

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

Сахарный диабет

Diabetes mellitus

ТОМ 23
выпуск 5 (2020)

научно-практический
медицинский журнал



ЭНЦ Эндокринологический
научный центр



РОССИЙСКАЯ
АССОЦИАЦИЯ
ЭНДОКРИНОЛОГОВ

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

УЧРЕДИТЕЛИ и ИЗДАТЕЛЬ:

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

«САХАРНЫЙ ДИАБЕТ»:

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

ИНДЕКСАЦИЯ:

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

Рекомендован ВАК

Импакт-фактор РИНЦ 2018

3,800*

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

КОНТАКТЫ РЕДАКЦИИ:

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

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

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

Сдано в набор 14.12.2020 г.
Подписано в печать 28.12.2020 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, №5

Сентябрь-Октябрь

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)
ХАИТОВ Р.М., д.м.н., академик РАН (Москва, Россия)
ХАЛИМОВ Ю.Ш., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)
AVOGARO A., MD, PhD (Падуя, Италия)
BATELINO 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	1.60
	SJR 2018	0.192*
	SNIP 2018	0.475

*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>

Diabetes Mellitus

Vol. 23 Issue 5 September-October 2020

BIMONTHLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

EDITOR-in-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-in-CHIEF

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

SCIENCE EDITOR

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

MANAGING EDITOR

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

EDITORIAL COUNCIL

AMETOV A.S., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

ANTSIFEROV M.B., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

AVOGARO A., MD, PhD, Professor (Padova, Italy)

BARANOV A.A., MD, PhD, Professor, Member of RAS* (Moscow, Russia)

BARDIMOVA T.P., MD, PhD, Professor (Irkutsk, Russia)

BATTELINO T., MD, PhD (Ljubljana, Slovenia)

BERSTEIN L.M., MD, PhD, Professor (Saint-Petersburg, Russia)

BONDAR I.A., MD, PhD, Professor (Novosibirsk, Russia)

DEMIDOVA T.Y., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

DOGADIN S.A., MD, PhD, Professor (Krasnoyarsk, Russia)

GALSTYAN G.R., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

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

KARPOV R.S., MD, PhD, Professor, Member of RAS* (Tomsk, Russia)

KARPOV Yu.A., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

KHAIKOV 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)

RASA I., MD, Lecturer (Riga, Latvia)

STAROSTINA E.G., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

SUPLOTOVA L.A., MD, PhD, Professor (Tyumen, Russia)

VALEEVA F.V., MD, PhD, Professor (Kazan, Russia)

VOROBYEV S.V., MD, PhD, Professor (Rostov-on-Don, Russia)

ZALEVSKAYA A.G., MD, PhD, Associate Professor (Saint-Petersburg, Russia)

