ст. свидетельствовал о компенсированном, но пограничном уровне ишемии, требовавшей визуализирующих методов исследования [3, 4, 5];
4. оценка разницы температуры кожных покровов с контралатеральной конечностью. Стандартным критерием острой, подострой стадии ДНОАП является разница в 2 °C и более. Однако нам это представляется не всегда объективным и точным критерием, так как локальная гипертермия является неспецифическим симптомом воспалительного процесса. В ряде случаев «посттравматические» изменения в суставах стопы и голеностопном суставе при хронической ДНОАП могут соответствовать тяжелому посттравматическому артрозу (изучаемому в «классической» ортопедии) и неминуемо сопровождаться умеренным хроническим асептическим воспалением;
5. дуплексное сканирование сосудов нижних конечностей.

Консервативное лечение

Одиннадцать пациентов получали консервативное ортопедическое лечение. Из них 7 женщин, 5 мужчин. Возраст колебался от 28 до 57 лет, СД1 – у 2 пациентов, СД2 – у 9 пациентов.

Пациенты данной группы до лечения использовали средства дополнительной опоры (костыли/трость/ходунки) без ортопедической обуви, предназначенной для пациентов с СД. Жалобами являлись нарушение опороспособности за счет патологической подвижности в заднем отделе стопы, голеностопном суставе, сложность подбора обуви. Болевой синдром был невыраженным или отсут-

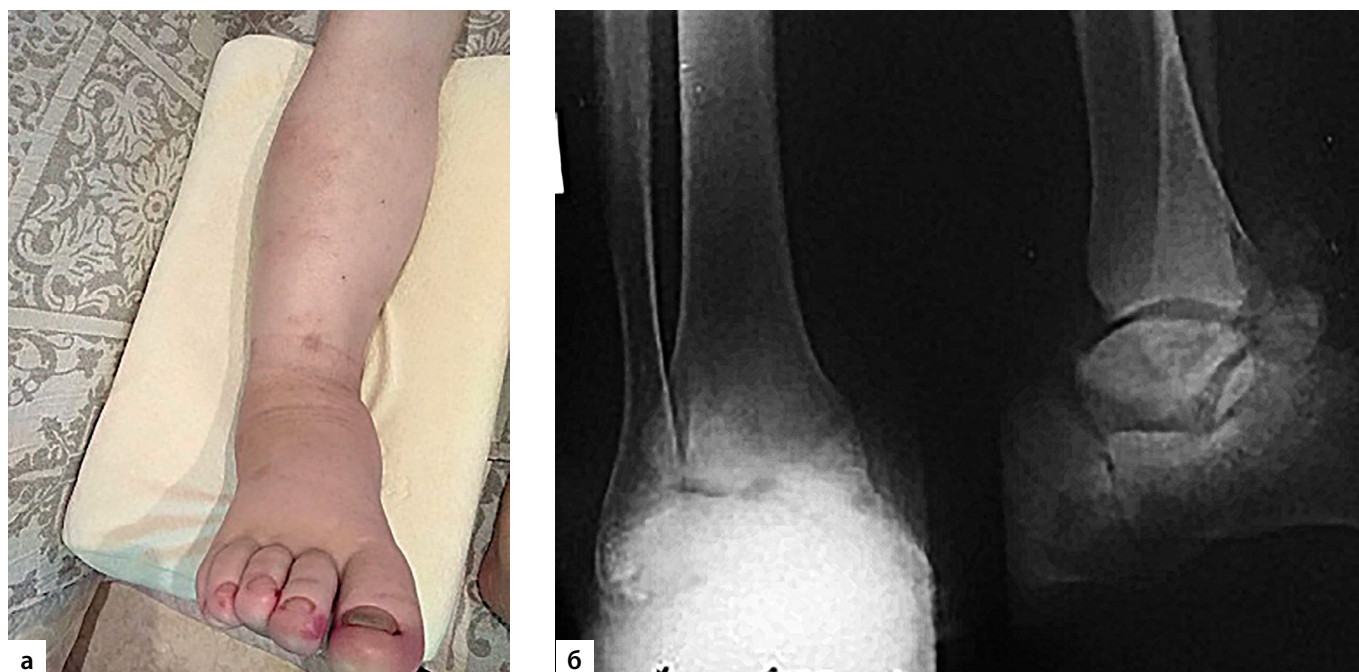


Рис. 1. Пациент В., 38 лет. Диагноз: диабетическая нейроостеоартропатия, асептический некроз таранной кости правой стопы: а – вид дистального сегмента конечности до начала лечения; б – рентгенограмма голеностопного сустава и заднего отдела стопы в прямой и боковой проекциях.

ствовал вовсе из-за дистальной полинейропатии. У трех пациентов, которым проводилось консервативное лечение, отмечались нейропатические язвенные дефекты в области вершины наружной лодыжки и/или основания V плюсневой кости. При осмотре определялись отек дистального отдела конечности, умеренная гипертермия.

Ортопедический статус: патологическая подвижность в заднем отделе стопы (подтаранном и/или голеностопном суставе), слабовыраженная и безболезненная. Ее объем составлял от 15 до 45 градусов пяточно-тибального угла от нейтрального положения во фронтальной плоскости. Признаки ригидности икроножной мышцы (отсутствие активного тыльного сгибания в голеностопном суставе, пассивного до 15 градусов) отмечались у всех пациентов.

При транскутанной оксиметрии уровень кислорода составлял более 45 мм рт. ст. в положении лежа. По данным УЗИ сосудов нижних конечностей данных за тромбоз, критически значимый стеноз артерий не было.

Двум пациентам с ДНОАП, у которых не было рентгенологических нарушений, выполнялась МРТ стопы и голеностопного сустава.

Поражение заднего отдела стопы (голеностопный сустав, подтаранный сустав) по классификации Sanders соответствовало типам IV и V [6], «подострой» стадии (1-я стадия по классификации Eichenholtz) с рентгенологическими проявлениями в виде фрагментации и асептического некроза костей [7] (рис. 1).

Критерием для выбора консервативного подхода в лечении являлась патологическая подвижность в заднем отделе стопы и/или голеностопном суставе с возможностью устранения грубой деформации за счет ручной репозиции без значительного механического усилия с учетом возможности постепенно возрастающей нагрузки на пораженную конечность в ортопедическом изделии (индивидуальная разгрузочная повязка, тугор, ортез).

Задачей консервативного лечения являлось создание условий для формирования консолидации переломов костей, костного или фиброзного анкилоза суставов заднего отдела стопы и/или голеностопного сустава в положении возможной умеренной коррекции, сохранение или коррекция опороспособности конечности, создание условий для заживления язвы (при ее наличии), профилактика рецидива язвообразования.

После проведения закрытой ручной репозиции без применения значительного механического воздействия проводилось наложение иммобилизирующей повязки (гипсовая глубокая задняя лонгета от уровня плюсневых суставов до проксимального края брызка икроножной мышцы или индивидуальная разгрузочная повязка (ИРП) «Total Contact Cast» (TCC) из полимерного материала) [8, 9, 10] (рис. 2).



Рис. 2. Индивидуальная разгрузочная иммобилизирующая повязка Total Contact Cast.

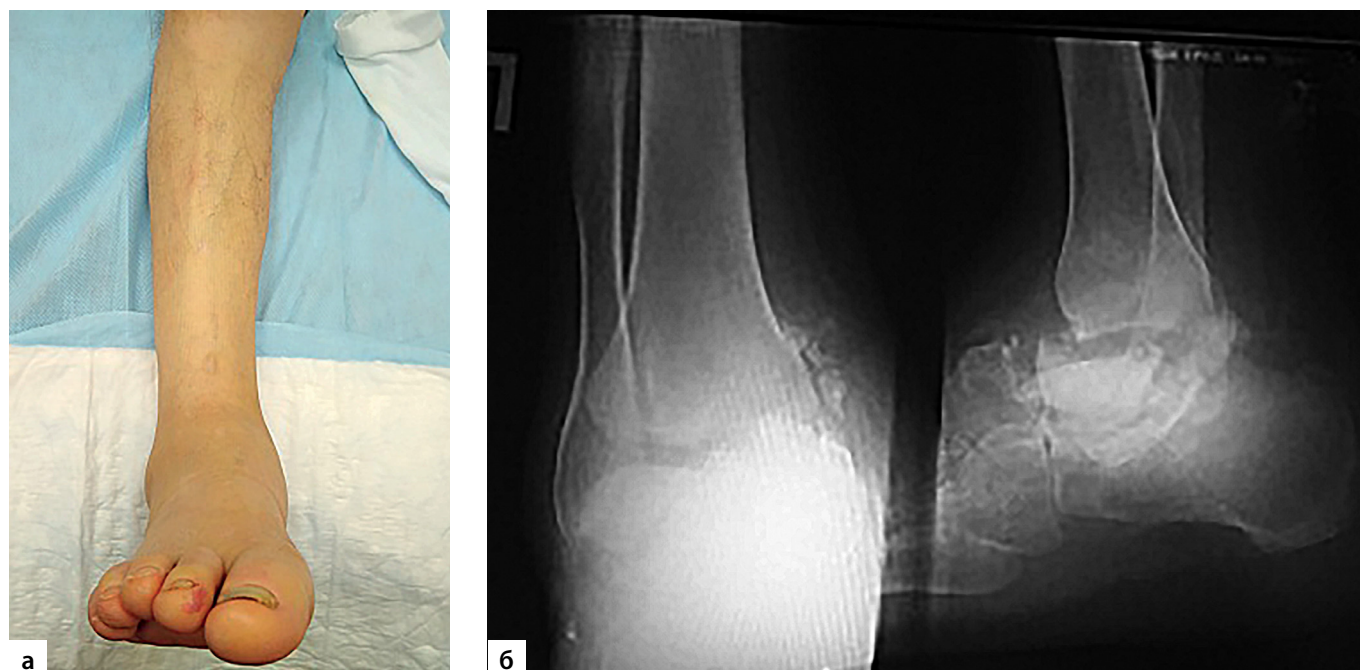


Рис. 3. Пациент В., 38 лет. Диагноз: диабетическая нейроостеоартропатия, асептический некроз таранной кости правой стопы: а – вид дистального сегмента конечности через 4 месяца после начала лечения; б – рентгенограмма голеностопного сустава и стопы в прямой и боковой проекции 4 месяца после начала лечения.

ИРП ТСС имеет ряд преимуществ по сравнению с гипсовой: она легче по весу, менее подвержена воздействию жидкости и механических повреждений, обрабатывается антисептиками, края повязки не жесткие, что уменьшает вероятность повреждения кожи.

Особое внимание уделялось недопущению пальцевых вдавлений в иммобилизирующем материале и наблюдению за состоянием кожных покровов и трофики тканей конечности.

После репозиции *запрещалась нагрузка* на пораженную конечность *от 2 до 3 месяцев*, в зависимости от динамики заболевания. Критерием положительной динамики считали: снижение амплитуды патологической подвижности, уменьшение гипертермии дистального отдела конечности, уменьшение отека, а также уменьшение отека костного мозга по данным МРТ.