СОДЕРЖАНИЕ TABLE OF CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	ORIGINAL STUDIES
<p>М.В. Шестакова, А.С. Колбин, Г.Р. Галстян, М.А. Арепьева, Е.Л. Зайцева, А.Ю. Майоров, О.И. Карпов, М.А. Проскурин, А.А. Курылев, И.И. Дедов 404</p> <p>«ДИАРИСК» — ПЕРВЫЙ ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ КАЛЬКУЛЯТОР РИСКА ПРЕДИАБЕТА И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА</p>	<p>Shestakova M.V., Kolbin A.S., Galstyan G.R., Arepeva M.A., Zaitseva E.L., Mayorov A.Y., Karpov O.I., Proskurin M.A., Kurilev A.A., Dedov I.I.</p> <p>«DIARISK» — THE FIRST NATIONAL PREDIABETES AND DIABETES MELLITUS TYPE 2 RISK CALCULATOR</p>
<p>Е.Е. Мишина, А.Ю. Майоров, П.О. Богомолов, Е.О. Люсина, А.О. Бугаев 412</p> <p>АССОЦИАЦИЯ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ</p>	<p>Mishina E.E., Mayorov A.Y., Bogomolov P.O., Liusina E.O., Bueverov A.O.</p> <p>ASSOCIATION OF INSULIN RESISTANCE AND NON- ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE</p>
<p>О.Н. Фазуллини, А.И. Корбут, М.В. Дашкин, В.В. Климонтов 424</p> <p>ФАКТОРЫ РИСКА СНИЖЕНИЯ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У МУЖЧИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА</p>	<p>Fazullina O.N., Korbut A.I., Dashkin M.V., Klimontov V.V.</p> <p>RISK FACTORS FOR DECREASED BONE MINERAL DENSITY IN MEN WITH TYPE 2 DIABETES</p>
<p>В.Н. Серебрякова, Е.А. Головина, А.В. Кавешников, В.С. Кавешников 434</p> <p>ЧАСТОТА НАЗНАЧЕНИЯ И ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ЛЕЧЕНИЮ СТАТИНАМИ У АМБУЛАТОРНЫХ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА С КОМОРБИДНОЙ СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ</p>	<p>Serebryakova V.N., Golovina E.A., Kaveshnikov A.V., Kaveshnikov V.S.</p> <p>PRESCRIBING FREQUENCY AND ADHERENCE TO STATINS IN OUTPATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND COMORBID CARDIOVASCULAR DISEASES</p>
<p>В.Б. Бреговский, О.В. Удовиченко, А.Г. Демина, Е.А. Берсенева, И.А. Карпова 442</p> <p>ПЕДОГРАФИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ГОТОВОЙ ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ ОБУВИ НА РАСПРЕДЕЛЕНИЕ НАГРУЗКИ ПОД СТОПАМИ У ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ</p>	<p>Bregovskiy V.B., Udovichenko O.V., Demina A.G., Berseneva E.A., Karpova I.A.</p> <p>PEDOGRAPHIC ASSESSMENT OF THE IMPACT OF OFF-THE-SHELF ORTHOPEDIC SHOES ON THE LOAD DISTRIBUTION UNDER THE FEET IN PATIENTS WITH A HIGH RISK OF DEVELOPING DIABETIC FOOT SYNDROME</p>
<p>К.И. Коновалова, М.М. Шишкин, Р.Р. Файзрахманов 452</p> <p>ВЫПОЛНЕНИЕ ФАКОЭМУЛЬСИФИКАЦИИ НАЧАЛЬНОЙ КАТАРАКТЫ У ПАЦИЕНТОВ С ДАЛЕКОЗАШЕДШЕЙ СТАДИЕЙ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ ВТОРЫМ ЭТАПОМ ПОСЛЕ ВИТРЕОРЕТИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ</p>	<p>Konovalova K.I., Shishkin M.M., Fayzrakhmanov R.R.</p> <p>PHACOEMULSIFICATION OF PRIMARY CATARACT BY THE SECOND STAGE AFTER VITREORETINAL SURGERY OF PROLIFERATIVE DIABETIC RETINOPATHY PATIENTS</p>
ОБЗОРЫ	REVIEWS
<p>Е.Е. Бибик, А.К. Еремкина, Ю.А. Крупинова, Н.В. Клементьева, Е.А. Добрева, Н.Г. Мокрышева 459</p> <p>НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И ДРУГИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ПЕРВИЧНОМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗЕ</p>	<p>Bibik E.E., Eremkina A.K., Krupinova J.A., Klementieva N.V., Dobreva E.A., Mokrysheva N.G.</p> <p>IMPAIRED GLUCOSE METABOLISM AND OTHER METABOLIC DISORDERS IN PATIENTS WITH PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM</p>
<p>Т.Ю. Демидова, С.Г. Зенина 467</p> <p>МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА И ВОЗМОЖНОСТИ ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ ТЕРАПИИ</p>	<p>Demidova T.Y., Zenina S.G.</p> <p>MOLECULAR GENETIC FEATURES OF THE DIABETES MELLITUS DEVELOPMENT AND THE POSSIBILITY OF PRECISION THERAPY</p>
<p>В.В. Салухов, Ю.Ш. Халимов, С.Б. Шустов, С.И. Попов 475</p> <p>ИНГИБИТОРЫ SGLT2 И ПОЧКИ: МЕХАНИЗМЫ И ОСНОВНЫЕ ЭФФЕКТЫ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА</p>	<p>Salukhov V.V., Khalimov Y.S., Shustov S.B., Popov S.I.</p> <p>SGLT2 INHIBITORS AND KIDNEYS: MECHANISMS AND MAIN EFFECTS IN DIABETES MELLITUS PATIENTS</p>

«ДИАРИСК» — ПЕРВЫЙ ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ КАЛЬКУЛЯТОР РИСКА ПРЕДИАБЕТА И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА



© М.В. Шестакова^{1,2*}, А.С. Колбин^{3,4}, Г.Р. Галстян¹, М.А. Арепьева⁴, Е.Л. Зайцева¹, А.Ю. Майоров¹, О.И. Карпов⁵, М.А. Проскурин⁴, А.А. Курылев³, И.И. Дедов¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва

³Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова, Санкт-Петербург

⁴Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

⁵АО «Санофи Россия», Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Необходимость создания отечественного калькулятора на базе опросника для скрининга населения на нарушения углеводного обмена.

ЦЕЛЬ. Разработать высокоспецифичный и чувствительный опросник-калькулятор риска предиабета (ПД) и сахарного диабета 2 типа (СД2) по обезличенным медицинским данным лиц, у которых эти диагнозы подтверждены в отечественном эпидемиологическом исследовании NATION.

МЕТОДЫ. Ретроспективный анализ обезличенной базы данных эпидемиологического исследования NATION (более 26 000 участников). С помощью математического моделирования, логистической регрессии, метода главных компонент, определения категориальных и бинарных переменных, корреляционного и однофакторного дисперсионного анализов устанавливались наиболее значимые факторы риска, ассоциированные с ПД и СД2.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Самые высокие коэффициенты логистической регрессии с уровнем достоверности не менее 95% для ПД — возраст ≥ 52 лет для женщин и ≥ 59 лет для мужчин (1,48); индекс массы тела ≥ 31 (0,75); окружность талии ≥ 100 см у женщин или ≥ 112 см у мужчин (0,90). Самые значимые коэффициенты для СД2 — возраст ≥ 52 лет у женщин или ≥ 59 лет у мужчин (1,24); индекс массы тела ≥ 31 кг/м² (1,19); обнаружение повышенного уровня глюкозы крови натощак в анамнезе (1,37); отношение окружность талии/окружность бедер $\geq 0,85$ у женщин или $\geq 0,92$ для мужчин (1,05), артериальная гипертензия (0,69). При создании опросника учтены коэффициенты корреляции, выполнена балльная оценка и создана анкета, позволяющая с чувствительностью 83,8% и специфичностью 59,3% предполагать наличие ПД и с чувствительностью 85,4% и специфичностью 73,6% — СД2. При итоге опроса в сумме 11 баллов и выше вероятно наличие СД2, при наборе от 7 до 11 баллов — ПД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Калькулятор на базе опросника (ДИАРИСК) позволяет направить на подтверждение диагнозов ПД и СД2 лиц при первичном осмотре или диспансеризации. Выдан патент на изобретение.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; эпидемиология; диагностика

«DIARISK» — THE FIRST NATIONAL PREDIABETES AND DIABETES MELLITUS TYPE 2 RISK CALCULATOR

© Marina V. Shestakova^{1,2*}, Alexey S. Kolbin^{3,4}, Gagik R. Galstyan¹, Maria A. Arepeva⁴, Ekaterina L. Zaitseva¹, Aleksander Y. Mayorov¹, Oleg I. Karpov⁵, Maxim A. Proskurin⁴, Alexey A. Kurilev³, Ivan I. Dedov¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

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

³The First Saint-Petersburg Pavlov State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

⁴Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

⁵Sanofi Russia, Moscow, Russia

BACKGROUND: The need to create a national questionnaire for screening the population for disorders of carbohydrate metabolism.