Иммобилизирующая повязка менялась на новую по мере уменьшения отека и износа (в среднем 1 раз в месяц). По окончании разгрузочного периода (в течение которого исключалась нагрузка на ногу), *после исчезновения патологической подвижности*, выраженного отека накладывалась ИРП ТСС из полимерного материала и разрешалась постепенно возрастающая нагрузка, доходящая до полной через 2–3 месяца. В течение последнего (3-го) месяца полностью нагружали конечность в ИРП. В течение «нагрузочного» периода повязка при необходимости заменялась на новую: в зависимости от износа и степени уменьшения отека (рис. 3). Минимальный срок лечения, таким образом, продолжался минимум 6 месяцев: при сохранении выраженного отека мягких тканей, локальной гипертермии иммобилизация ТСС продолжалась до 12 месяцев.

Критерием эффективности лечения, положительной динамики в первую очередь являлось отсутствие патологической подвижности в заднем отделе стопы / голеностопном суставе, *то есть функциональная проба*. По мере стихания проявлений патологической подвиж-

ности уменьшалось проявление таких клинических критериев, как отек мягких тканей, гипертермия, а также отек губчатой костной ткани по данным МРТ. Однако последние критерии не учитывались как первостепенные. Так, персистирующий отек губчатой костной ткани, локальный отек мягких тканей и локальная гипертермия могут быть проявлением многих заболеваний или травм опорно-двигательного аппарата (артрозоартрит, посттравматический деформирующий артроз и др.), не требующих ношения ТСС. И рассчитывать на полное отсутствие данных симптомов можно только при наличии полной костной консолидации (сращения) костей.

Эффективность лечения, степень положительной динамики и тактика дальнейшего лечения оценивались в следующие сроки: 1, 3, 6, 12 месяцев после начала лечения.

После снятия ИРП пациенту рекомендовалось использовать *специализированную ортопедическую обувь и стельку, предназначенные для пациентов с СД*.

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение получили 24 пациента. Из них 13 женщин, 11 мужчин. Возраст колебался от 26 до 57 лет. Длительность СД от момента постановки диагноза до появления картины ДНОАП – от 1 месяца до 16 лет. СД1 – у 3 пациентов (все женского пола), у остальных – СД2. Выполнено 26 операций.

Основными жалобами являлись: нарушение опороспособности, трудности подбора обуви, наличие длительно незаживающей язвы. Опороспособность конечности у данной группы больных частично компенсировалась за счет формирования ригидной (более функциональной, опороспособной) деформации.

Показания к хирургическому лечению: грубая ригидная деформация стопы и/или голеностопного сустава, которая не корригировалась приемами закрытой репозиции, длительно незаживающие нейропатические

язвы и нарушение опороспособности дистального отдела конечности [6]. Согласно классификации локализации патологического процесса Sanders, типы II, III, IV, V в «хроническую» стадию (2/3-я стадия по классификации Eichenholtz), с рентгенологическими проявлениями в виде некроза костей стопы, срастающихся или сросшихся между собой костных фрагментов в патологическом положении [7].

При осмотре отек мягких тканей отсутствовал или был выражен слабо. Цвет кожных покровов стопы и голени был обычной окраски, кроме пяти больных, у которых выявлялась гиперпигментация вследствие венозной недостаточности. Нейропатические язвы выявлены в 16 случаях (на подошвенной поверхности в проекции выступающего фрагмента костей предплюсны – 13; в проекции вершины наружной лодыжки и наружной поверхности стопы в проекции основания 5 плюсневой кости – 3). В одном наблюдении на фоне язвенных дефектов диагностирован остеомиелит обеих лодыжек с клиническими и лабораторно подтвержденными данными на фоне перелома лодыжек, подвывиха стопы, перфорации кожи.

Ортопедический статус. У всех пациентов отмечалась ригидность икроножной мышцы с отсутствием как активного, так и пассивного тыльного сгибания в голеностопном суставе. Варусная или вальгусная установка заднего отдела стопы составляла от 30 до 45 градусов пяточно-тибиального угла. Деформация среднего отдела стопы по типу «стопы-качалки» с пролапсом костей предплюсны составляла угол *инфлексии* (образованный тремя точками: место прикрепления плантарной фасции к пяточной кости, головка наименее смещенной к тылу плюсневой кости и подошвенная поверхность наиболее выступающей кости в среднем отделе стопы) более 180 градусов. Патологическая подвижность отсутствовала либо была незначительной: деформация у данной группы пациентов закрытой ручной репозиции не поддавалась, что является отличительной чертой пациентов с хронической стадией ДНОАП, нуждавшихся в хирургическом лечении. При деформации среднего отдела стопы опорная и двигательная функции были ограничены в меньшей степени по сравнению с деформацией заднего отдела.

Уровень tcpO_2 на тыле стопы составлял от 42 мм до 75 мм рт. ст. в положении лежа. Полученные результаты свидетельствовали об удовлетворительном кровоснабжении тканей и позволяли предполагать потенциальные возможности заживления послеоперационных ран и язв.

После обработки физиологическим раствором из язвенных дефектов брался посев на наличие патогенной микрофлоры. В большинстве случаев были высеяны грамположительные микроорганизмы. Антибиотикопрофилактика назначалась на 10 дней начиная со дня операции при наличии язвы и на 7 дней – при ее отсутствии.

Цели оперативного лечения состояли в следующем:

- коррекция деформации суставов среднего и/или заднего отделов стопы;
- создание условий для заживления и профилактики рецидива язвенных дефектов.

Выполнялось два типа хирургических вмешательств:

1) резекция выступающего фрагмента той или иной кости предплюсны – 12 операций. С целью оптимизации условий для заживления нейропатической язвы в проекции

выступающего костного фрагмента на высоте деформации или профилактики ее образования при отсутствии, но высокой вероятности формирования; 2) реконструктивная операция, направленная на коррекцию грубой деформации среднего и/или заднего отдела стопы – 14 операций. Цель: та же, что в первой группе, плюс восстановление опороспособности заднего отдела стопы или голеностопного сустава за счет выполнения артродеза суставов стопы/голеностопного сустава с последующим формированием фиброзного/костного анкилоза.

Распределение реконструктивных операций было следующим: 7 операций – реконструкция среднего отдела стопы (Sanders II, III); 5 операций – реконструкция заднего отдела стопы (голеностопный сустав – Sanders IV, подтаранный сустав – Sanders V); 2 операции – при поражении среднего и заднего отдела стопы (Sanders II, III, IV).

Противопоказаниями для хирургического лечения были: ишемия тканей стопы (ишемическая форма СДС), выраженный инфекционный процесс дистального отдела конечности, генерализованный инфекционный процесс, наличие тромбоза нижних конечностей, выраженная почечная недостаточность, декомпенсация СД, деменция.

Операции

Все операции, включающие резекцию выступающего фрагмента той или иной кости предплюсны, выполнялись при деформации среднего отдела стопы (Sanders II, III) при условии индекса массы тела (ИМТ) менее 30 и не более чем на 1/3 ее объема (для сохранения стабильности взаимодействующих между собой костей среднего отдела стопы).

Реконструктивная операция на среднем отделе включала в себя резекционный артродез суставов Лисфранка и Шопара с восстановлением продольного свода стопы и формированием фиброзного или костного анкилоза. В трех случаях фиксацию осуществляли чрескостным остеосинтезом винтами (в одном случае пластиной и винтами), в четырех – аппаратом внешней фиксации (АВФ) Илизарова (рис. 4, 5, 6).

Выполнение реконструктивной операции на заднем отделе стопы подразумевало артродезирование голеностопного или подтаранного сустава с целью формирования костного или фиброзного анкилоза. В случае разрушения таранной кости выполнялся пяточно-большеберцовый артродез после ее удаления. У одного больного фиксацию осуществляли аппаратом Илизарова, у четырех – винтами (рис. 7, 8).

У двух пациентов при поражении среднего и заднего отделов стопы выполнялся резекционный артродез на этом уровне с удалением пораженной таранной кости и применением внутренней фиксации.

При наличии язвенного дефекта менее 3 см в диаметре он иссекался на этапе формирования хирургического доступа с ушиванием полученной операционной раны наглухо.

Тактику послеоперационной терапии вырабатывали совместно с эндокринологом. У большинства больных в течение первых 24–48 ч после вмешательства отмечалось повышение концентрации глюкозы крови от 9 до 17 ммоль/л, обусловленное тяжестью операционной травмы. Коррекция сахароснижающей терапии

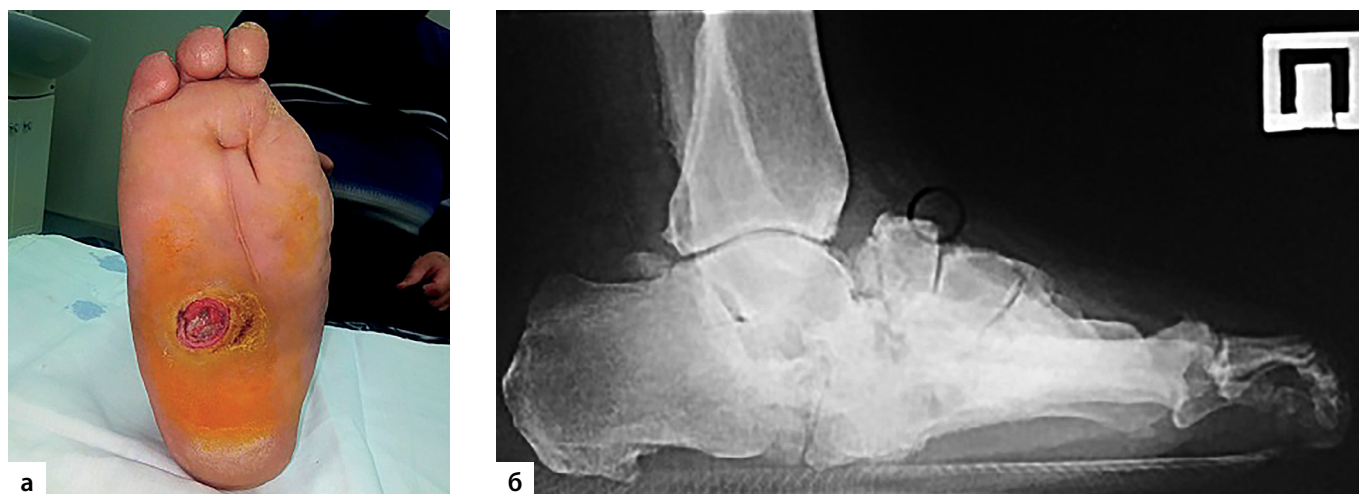


Рис. 4. Пациент С., 56 лет. Диагноз: диабетическая нейроостеоартропатия с патологическими переломами, вывихами, деформацией среднего отдела правой стопы до операции: а – вид стопы; б – рентгенограмма голеностопного сустава и стопы в боковой проекции.

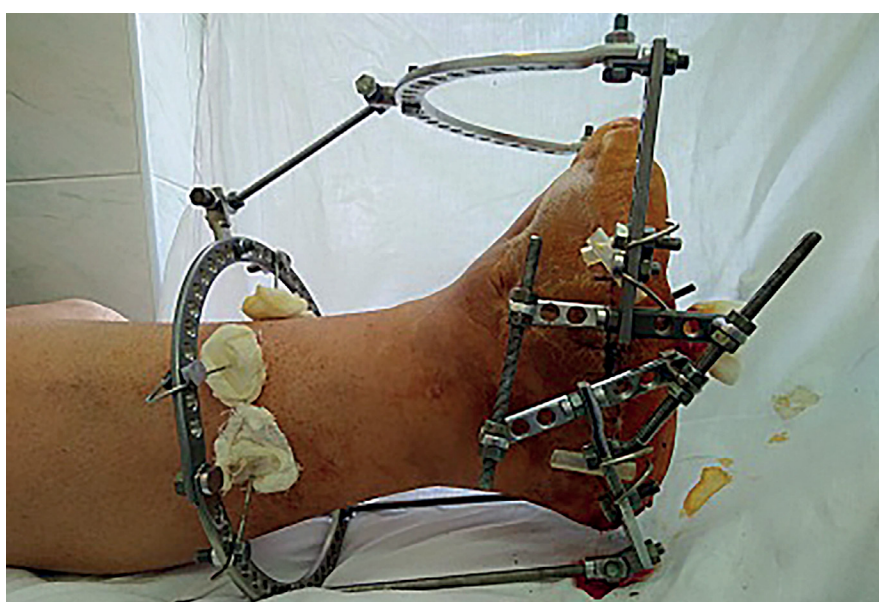


Рис. 5. Пациент С., 56 лет. Вид конечности через 10 дней после операции.

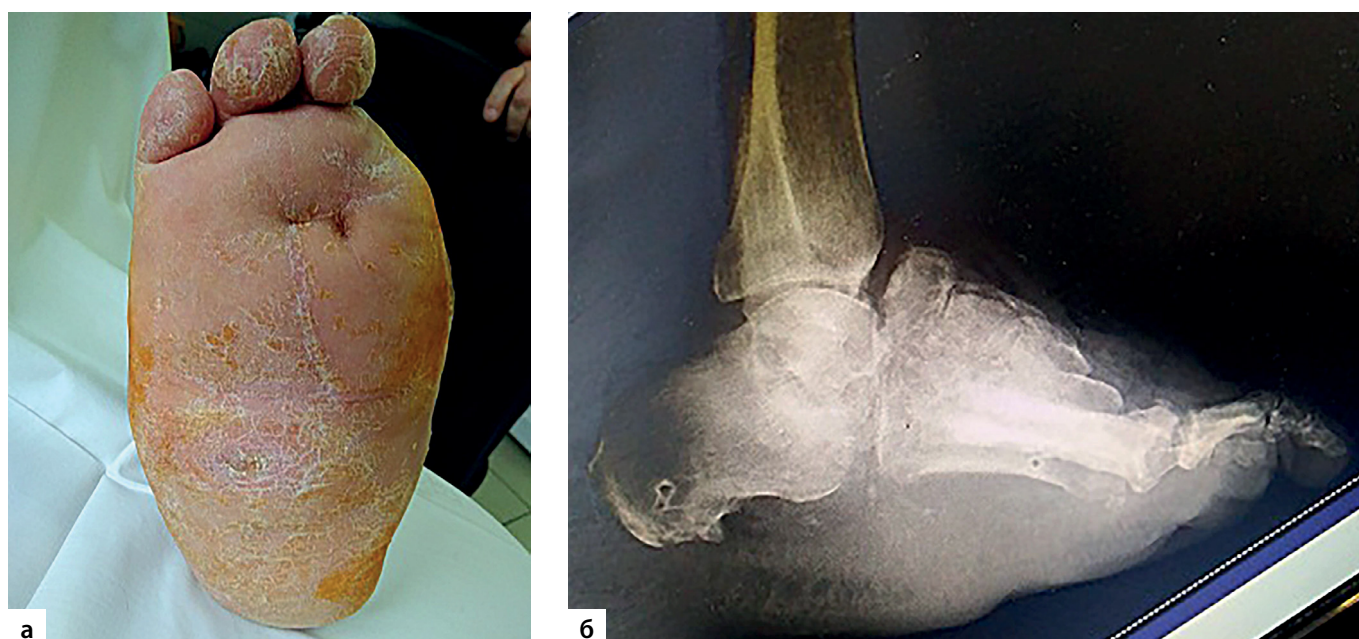


Рис. 6: Пациент С., 56 лет. а – вид стопы через 5 месяцев после операции; б – рентгенограмма голеностопного сустава и стопы в боковой проекции через 5 месяцев после операции.



Рис. 7. Пациентка Я., 56 лет. Диагноз: диабетическая нейроостеоартропатия с частичным асептическим некрозом, подвывихом таранной кости правой стопы: а – вид дистального сегмента конечности пациентки и рентгенограмма до операции; б – рентгенограмма голеностопного сустава и заднего отдела стопы в прямой и боковой проекции до операции.

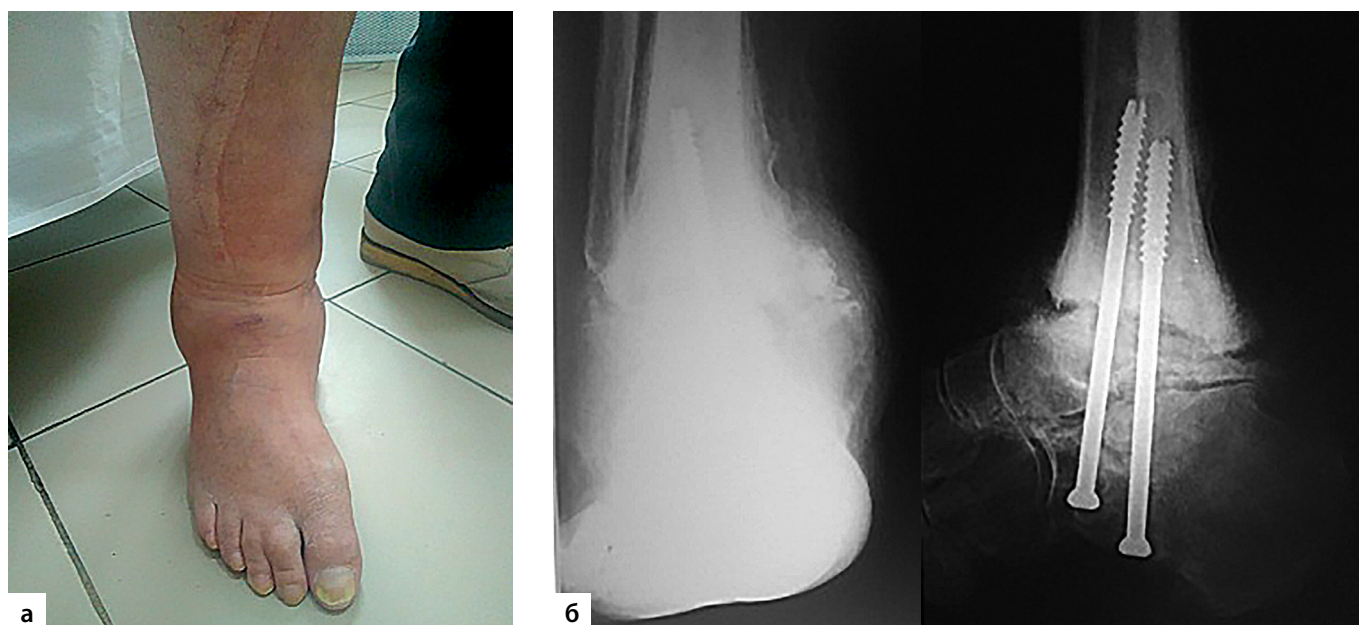


Рис. 8: Пациентка Я., 56 лет. а – вид конечности пациентки через 6 месяцев после операции; б – рентгенограмма голеностопного сустава и заднего отдела стопы в прямой и боковой проекции через 6 месяцев после операции.

осуществлялась с учетом индивидуальных целевых показателей гликемии и особенностей течения заболевания. Также проводилась профилактика тромбозов в течение 5 дней с использованием низкомолекулярных гепаринов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Период наблюдения более 12 месяцев был у 6 пациентов, получавших консервативное лечение после ручной репозиции и фиксации иммобилизирующей повязкой (остальные 5 самостоятельно прекратили лечение до года), и 15 больных после оперативного лечения. Им было выполнено 16 операций (одному – на обеих стопах), в 8 случаях имели место язвенные дефекты до операции.

Консервативное лечение: у всех наблюдаемых пациентов наступило полное заживление язвенных дефектов.

Рецидива деформации и язв не наблюдалось. Рентгенологически и клинически через 6 месяцев от начала лечения определялись признаки фиброзного (в четырех случаях) или костного (в двух случаях) анкилозирования. По окончании лечения объем патологической подвижности значительно уменьшился за счет формирования анкилоза суставов в заднем отделе стопы (до 15 градусов от нейтрального положения пяточно-тибиального угла). Отек дистального отдела конечности не наблюдался или был слабо выражен за счет ранее произошедших необратимых патологических процессов. Во всех случаях наблюдалось абсолютное укорочение конечности от 2 до 4 см, причиной которого был частичный/полный асептический некроз таранной, пяточной костей. Восстановления опороспособности удалось достигнуть во всех 11 случаях. Пациентам, у которых была восстановлена

опороспособность, было рекомендовано ношение терапевтической диабетической обуви, предназначенной для пациентов с СД по готовой или индивидуальной колодке в постоянном режиме.

Осложнения консервативного лечения: у 2 больных в местах давления ИРП на ткани стопы образовались потертости в пределах толщины дермы. В одном наблюдении пациент во время лечения значительно увеличил нагрузку на пораженную конечность, в результате чего значительно усилился отек мягких тканей с появлением в области голеностопного сустава эпидермальных фликтен малого размера, которые в последующем зажили благодаря коррективке нагрузочного режима.

Хирургическое лечение: у 7 пациентов с язвенными дефектами наступило полное их заживление без рецидива в наблюдаемый период. У 1 – полного заживления не наступило, отмечено уменьшение размера до 10% первоначального.

Из 15 пациентов (16 операций), наблюдавшихся более года, распределение результатов было следующим.

У 3 – после реконструкции среднего отдела стопы сформировался фиброзный анкилоз в двух случаях, костный анкилоз в одном.

У 7 (8 операций) – после резекции выступающего фрагмента той или иной кости предплюсны наблюдалось полное заживление язвы без рецидива в наблюдаемый период.

У 4 – после реконструкции заднего отдела стопы: формирование фиброзного анкилоза в трех наблюдениях, костного анкилоза в одном.

И еще у 1 больного после артродеза среднего и заднего отдела сформировался фиброзный анкилоз в обоих отделах.

Клинически и рентгенологически определялось уменьшение объема костной ткани в месте резекции выступающего фрагмента кости; через 6 месяцев после артродезирования суставов среднего или заднего отдела стопы наблюдались признаки фиброзного или костного анкилозирования. После реконструкции продольного свода стопы устранена деформация по типу «стопы-качалки». При артродезировании суставов заднего отдела стопы/голеностопного сустава осуществлена коррекция патологического варусного/вальгусного отклонения пяточно-тибального угла.

У всех больных с поражением заднего отдела стопы/голеностопного сустава сформировалось абсолютное укорочение конечности от 3 до 5 см за счет интраоперационной резекции костной ткани. После проведенных реконструктивных хирургических вмешательств опороспособность конечности была улучшена за счет выведения из-под нагрузки наружной или внутренней поверхности стопы и голеностопного сустава.

После хирургического лечения пациентам рекомендованы диабетическая обувь и ходьба со средствами дополнительной опоры. Течение СД, показатели сопутствующей соматической патологии за время лечения без отрицательной динамики.

Осложнения хирургического лечения

Ранние осложнения. В двух случаях имело место нагноение операционной раны. 1) После резекции выступающего костного фрагмента кубовидной кости, об-

уславливающего наличие объемной язвы. Последняя была иссечена и ушита наглухо. Швы сняты на 5-й день после операции при появлении признаков инфекционного воспаления. Полное заживление вторичным натяжением наступило в течение года при использовании ТСС. 2) После реконструкции среднего отдела стопы и применения внутренней фиксации (пластина и винты). Признаки инфекционного воспаления появились на 12-й день после операции, швы были сняты на 14-й день. Произведена ревизия, санация раны. Послеоперационная рана зажила вторично. Через 3 месяца после операции – образование свища. Удаление металлоконструкций через 3,5 месяца после операций с первичным заживлением раны и формированием тугоподвижного анкилоза суставов среднего отдела стопы.

В пяти случаях наблюдались некрозы краев операционной раны площадью до 2х2 см, которые иссекались через 14–21 день после реконструкции. Образовавшиеся раны зажили в срок до 3 месяцев.

Поздние осложнения. При формировании костного анкилоза в среднем отделе стопы повышается нагрузка на подошвенную поверхность в ее переднем отделе в связи с отсутствием подвижности в данной зоне. Это обстоятельство у одного пациента в отдаленном послеоперационном периоде привело к формированию глубокой нейропатической язвы подошвенной поверхности в проекции головки I плюсневой кости. При этом необходимо отметить, что больной пренебрегал постоянным ношением диабетической обуви. Ему выполнена резекция головки первой плюсневой кости с одномоментным удалением металлоконструкций, фиксировавших средний отдел (винтов). Послеоперационные раны зажили первично, язва зажила за 2 месяца. При этом сохранилась умеренная гипермобильность I пальца.

Двум пациентам, у которых реконструктивная операция на среднем отделе стопы с внутренней фиксацией винтами завершилась формированием фиброзного анкилоза, понадобилось удалить винты в связи с началом разрушения головки I плюсневой кости (за счет ее подвижности на винте). Перегрузки подошвенной поверхности переднего отдела стопы за счет сохранения подвижности не наступило, но имел место конфликт металлоконструкций и костной ткани. После удаления винтов, проведенных интрамедуллярно через I плюсневую кость, процесс разрушения костной ткани был остановлен.

В одном наблюдении, после артродеза подтаранного сустава (подвывих пяточной кости с формированием грубой деформации заднего отдела стопы), после начала максимальной нагрузки развился асептический некроз таранной кости. Наиболее вероятная причина – совокупность факторов: частичный лизис таранной кости в предоперационном периоде, травматизация костной ткани металлоконструкциями (канюлированные винты), агрессивное течение ДНОАП и высокая нагрузка (молодая трудоспособная пациентка (26 лет), СД1, высокая масса тела). Понадобились удаление внутренних фиксаторов (винтов) и консервативное лечение в ИРП ТСС, которое завершилось формированием фиброзного пяточно-тибального анкилоза без грубой деформации заднего отдела стопы (табл. 1).

Таблица 1. Осложнения хирургического лечения деформаций стоп при диабетической нейроостеоартропатии

Общее число операций	26 (16 – наблюдение более года)
Нагноение операционной раны	2
Частичное разрушение кости фиксатором	2
Некроз края операционной раны	5
Асептический некроз таранной кости	1

В данной работе результаты лечения оценивались по шкале оценки заднего отдела стопы Kitaoka AOFAS (The American Orthopaedic Foot And Ankle Society) [11], а также по шкале VASFA (Visual Analogue Scale Foot and Ankle) [12]. Однако нам представляется некорректным использовать общепринятые шкалы оценки ортопедического лечения деформаций стоп, так как значительная часть пунктов освещает болевой синдром. В то время как изучаемая группа пациентов отличается тем, что у них значительно снижена чувствительность стоп вплоть до отсутствия болевого синдрома в некоторых случаях, несмотря на выраженную деформацию, ограничение функции и наличие раневых дефектов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Основными показаниями для оперативного ортопедического лечения стопы Шарко, по данным литературы, являются грубая деформация, наличие рецидивирующего язвенного дефекта и выраженная нестабильность среднего/заднего отдела стопы или голеностопного сустава [13].

На наш взгляд, целесообразно выделять три основных критерия для выбора показаний к тому или иному методу хирургического лечения ДНОАП: **1) патологическая подвижность, 2) стадия ДНОАП, 3) степень деформации.**

1) Наличие или отсутствие патологической подвижности обуславливает опороспособность конечности и является критерием выбора метода ортопедического лечения, продолжительности внешней фиксации. При сохранении патологической подвижности в стопе и/или голеностопном суставе, при которой приемы *закрытой ручной репозиции без применения значительного механического усилия приводят к устранению грубой деформации*, целесообразно консервативное лечение (описанное выше). Наличие ригидной деформации, на наш взгляд, является показанием для оперативного лечения. Однако (!) необходимо уточнить, что высокая вероятность успешного консервативного лечения при наличии патологической подвижности имеет место при острой/подострой стадии ДНОАП (Eichenhotz I–II). В хроническую (неактивную) стадию Eichenhotz III выраженная патологическая подвижность, как правило, обусловлена массивным дефектом костной ткани, что требует проведения хирургической фиксации костных фрагментов.

2) Все операции проводились в неактивную, хроническую стадию ДНОАП (Eichenhotz II, III). В острый период ДНОАП операции не проводились, т.к., по нашему мнению, выраженный отек мог спровоцировать большую вероятность осложнений в послеоперацион-

ном периоде, а незавершенный процесс разрушения костной ткани – привести к рецидиву деформации и/или нестабильности фиксаторов при реконструктивных операциях. Данный взгляд на выбор сроков операции описан в литературе, и большинство авторов с ним солидарны [13–17].

Однако ряду авторов представляется целесообразным при некоторых ситуациях использовать оперативное лечение и в острый период [15]. Например, проведение винтов интрамедуллярно через плюсневые кости в кости заднего отдела стопы через малые разрезы (проколы кожи) до наступления грубого смещения костей, таким образом, производя «армирование» скелета стопы. Сочетая эту методику с иммобилизацией в ИРП, разгрузкой или наложением АВФ [18–21].

С той же целью возможно применение аппаратов внешней фиксации [22, 23].

3) Нами предложены критерии выбора тактики ортопедического лечения, в том числе в зависимости от степени деформации [24].

Для **заднего отдела стопы (Sanders IV, V)**, где при ДНОАП наступает вальгусная или варусная деформация, целесообразно выделять следующие *степени*.

1 степень. Варусное/вальгусное отклонение пяточно-тибиального угла не более 20 градусов.

Показано консервативное лечение. При сохраняющейся патологической подвижности с профилактической целью может применяться хирургическое лечение.

2 степень. Варусное/вальгусное отклонение пяточно-тибиального угла от 20 до 40 градусов.

Оперативное лечение показано при высокой вероятности прогрессирования деформации (индекс массы тела более 30, сохраняется патологическая подвижность в заднем отделе стопы), наличии нейропатических язв, несмотря на проводимое консервативное лечение. Показана хирургическая коррекция деформации, артродез на уровне заднего отдела стопы/голеностопного сустава.

3 степень. Варусное/вальгусное отклонение пяточно-тибиального угла более 40 градусов.

С целью восстановления опороспособности и заживления язвенных дефектов показана коррекция деформации, артродез на уровне заднего отдела стопы/голеностопного сустава.

Для **среднего отдела (Sanders II, III)**, при пролапсе костей предплюсны, вальгусной или варусной девиации переднего отдела и сохранении удовлетворительной опороспособности выделяем следующие *степени*.

1 степень

1а) *Плоская стопа.*

Рентгенологически значительное снижение продольного свода стопы – угол инфлексии (образованный

тремя точками: место прикрепления плантарной фасции к пяточной кости, головка наименее смещенной к тылу плюсневой кости и подошвенная поверхность наиболее выступающей кости в среднем отделе стопы) от 155 до 180 градусов.

Оперативное лечение не требуется, показана консервативная реабилитация.

16) *Наличие выступающего костного фрагмента в области суставов Лисфранка и Шопара.*

Рентгенологически продольный свод стопы снижен незначительно – угол инфлексии менее 155 градусов.

Показана консервативная коррекция. Оперативное лечение возможно в качестве профилактики язвообразования.

2 степень

2а) *Плоская стопа и выступающий костный фрагмент.*

Рентгенологически значительное снижение/отсутствие продольного свода стопы (угол инфлексии от 155 до 180 градусов); наличие патологически выступающей части кости/костей, образующих суставы Шопара, Лисфранка.

Показана резекция выступающего костного фрагмента не более чем на 1/3 объема кости для профилактики образования язвенного дефекта или с целью создания условий для его заживления.

2б) *«Стопа-качалка».*

Рентгенологически высота свода стопы имеет отрицательное значение: угол инфлексии более 180 градусов.

Показана реконструкция стопы с восстановлением продольного свода.

3 степень

«Стопа-качалка» и выступающий костный фрагмент.

Рентгенологически: высота продольного свода стопы имеет отрицательное значение (угол инфлексии более 180 градусов); наличие патологически выступающей части кости/костей, образующих суставы Шопара, Лисфранка.

Показана реконструкция стопы с восстановлением продольного свода.

На наш взгляд, целесообразность реконструктивного характера оперативного вмешательства максимально актуальна при высокой массе тела пациента (а она чаще всего такой и бывает у этой категории больных). Чем вес выше, тем больше вероятность прогрессирования деформации, низкой эффективности консервативного лечения и парциальной резекции выступающих костных фрагментов.

Мы солидарны с рекомендациями в том, что предпочтительно любую коррекцию деформации среднего отдела стопы Шарко дополнять удлиняющей ахиллотомией [25].

Это позволяет уменьшить нагрузку на подошвенную поверхность переднего отдела, а также исправить угловую деформацию в проекции суставов Лисфранка и Шопара при ходьбе.

Формирование костного анкилоза в среднем отделе стопы оказалось сложнее, чем в заднем. Это объясняется «срезающим» направлением воздействия механических сил при нагрузке на передний отдел стопы, которое параллельно поверхности сопоставленных

костных фрагментов. Кроме того, использование компрессионных винтов для фиксации среднего отдела, проведенных интрамедуллярно через плюсневые кости в задний отдел практически перпендикулярно направлению воздействия механических сил при ходьбе, способствовало разрушению плюсневых костей во время нагрузки за счет сохранившейся подвижности. Фиксация же заднего отдела стопы винтами оказалась более рациональной и стабильной. Расположение винтов соответствовало направлению воздействия механических сил при ходьбе. Причем эффект усиливало то, что площадь контакта обработанных поверхностей костей перпендикулярна направлению нагрузки.

Формирование тугоподвижного фиброзного анкилоза в среднем отделе как результат реконструктивной операции представляется более функциональным: упругий характер регенерата в данной зоне ведет к увеличению нагрузки на подошвенную поверхность переднего отдела стопы.

В своей работе мы использовали как внутреннюю фиксацию, так и АВФ Илизарова для выполнения реконструктивных операций. Внутренняя фиксация (винты, пластины для остеосинтеза) применялась при следующих условиях: отсутствие признаков остеомиелита; размер язвенного дефекта (диаметр до 3 см) должен был обеспечивать возможность его иссечения и превращения в резаную операционную рану при формировании операционного доступа; возможность одномоментной интраоперационной репозиции фрагментов в положении коррекции. В иных случаях был использован АВФ Илизарова.

В литературе отсутствует единое мнение по поводу метода фиксации в комплексе реконструктивной хирургии ДНОАП. У того и другого метода есть свои объективные преимущества и недостатки, кроме того, выбор метода фиксации зачастую продиктован навыками и субъективными предпочтениями хирурга [23, 26, 27, 28].

В некоторых случаях применялся как внутренний, так и внешний остеосинтез одновременно [21, 29].

При этом нельзя упускать из внимания вопрос удаления металлофиксаторов. Он особенно актуален для реконструктивных операций на среднем отделе стопы: при формировании фиброзного анкилоза сохраняющаяся подвижность при нагрузке на оперированную ногу неминуемо приведет к осложнениям, связанным с наличием внутренних металлофиксаторов (поломка и миграция имплантов, резорбция костной ткани, воспаление области хирургического вмешательства). Наш опыт в этом сообщается с опытом зарубежных коллег [30, 31].

Поэтому считаем целесообразным раннее удаление внутренних фиксаторов после начала нагрузки на оперированную конечность (через 3–6 месяцев после вмешательства) даже при отсутствии рентгенологических признаков костного сращения в зоне вмешательства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализируя результаты реконструктивных оперативных вмешательств, мы пришли к заключению, что формирование анкилозов (в том числе фиброзного ха-

рактера) позволяет, наряду с оптимальной коррекцией, восстановить опороспособность конечности, обеспечить стабильность в голеностопном суставе и суставах среднего отдела стопы, создать условия для заживления и предотвращения рецидива язвы.

Консервативный метод формирования анкилоза суставов заднего отдела стопы, голеностопного сустава представляется менее стабильным и предсказуемым, чем хирургический. Однако, учитывая техническую простоту, отсутствие операционных рисков, необходим для использования в лечении ДНОАП.

Опыт работы иностранных и отечественных коллег в данном направлении, а также наш опыт позволяют сформировать цели, задачи, предложить показания, противопоказания к тому или иному методу лечения стопы Шарко. А возрастающий интерес представителей отечественной ортопедии к данной проблеме служит основанием для возрастающих перспектив и развития методик лечения ДНОАП.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. У данной работы отсутствует финансирование. Обследование и лечение пациентов проводилось за счет ФОМС.

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

Участие авторов. Бардюгов П.С. – сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста; Паршиков М.В. – концепция и дизайн исследования, написание текста; Галстян Г.Р. – анализ полученных данных, написание текста; Ярыгин Н.В. – анализ полученных данных, написание текста.

Благодарности. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Коллектив авторов выносит особую благодарность коллективу отделения диабетической стопы ГБУЗ «Эндокринологический диспансер» ДЗМ, организационному комитету Русского общества хирургов стопы и голеностопного сустава (RUSFAS), коллективу отделения травматологии и ортопедии ГБУЗ МО ВРКБ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Галстян Г.Р., Викулова О.К., Исаков М.А., и др. Эпидемиология синдрома диабетической стопы и ампутаций 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/DM9688>
2. Sanders LJ, Frykberg RG. The Charcot foot (Pied de Charcot). *Levin and O'Neal's The Diabetic Foot*. 2008;257–283. doi: <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-04145-4.50019-3>
3. Ступин В.А., Аникин А.И., Алиев С.Р. Транскutánная оксиметрия в клинической практике (методические рекомендации). — М., 2010. — С. 28–36. [Stupin VA, Anikin AI, Aliev SR. Transkutannaya oksimetriya v klinicheskoy praktike (metodicheskiye rekomendatsii). Moscow; 2010. P. 28–36. (In Russ.)]
4. Бондаренко О.Н., Аюбова Н.Л., Галстян Г.Р., Дедов И.И. Транскutánная оксиметрия в динамическом наблюдении за пациентами с сахарным диабетом и критической ишемией нижних конечностей // Сахарный диабет. — 2013. — Т. 16. — №1. — С. 33–42. [Bondarenko ON, Ayubova NL, Galstyan GR, Dedov II. Transcutaneous oximetry monitoring in patients with type 2 diabetes mellitus and critical limb ischemia. *Diabetes mellitus*. 2013;16(1):33–42. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-3594>
5. Rooke T. TcpO2 in non-invasive vascular medicine. *Blood Gas News*. 1998;7(2):21–23.
6. Sanders LJ, Frykberg RG. Diabetic neuropathic neuroarthropathy: Charcot foot. In: Frykberg RG, ed. *The high risk foot in diabetes mellitus*. NY, Churchill Livingstone; 1991. P. 297–338.
7. Eichenholtz SN. Charcot Joints. Springfield, IL, USA: Charles C. Thomas; 1966. 233 p.
8. Pinzur MS, Lio T, Posner M. Treatment of Eichenholtz Stage I Charcot foot arthropathy with a weightbearing total contact cast. *Foot Ankle Int*. 2006;27(5):324–329. doi: <https://doi.org/10.1177/107110070602700503>
9. De Souza LJ. Charcot arthropathy and immobilization in a weight-bearing total contact cast. *J Bone Joint Surg Am*. 2008;90(4):754–759. doi: <https://doi.org/10.2106/JBJS.F.01523>
10. Галстян Г.Р., Страхова Г.Ю. Современные технологии разгрузки нижней конечности в комплексном лечении нейропатической формы синдрома диабетической стопы // Эндокринная хирургия. — 2007. — Т. 1. — №1. — С. 29–32. [Galstyan GR, Strakhova GYu. Sovremennyye tekhnologii razgruzki nizhney konechnosti v kompleksnom lechenii neyropaticheskoy formy sindroma diabeticheskoy stopy. *Endocrine surgery*. 2007;1(1):29–32. (In Russ.)]
11. Kitaoka HB, Alexander IJ, Adelaar RS, et al. Clinical rating systems for the ankle-hindfoot, midfoot, hallux, and lesser toes. *Foot Ankle Int*. 1994;15(7):349–353. doi: <https://doi.org/10.1177/107110079401500701>
12. Richter M, Zech S, Geerling J, et al. A new foot and ankle outcome score: Questionnaire based, subjective, Visual-Analogue-Scale, validated and computerized. *Foot Ankle Sur*. 2006;12(4):191–199. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fas.2006.04.001>
13. Lee CR, Frykberg RG, Armstrong DG, et al. The Charcot foot in diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(9):2123–2129. doi: <https://doi.org/10.2337/dc11-0844>
14. Митиш В.А., Галстян Г.Р., Доронина Л.П., и др. Хирургическое лечение стопы Шарко, осложненной гнойной инфекцией // Сахарный диабет. — 2009. — №1. — С. 59–63. [Mitish VA, Galstyan GR, Doronina LP, et al. Surgical treatment of Charcot foot with purulent infection. *Diabetes mellitus*. 2009;1(1):59–63. (In Russ.)]
15. Johnson T. Charcot's osteoarthropathy: An increased awareness of this condition may help in enabling an earlier diagnosis, instituting appropriate treatment, and preventing severe deformity and disability. *Cont Med Educ*. 2010;28(4):171–175.
16. Lowery NJ, Woods JB, Armstrong DG, Wukich DK. Surgical management of Charcot neuroarthropathy of the foot and ankle: a systematic review. *Foot Ankle Int*. 2012;33(2):113–121. doi: <https://doi.org/10.3113/FAI.2012.0113>
17. Дмитриенко А.А., Аничкин В.В., Третьяков А.А., и др. Хирургическая коррекция деформации стопы при остеоартропатии Шарко // Новости хирургии. — 2017. — Т. 25. — №5. — С. 535–542. [Dmitrienko AA, Anichkin VV, Tretyakov AA, et al. Surgical correction of foot deformity in Charcot osteoarthropathy. *Novosti khirurgii*. 2017;25(5):535–542. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2017.5.535>
18. Pappalardo J, Fitzgerald R. Utilization of advanced modalities in the management of diabetic Charcot neuroarthropathy. *J Diabetes Sci Technol*. 2010;4(5):1114–1120. doi: <https://doi.org/10.1177/193229681000400509>
19. Stapleton JJ, Zgonis T. Surgical reconstruction of the diabetic Charcot foot. *Clin Podiatr Med Surg*. 2012;29(3):425–433. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cpm.2012.04.003>
20. Jolly GP, Zgonis T, Polyzois V. External fixation in the management of Charcot neuroarthropathy. *Clin Podiatr Med Surg*. 2003;20(4):741–756. doi: [https://doi.org/10.1016/s0891-8422\(03\)00071-5](https://doi.org/10.1016/s0891-8422(03)00071-5)
21. Capobianco CM, Ramanujam CL, Zgonis T. Charcot foot reconstruction with combined internal and external fixation: case report. *J Orthop Surg Res*. 2010;5(1):7. doi: <https://doi.org/10.1186/1749-799x-5-7>
22. Roukis TS, Zgonis T. The management of acute Charcot fracture-dislocations with the Taylor's spatial external fixation system. *Clin Podiatr Med Surg*. 2006;23(2):467–483. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cpm.2006.01.008>
23. Wukich DK, Belczyk RJ, Burns PR, Frykberg RG. Complications encountered with circular ring fixation in persons with diabetes mellitus. *Foot Ankle Int*. 2008;29(10):994–1000. doi: <https://doi.org/10.3113/fai.2008.0994>

24. Паршиков М.В., Бардюгов П.С., Ярыгин Н.В. Ортопедические аспекты классификаций синдрома диабетической стопы // *Гений ортопедии*. — 2020. — Т. 26. — №2. — С. 173–178. [Parshikov MV, Bardugov PS, Yarygin NV. Orthopedic aspects of diabetic foot syndrome classifications. *Genii ortopedii*. 2020;26(2):173–178. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2020-26-2-173-178>
25. Koller A, Springfield R, Engels G, et al. German-Austrian consensus on operative treatment of Charcot neuroarthropathy: a perspective by the Charcot task force of the German Association for Foot Surgery. *Diabet Foot Ankle*. 2011;2(1):10207. doi: <https://doi.org/10.3402/dfa.v2i0.10207>
26. Belczyk RJ, Rogers LC, Andros G, et al. External fixation techniques for plastic and reconstructive surgery of the diabetic foot. *Clin Podiatr Med Surg*. 2011;28(4):649–660. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cpm.2011.07.001>
27. Wiewiorski M, Yasui T, Miska M, et al. Solid bolt fixation of the medial column in Charcot midfoot arthropathy. *J Foot Ankle Surg*. 2013;52(1):88–94. doi: <https://doi.org/10.1053/j.jfas.2012.05.017>
28. Sammarco VJ. Superconstructs in the treatment of Charcot foot deformity: plantar plating, locked plating, and axial screw fixation. *Foot Ankle Clin*. 2009;14(3):393–407. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fcl.2009.04.004>
29. Stapleton JJ, Zgonis T. Surgical reconstruction of the diabetic Charcot foot: internal, external or combined fixation? *Clin Podiatr Med Surg*. 2012;29(3):425–433. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cpm.2012.04.003>
30. Sammarco VJ, Sammarco GJ, Walker EW, Guiao RP. Midtarsal arthrodesis in the treatment of Charcot midfoot arthropathy. *Fuß & Sprunggelenk*. 2009;7(3):204. <https://doi.org/10.1016/j.fuspru.2009.05.010>
31. Grant WP, Garcia-Lavin S, Sabo R. Beaming the columns for Charcot diabetic foot reconstruction: a retrospective analysis. *J Foot Ankle Surg*. 2011;50(2):182–189. doi: <https://doi.org/10.1053/j.jfas.2010.12.002>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Бардюгов Петр Сергеевич [Petr S. Bardugov]**; адрес: Россия, 117036 Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11, Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5771-0973>; eLibrary SPIN: 7590-0446; e-mail: petrbardugov@gmail.com

Паршиков Михаил Викторович, д.м.н., профессор [Mihail V. Parshikov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4201-4577>; eLibrary SPIN: 5838-4366; e-mail: parshikovmikhail@gmail.com

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

Ярыгин Николай Владимирович, д.м.н., профессор, чл. корр. РАН [Nikolay V. Yarygin, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4322-6985>; eLibrary SPIN: 3258-4436; e-mail: dom1971@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Бардюгов П.С., Паршиков М.В., Галстян Г.Р., Ярыгин Н.В. Показания к различным вариантам ортопедической коррекции деформаций стопы при диабетической нейроостеоартропатии // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №4. — С. 374–385. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12271>

TO CITE THIS ARTICLE:

Bardugov PS, Parshikov MV, Galstyan GR, Yarygin NV. Indications for various options of foot deformities orthopedic correction in diabetic neuroosteoarthropathy. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(4):374–385. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12271>

ИЗМЕНЕНИЯ В ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЖАРДИНС (ДАТА УТВЕРЖДЕНИЯ 31.07.2020)

Изменен раздел «Применение препарата у особых групп пациентов»: применение препарата у пациентов с почечной недостаточностью при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м² противопоказано. Пациентам с СКФ более 30 мл/мин/1,73 м² коррекция дозы не требуется. Эмпаглифлозин не должен применяться у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности или у находящихся на гемодиализе.

Сахарный диабет 2 типа (СД2) является одной из основных причин хронической болезни почек (ХБП), которая приводит не только к высокой смертности, серьезному ухудшению здоровья пациентов, но и становится значительным бременем для системы здравоохранения страны. ХБП в настоящее время рассматривается как независимый фактор риска сердечно-сосудистой и общей смертности.

Сердечно-сосудистая и общая смертность у пациентов с СКФ ниже 45 мл/мин/1,73 м² возрастает с падением этого показателя. Кроме того, риск смерти у пациентов с низкой СКФ значительно выше, чем вероятность дожить до трансплантации почки. Поэтому пациенты с СД2 и повреждением почек относятся к уязвимой группе с точки зрения тяжести исходов и продолжительности жизни [7].

Терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и блокаторами рецепторов ангиотензина II показала свою эффективность в предотвращении основных исходов заболевания почек у пациентов с СД2, однако проблема растущей заболеваемости ХБП еще в значительной мере не решена [10, 12].

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ2) показали свою эффективность как сахароснижающие препараты для контроля гликемии [9]. Масштабное исследование EMPA-REG OUTCOME, в котором принимали участие пациенты с СД2 и высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний и СКФ выше 30 мл/мин/1,73 м² показало, что эмпаглифлозин значительно снижает риск госпитализаций по причине сердечной недостаточности, риск общей и сердечно-сосудистой смерти у пациентов с СД2 [2]. Кроме того, применение эмпаглифлозина значительно снижало риск развития нефропатии [13]. Таким образом, эмпаглифлозин обладает органопротективными свойствами в отношении сердца и почек и показан пациентам с СД2 для снижения риска сердечно-сосудистой смерти и смерти по любой причине.

НЕФРОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Дополнительный анализ исследования EMPA-REG OUTCOME в группах высокого риска смерти с СКФ 30–45, 45–60, 60–90 мл/мин/1,73 м² показал стабильный позитивный эффект эмпаглифлозина непосредственно на функцию почек (комбинированная конечная точка: удвоение сывороточного креатинина, трансплантация почки или смерть по причине болезни почек), что повлияло на снижение относительного риска развития комбинированной ренальной точки на 39% у всех пациентов (ДИ 95% 0,53–0,70, $p < 0,001$), на 42% у пациентов с ранее выявленной нефропатией (ДИ 95% 0,47–0,71, $p < 0,001$). Результаты были устойчивыми во всех подгруппах, включая пациентов с СКФ 30–45 мл/мин/1,73 м² в сравнении с плацебо [13].

СМЕРТНОСТЬ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ИСХОДЫ

Дополнительный анализ исследования EMPA-REG OUTCOME в группах высокого риска смерти с СКФ до 45, 45–60, 60–90 мл/мин/1,73 м² показал стабильный позитивный эффект эмпаглифлозина на снижение общей смертности, сердечно-сосудистой смертности, ЗР-МАСЕ – комбинированной первичной конечной точки (сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда или нефатального инсульта), на риск госпитализаций по любой причине и по причине сердечной недостаточности в сравнении с плацебо (в обеих группах пациенты получали стандартную терапию) [13].

ЗАМЕДЛЕНИЕ ПРОГРЕССИВНОГО СНИЖЕНИЯ СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ

Замедление прогрессивного снижения СКФ на терапии эмпаглифлозином было стабильным в общей группе (Herrington и соавт.), а также в подгруппах с расчетной СКФ >60 и <60 мл/мин/1,73 м², тогда как в группе плацебо наблюдалось устойчивое снижение этого показателя. Падение СКФ в группе эмпаглифлозина носило транзитный характер и полностью нивелировалось со временем [13].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. American Diabetes Association. 11. Microvascular complications and foot care: Standards of Medical Care in Diabetes—2019 [web annotation]. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl. 1):S124–S138.
2. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes *N Engl J Med*, 373 (2015), pp. 2117–2128
3. Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE, et al. Empagliflozin and Clinical Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, Established Cardiovascular Disease, and Chronic Kidney Disease. *Circulation*. 2018;137:119–129. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028268>
4. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018;41(12):2669–2701. doi: <https://doi.org/10.2337/dci18-0033>.
5. Duarte JS, et al. EASD 2016; poster 731
6. FDA Approves Canagliflozin for Diabetic Kidney Disease, <https://www.renalandurologynews.com/home/news/nephrology/diabetic-nephropathy/fda-approves-canagliflozin-for-diabetic-kidney-disease/>
7. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet*. 2013;382:339–352. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60595-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60595-4).
8. Herrington WG, Preiss D, Haynes R, et al. The potential for improving cardio-renal outcomes by sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in people with chronic kidney disease: a rationale for the EMPA-KIDNEY study. *Clin Kidney J*. 2018 Dec;11(6):749–761. doi: <https://doi.org/10.1093/cjk/sfy090>.
9. HJ Heerspink, BA Perkins, DH Fitchett, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. *Circulation*. 134 (2016), pp. 752–772
10. Molitch ME, Adler AI, Flyvbjerg A, et al. Diabetic kidney disease: a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes. *Kidney Int*. 2015; 87: 20–30.
11. Sarafidis P, Ferro CJ, Morales E, et al. SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists for nephroprotection and cardioprotection in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. A consensus statement by the EURECA-m and the DIABESITY working groups of the ERA-EDTA. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2019;34(2):208–230. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy407>
12. Roscioni SS, Heerspink HJ, de Zeeuw D. The effect of RAAS blockade on the progression of diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol*. 2014; 10:77–87
13. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):323–34. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1515920>. Supplementary material.
14. Инструкция по применению препарата Джардинс (эмпаглифлозин) в Канаде <https://www.boehringer-ingelheim.ca/sites/ca/files/documents/jardiancepmen.pdf>
15. Инструкция по применению препарата Джардинс (эмпаглифлозин) в Российской Федерации http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e06254f1-1729-4bf3-b36d-5c6a69d68019&t=
16. Инструкция по применению препарата Суглат (ипраглифлозин) в Российской Федерации http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d8911f94-a83f-45b8-af76-535cf98ff372&t=

ПРЕПАРАТ «ФОРСИГА»® ЗАРЕГИСТРИРОВАН В РОССИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ СО СНИЖЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА

«Форсига»® — новый жизнеспасующий препарат для пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса

Первый ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ2) препарат «Форсига»® (дапаглифлозин) производства компании «АстраЗенека» внесен в Государственный реестр лекарственных средств как препарат для снижения риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности у взрослых пациентов с сердечной недостаточностью (II–IV функционального класса по NYHA) со сниженной фракцией выброса (СН-нФВ) независимо от наличия сахарного диабета 2 типа (СД2) [1].

Препарат продемонстрировал положительные результаты в рамках знакового исследования III фазы DAPA-HF, которое показало, что применение дапаглифлозина позволяет достичь статистически и клинически значимого снижения смертности от ССЗ и частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (СН) по сравнению с плацебо у взрослых пациентов с СН-нФВ независимо от наличия СД2 [2].

Препарат «Форсига»® — первый в России и в мире ингибитор НГЛТ2, зарегистрированный для применения у пациентов с СН-нФВ (ФВЛЖ ≤ 40%)¹.

«Распространенность хронической сердечной недостаточности составляет 7%, это более 10 миллионов пациентов в РФ. Все эти люди попадают в группу повышенного риска в условиях пандемии COVID-19, а значит, еще больше нуждаются в своевременном и эффективном лечении. Сегодня мы сделали важный шаг: инновационный препарат стал доступен российским пациентам, а значит, качество жизни миллионов людей изменится к лучшему», — говорит Анна Бращенкова, медицинский директор «Биофарма» АстраЗенека, Россия и Евразия.

Исследование DAPA-HF показало, что добавление препарата «Форсига»® к стандартной терапии снижает риск наступления событий комбинированной точки: смерти от ССЗ или прогрессирования СН — по сравнению с плацебо на 26% (абсолютное снижение риска [АСР] = 5% [частота событий/100 пациенто-лет: 11,6 и 15,6 соответственно]; $p < 0,0001$) у пациентов с СН-нФВ. Исследование показало, что для предотвращения одного исхода (смерть от ССЗ, госпитализация по поводу СН или экстренное обращение в лечебное учреждение по поводу СН) нужно пролечить 21 пациента препаратом «Форсига»®.

Профиль безопасности препарата «Форсига»® в исследовании DAPA-HF совпадал с уже установленным профилем безопасности препарата. Результаты исследования DAPA-HF были опубликованы в журнале The New England Journal of Medicine [2].

О СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

СН является опасным для жизни заболеванием, при котором сердце не может перекачивать достаточное количество крови по организму [3]. Это заболевание наблюдается приблизительно у 64 млн человек во всем мире (как минимум у половины из них снижена фракция выброса) и у 6 млн человек в США [4–6]. Это хроническое заболевание, которое унесет жизни половины пациентов в течение пяти лет после установления диагноза [7]. Выделяют два основных типа СН по величине фракции выброса (ФВ) — процентному показателю объема крови, изгоняемого из сердца при каждом сокращении миокарда: СН-нФВ и СН с сохраненной фракцией выброса (СН-сФВ) [8]. СН-нФВ развивается, когда миокард левого желудочка (ЛЖ) не способен сокращаться с достаточной силой и, следовательно, изгоняет в кровоток меньше крови, богатой кислородом [8, 9]. Данное заболевание опасно для жизни так же, как и некоторые из наиболее распространенных форм рака у мужчин (рак предстательной железы и мочевого пузыря) и женщин (рак молочной железы) [10]. СН является основной

причиной госпитализации среди лиц старше 65 лет и обуславливает значительное клиническое и экономическое бремя [11].

Об исследовании DAPA-HF

Исследование DAPA-HF (применение дапаглифлозина с целью предотвращения неблагоприятных клинических исходов при СН) представляет собой международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование в параллельных группах с участием 4744 пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (ФВЛЖ ≤ 40%), с СД2 и без него. Целью исследования являлась оценка эффекта препарата дапаглифлозин, применяемого в дозе 10 мг 1 раз в сутки в дополнение к стандартному лечению, в сравнении с плацебо. Первичной конечной точкой являлся составной показатель времени до первого выявления прогрессирования СН (до госпитализации или другого эквивалентного по значимости события, например, экстренного обращения в медицинское учреждение по причине СН) или до смерти от ССЗ. Медиана продолжительности последующего наблюдения составила 18,2 месяца [12].



О ПРЕПАРАТЕ «ФОРСИГА»®

Препарат «Форсига»® (дапаглифлозин) является первым зарегистрированным в России селективным ингибитором НГЛТ2 для приема внутрь 1 раз в сутки по следующим показаниям:

- СД2 у взрослых пациентов в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля в качестве монотерапии и комбинированной терапии;
- СД2 у взрослых пациентов с установленным диагнозом ССЗ или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска для снижения риска госпитализации по поводу СН;
- СН (II–IV функциональный класс по классификации NYHA) со сниженной фракцией выброса у взрослых пациентов для снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу СН;
- дополнительным действием данного препарата является снижение массы тела и артериального давления у пациентов с СД2¹.

FDA присвоило препарату «Форсига»® статус ускоренного рассмотрения для регистрации показания к применению при хронической болезни почек.

**О РАБОТЕ КОМПАНИИ «АСТРАЗЕНЕКА» В СФЕРЕ
ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ
СИСТЕМЫ, ПОЧЕК И НАРУШЕНИЙ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ**

Лечение заболеваний сердечно-сосудистой системы, почек и нарушений обмена веществ является одним из трех направлений работы компании «АстраЗенека»

и главной движущей силой ее развития. Следуя по пути научных исследований для углубленного изучения связей между сердцем, почками и поджелудочной железой, компания «АстраЗенека» инвестирует средства в разработку ряда лекарственных препаратов, способных обеспечивать защиту внутренних органов и улучшать клинические исходы путем замедления прогрессирования заболеваний, снижения рисков и борьбы с сопутствующими заболеваниями. Стремление компании — научиться изменять или прекращать естественное течение заболеваний сердечно-сосудистой системы, почек и нарушений обмена веществ с обеспечением условий для потенциальной регенерации органов и восстановления их функций посредством проведения новаторских научных исследований, направленных на совершенствование подходов к лечению и улучшение состояния сердечно-сосудистой системы у миллионов пациентов во всем мире.

О КОМПАНИИ «АСТРАЗЕНЕКА»

«АстраЗенека» является международной, научно ориентированной биофармацевтической компанией, нацеленной на исследование, разработку и вывод на рынок рецептурных препаратов преимущественно в таких терапевтических областях, как онкология, кардиология, нефрология и метаболизм, респираторные и аутоиммунные заболевания. Компания «АстраЗенека», базирующаяся в Кембридже (Великобритания), представлена более чем в 100 странах мира, а ее инновационные препараты используют миллионы пациентов во всем мире.

Для получения дополнительной информации, пожалуйста, обращайтесь:

Евгения Касьяненко

Руководитель отдела по корпоративным коммуникациям «АстраЗенека»,

Россия и Евразия

Тел: +7 (495) 799 5699,

эл. почта: evgeniya.kasyanenko@astrazeneca.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение № ЛП 002596 от 21.08.2014.
2. McMurray JJV, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019.
3. Mayo Clinic. Heart failure; 2017 [cited 2019 Aug 14]. Available from: URL: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/heart-failure/symptoms-causes/syc-20373142>.
4. Virani SS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(9):e139–e596.
5. Bhuiyan T, Maurer MS. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Persistent Diagnosis, Therapeutic Enigma. *Curr Cardiovasc Risk Rep*. 2011;5(5):440–9.
6. Vos T, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. 2017;390(10100):1211–59.
7. Mozaffarian D, et al. *Circulation*. 2016 Jan 26;133(4):e38–360 and the CDC: https://www.cdc.gov/dhdsr/data_statistics/fact_sheets/fs_heart_failure.htm.
8. Ponikowski P, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129–200.
9. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic heart failure in adults: diagnosis and management: NICE guideline [NG106]; 2018 [cited 2020 Apr 02]. Available from: URL: www.nice.org.uk/guidance/ng106.
10. Mamas MA, et al. Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(9):1095–104.
11. Azad N, Lemay G. Management of chronic heart failure in the older population. *J Geriatr Cardiol*. 2014;11(4):329–37.
12. Wiviott SD, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347–57.

ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ

При рассмотрении рукописей журнал «Сахарный диабет» руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), разработанными Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors).

Полные и подробные правила оформления рукописей можно найти на сайте журнала по URL: <http://endojournals.ru/index.php/dia/about/submissions/>

Рукописи к рассмотрению принимаются только через сайт журнала <http://dia.endojournals.ru/>. Редакция настоятельно рекомендует использовать структурно-стилевой шаблонный WORD-документ для создания и форм-

атирования рукописей перед отправкой в редакцию, документ можно загрузить со страницы правил оформления.

При подаче рукописи в редакцию журнала необходимо дополнительно загрузить файлы, содержащие сканированные изображения заполненных и заверенных сопроводительных документов (в формате *.pdf). К сопроводительным документам относится сопроводительное письмо от авторского коллектива, содержащее подписи всех авторов. Желательно представить сопроводительное письмо на бланке организации (место работы руководителя авторского коллектива) с печатью и подписью руководителя организации.

Публикация рукописей осуществляется на бесплатной основе для всех авторов.

РУКОПИСИ для публикации следует подавать ЧЕРЕЗ САЙТ.
<http://dia.endojournals.ru/>

Редакция журнала "Сахарный диабет"
Тел./факс: +7 (499) 124-62-03
Адрес: 117036, Россия, Москва, ул. Дм.Ульянова, 11
e-mail: journal@rae-org.ru

ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Журнал «Сахарный диабет» выходит 6 раз в год – каждые 2 месяца – в печатной и электронной форме.

ПОДПИСКА НА ПЕЧАТНУЮ ВЕРСИЮ ЖУРНАЛА

Подписаться на печатную версию журнала можно в любом отделении Почты России по каталогу «Пресса России», а так же через электронный каталог на сайте <https://www.pressa-rf.ru/>.

Подписной индекс Т20795.

Форма подписки – полугодовая.

- на I полугодие подписка принимается с 1 сентября.
- на II полугодие – с 1 апреля.

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.

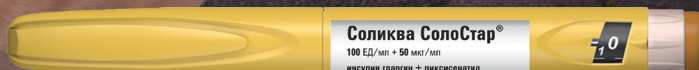


СОЛИКВА

инсулин гларгин (100 ЕД/мл) и ликсисенатид

СОВРЕМЕННЫЙ КОНТРОЛЬ HbA1c

СОЛИКВА СОЛОСТАР®



- Значимое снижение HbA1c — 74% пациентов, достигших уровня менее 7%¹
- Без дополнительного риска гипогликемии и увеличения массы тела в сравнении с базальным инсулином¹
- Ниже риск нежелательных явлений со стороны ЖКТ в сравнении с арГПП-1¹
- Простой старт и титрация по базальному инсулину²
- Всего 1 инъекция в сутки²

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА СОЛИКВА СОЛОСТАР®

Регистрационный номер: ЛП-004874

Торговое название препарата: Соликва СолоСтар®. Международное непатентованное название: инсулин гларгин + ликсисенатид. Лекарственная форма: раствор для подкожного введения. Состав: 1 мл раствора для подкожного введения 100 ЕД/мл инсулина гларгин и 50 мкг/мл ликсисенатида содержит инсулин гларгин - 3,6378 мг (100 ЕД), ликсисенатид - 50 мкг; вспомогательные вещества: глицерол (85 %); метионин (L-метионин); метакрезол (м-крезол); цинка хлорид; хлористоводородная кислота; натрия гидроксид; вода для инъекций. 1 мл раствора 100 ЕД/мл инсулина гларгин и 33 мкг/мл ликсисенатида содержит инсулин гларгин - 3,6378 мг (100 ЕД), ликсисенатид - 33 мкг; вспомогательные вещества: глицерол (85 %); метионин (L-метионин); метакрезол (м-крезол); цинка хлорид; хлористоводородная кислота; натрия гидроксид; вода для инъекций. Описание: прозрачный, бесцветный или почти бесцветный раствор. Фармакодинамика: Препарат Соликва СолоСтар® является комбинированным препаратом, в состав которого входят два гипогликемических средства с дополняющими друг друга механизмами действия. Действие препарата направлено на снижение концентрации глюкозы в крови натощак и после приема пищи. Показания к применению: В комбинации с метформином в сочетании или без сочетания с ингибиторами НГЛТ2 (натрий-глюкозных ко-транспортеров 2 типа) с целью улучшения гликемического контроля у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа (в качестве дополнения к диетотерапии и повышенной физической нагрузке) при неэффективности: пероральных гипогликемических препаратов; комбинации пероральных гипогликемических препаратов с базальным инсулином; комбинации пероральных гипогликемических препаратов с агонистами рецепторов ГПП1; монотерапии базальным инсулином. Способ применения и дозы: Препарат Соликва СолоСтар® вводится подкожно 1 раз в сутки в течение 1 ч перед любым приемом пищи, предпочтительно в одно и то же время, в подкожно-жировую клетчатку передней брюшной стенки, плеч или бедер, чередуя места инъекции, он не предназначен для внутривенного или внутримышечного введения. В случае пропуска введения дозы препарата, ее следует ввести в течение 1 ч перед следующим приемом пищи. Для удобства индивидуального подбора дозы препарат выпускается в двух шприц-ручках, предоставляющих выбор различных доз: Соликва СолоСтар® 100 ЕД/мл и 50 мкг/мл: шприц-ручка 10-40 (1 единица препарата содержит 1 ЕД инсулина гларгин и 0,5 мкг ликсисенатида); Соликва СолоСтар® 100 ЕД/мл и 33 мкг/мл: шприц-ручка 30-60 (1 единица препарата содержит 1 ЕД инсулина гларгин и 0,33 мкг ликсисенатида). Максимальная суточная доза препарата Соликва СолоСтар® составляет 60 единиц. Доза препарата должна подбираться индивидуально, изменение должно проводиться с осторожностью под медицинским наблюдением. Срок использования препарата после первого применения - 4 недели. Хранение: после первого использования хранить шприц-ручку при температуре ниже 25 °С. Не помещайте шприц-ручку обратно в холодильник. Противопоказания: гиперчувствительность к ликсисенатиду, инсулину гларгину или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата, беременность, период грудного вскармливания, сахарный диабет 1 типа, диабетический кетоацидоз, тяжелые заболевания желудочно-кишечного тракта, включая гастропарез, почечная недостаточность тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин), возраст до 18 лет. Беременность. Препарат Соликва СолоСтар® противопоказан при беременности (из-за содержания в составе препарата ликсисенатида). Период грудного вскармливания. Применение препарата Соликва СолоСтар® в период грудного вскармливания противопоказано. Побочное действие: гипогликемия, головокружение, тошнота, диарея, рвота, реакции в месте инъекции. Нечастые нежелательные явления см. в полной инструкции по медицинскому применению препарата. Передозировка. Возможно развитие гипогликемии и НР со стороны ЖКТ. Эпизоды гипогликемии легкой степени выраженности могут купироваться приемом легкоусвояемых углеводов внутрь. Более тяжелые эпизоды гипогликемии могут купироваться внутримышечным/подкожным введением глюкагона или внутривенным введением концентрированного раствора декстрозы. Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Инсулин гларгин. Лекарственные средства, которые могут усиливать гипогликемическое действие инсулина и склонность к развитию гипогликемии: пероральные гипогликемические препараты, ингибиторы АПФ, салицилаты, дигоксин, фибраты; флуоксетин, ингибиторы МАО; пентоксифиллин; пропранолол; противомикробные средства из группы сульфаниламидов. Лекарственные средства, которые могут ослаблять гипогликемическое действие инсулина: глюкокортикостероиды и минералокортикостероиды, даназол, диазоксид, диуретики, симпатомиметические препараты (такие как эфедрин, салбутамол, тербуталин); глюкагон, изониазид, производные фенотиазина; соматотропин; гормоны щитовидной железы; эстрогены, прогестагены (например, в составе пероральных контрацептивов), ингибиторы протеза и атипичные нейролептики (например, оланзапин и клозапин). Бета-адреноблокаторы, клонидин, соли лития и этанол могут, как усиливать, так и ослаблять гипогликемический эффект инсулина. Пентамидин может вызывать гипогликемию, после которой в некоторых случаях может развиваться гипергликемия. Ликсисенатид. Замедление опорожнения желудка при применении ликсисенатида может уменьшить скорость абсорбции лекарственных препаратов, принимаемых внутрь. Следует соблюдать осторожность при одновременном приеме внутрь лекарственных препаратов с узким терапевтическим диапазоном или требующих тщательного клинического мониторинга. Если такие препараты следует принимать во время еды, пациентам следует рекомендовать их прием с тем приемом пищи, когда не вводится ликсисенатид. Рекомендации по времени применения некоторых лекарственных препаратов см. в полной инструкции по медицинскому применению препарата Соликва СолоСтар®. Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство комбинированное (инсулина длительного действия аналог + глюкагоноподобного полипептида рецепторов агонист). Код АТХ: A10AE54. Срок годности: 2 года. Условия хранения: хранить при температуре от 2 °С до 8 °С в защищенном от света месте. Не замораживать. Перед выпиской смотрите полную инструкцию по медицинскому применению препарата.

1. Rosenstock J, et al. Diabetes Care 2016;39:2026—35.

2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Соликва СолоСтар®, ЛП-004874-100620.

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт. арГПП-1 — агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида типа 1. HbA1c — гликированный гемоглобин.

Перед назначением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по применению.

Информация предназначена только для специалистов здравоохранения.

Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция): 125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: +7 495 721 14 00, факс: +7 495 721 14 11.

SANOFI

Время
пришло

...для нового сверхбыстродействующего
прандиального инсулина с улучшенным
профилем действия*



Фиасп®

единственный
сверхбыстродействующий
инсулин аспарт:¹⁻³

» Лучший контроль
гликемии^{4-6*}

» Без увеличения риска
всех гипогликемий^{4-6*}

» Гибкое введение^{7**}

Содержит вспомогательный
компонент никотинамид[‡]

*По сравнению с НовоРapid®

**Подкожное введение за 2 минуты до или в течение 20 минут после начала приема пищи⁷

‡ Никотинамид обеспечивает более быстрое всасывание и раннее появление инсулина в кровотоке пациента, что приближает профиль действия Фиасп® к физиологической секреции инсулина в ответ на прием пищи.

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, М., 2019; 22(51). DOI: 10.14341/DM22151. 2. Клинические рекомендации Сахарный диабет 1 типа у взрослых. <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/963>. 3. Клинические рекомендации Сахарный диабет 2 типа у взрослых. <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/970>. 4. Russell-Jones et al. Fast-Acting Insulin Aspart Improves Glycemic 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;40:943-50. 5. Bowering 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;40:951-7. 6. Klonoff 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 2018; doi: 10.1111/dom.13610. 7. Инструкция по медицинскому применению препарата Фиасп®, <http://grls.rosminzdrav.ru/>.

Регистрационный номер: ЛП-005882. **Торговое наименование:** Фиасп®. **Международное непатентованное наименование:** инсулин аспарт. **Фармакотерапевтическая группа:** Гипогликемическое средство, аналог человеческого инсулина короткого действия. **Код АТХ** A10AB05. **Фармакологические свойства.** Препарат Фиасп® начинает действовать на 5 минут быстрее, а максимальный уровень инфузии глюкозы достигается на 11 минут раньше по сравнению с препаратом НовоРapid®. Подкожное (п/к) болюсное введение инсулина аспарт сверхбыстродействующего приводит к более раннему началу действия и значительно более раннему гипогликемическому эффекту в сравнении с препаратом НовоРapid®. **Показания к применению.** Терапия сахарного диабета у взрослых пациентов. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к инсулину аспарт или любому из вспомогательных веществ в составе препарата. Возраст до 18 лет. **Применение в период беременности и грудного вскармливания.** Препарат Фиасп® можно применять во время беременности и в период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы.** Препарат Фиасп® представляет собой инсулин для п/к введения в непосредственной связи с приёмом пищи: вводят за 2 минуты до приёма пищи. Препарат можно вводить в течение 20 минут после начала приёма пищи. Доза препарата Фиасп® определяется индивидуально в соответствии с потребностями пациента. **Побочное действие.** Наиболее частой нежелательной реакцией, о которой сообщалось во время лечения, является гипогликемия. **Передозировка.** Определённой дозы, необходимой для передозировки инсулина не установлено, однако гипогликемия может развиваться постепенно, если была введена слишком высокая по сравнению с потребностью пациента доза препарата. **Особые указания. Гипогликемия.** Поскольку препарат Фиасп® следует вводить за 2 минуты до приёма или в течение 20 минут после начала приёма пищи, необходимо учитывать время начала действия препарата при его применении у пациентов с сопутствующими заболеваниями или терапией, которые могут снижать скорость всасывания пищи. **Одновременное применение препаратов группы тиазолидиндиона и препаратов инсулина.** Сообщалось о случаях развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) при лечении пациентов тиазолидиндионами в комбинации с препаратами инсулина, особенно при наличии у таких пациентов факторов риска развития ХСН. Следует учитывать данный факт при назначении пациентам комбинированной терапии тиазолидиндионами и препаратами инсулина. При назначении такой комбинированной терапии необходимо проводить медицинские обследования пациентов на предмет выявления у них признаков и ХСН, увеличения массы тела и наличия отёков. В случае ухудшения у пациентов симптоматики сердечной недостаточности лечение тиазолидиндионами необходимо прекратить. **Антитела к инсулину.** При применении инсулина возможно образование антител. В редких случаях при образовании антител может потребоваться коррекция дозы инсулина для предотвращения случаев гипергликемии или гипогликемии. **Предотвращение случайных ошибок при применении препаратов инсулина.** Следует проинструктировать пациента о необходимости перед каждой инъекцией проверять маркировку на этикетке во избежание случайного перепутывания препарата Фиасп® с другим инсулином. **Форма выпуска.** Раствор для подкожного и внутривенного введения, 100 ЕД/мл, шприц-ручки ФлексТач® 3 мл №5. **Срок годности.** 30 месяцев. **Условия отпуска.** Отпускается по рецепту. Для более полной информации см. инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата.

Только для специалистов здравоохранения

RU20FSP00005



ООО «Ново Нордиск»
Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, д. 15, офис 41
Тел.: +7 (495) 956-11-32, факс: +7 (495) 956-50-13
www.novonordisk.ru • www.novonordisk.com

Фиасп®
сверхбыстродействующий
инсулин аспарт