AIMS: Develop a highly specific and sensitive questionnaire-calculator of the risk of prediabetes (PreD) and diabetes mellitus type 2 (DM2T) based on depersonalized data of individuals who have these diagnoses confirmed in the national epidemiological study NATION.

METHODS: The express method of prediabetes (PreD) and diabetes mellitus type 2 (DM2T) risks has been created, validated and proposed for clinical usage for the first time in the Russian Federation, it was based of NATION epidemiologic study database (more than 26 000 participants). The following mathematical instruments have been used: mathematic modelling, main components methodology, binary variables, correlation analysis and single-factor analysis of variance.



RESULTS: Highest coefficients of logistic regression for PreD ($p < 0.05$) were identified for age — ≥ 52 years old for women and ≥ 59 years old for men (1,48); body mass index ≥ 31 (0.75); waist circumference ≥ 100 cm for women and ≥ 112 cm for men (0.90). In the same time coefficients for DM2T were for for age — ≥ 52 years old for women and ≥ 59 years old for men (1,24); body mass index ≥ 31 (1,19), high blood fasting glucose analysis in the past (1,37); waist circumference / hip circumference ratio ≥ 0.85 for women and ≥ 0.92 for men (1,05), high blood pressure (0.69). Correlation coefficients were taken into account and score has been used for specialized questionnaire creation. Sensitivity and specificity for PreD were 83,8% and 59,3% accordingly, for DM2T — 85,4% and 73,6% accordingly. DM2T may be suspected when total score of questionnaire is 11 and higher, and PreD — when total score will be ≥ 7 and < 11 .

CONCLUSIONS: The calculator based on questionnaire (DIARISK) allows to separate of potential patient for PreD and DM2T confirmation during first examination or dispensation. A patent for innovation has been issued.

KEYWORDS: *diabetes mellitus type 2; epidemiology; diagnosis*

В нашей стране, как и во всем мире, отмечается значимый рост заболеваемости сахарным диабетом 2 типа (СД2) [1]. Результаты масштабного российского эпидемиологического исследования NATION подтверждают, что распространенность заболевания составляет 5,4% в популяции от 20 до 79 лет, но диагностируется лишь 50% случаев СД2 [2]. Таким образом, расчетная численность пациентов с СД2 в России ожидается не менее 8–9 млн человек. К сожалению, диагностика не поспевает за ростом заболеваемости. Между тем уже стали общеизвестными истины, что только ранняя диагностика и своевременное эффективное лечение СД2 позволяют снизить риски микро- и макрососудистых осложнений, предупредить инвалидизацию и преждевременную смертность пациентов [3–5]. Подобный поход к проблеме — лечебный, социальный, адаптационный, и имеет существенные экономические перспективы как для общества, так и для пациента и его семьи. По сути, диабетология — отрасль медицины, способная многократно сохранять общественные и материальные ресурсы при своевременной диагностике и достижении целевого уровня контроля заболевания. Примененный нами в исследовании NATION способ выявления больных с помощью теста на гликированный гемоглобин (HbA_{1c}), обладающий высокой специфичностью и информативностью [6], показавший экономическую целесообразность внедрения [7], все же, по нашему убеждению, на данном этапе для первичной диагностики будет целесообразен не во всей популяции взрослых, а у группы риска по развитию СД2.

Скрининг на СД2 проводится, в том числе, с помощью имеющихся опросников-калькуляторов, к примеру, с помощью разработанного в Финляндии FINDRISK [8] или Американской диабетической ассоциацией ADA-risk-calculator [9]. Эти опросники составлены на основе эпидемиологических данных в зарубежных странах. До настоящего времени не было сформировано такого же инструмента, специфичного для нашей, отечественной популяции. Вместе с тем очевидно, что создание простого и специфичного, удобного как для самозаполнения, так и заполнения медперсоналом национального опросника-калькулятора для скрининга на СД2 назрело. События последних месяцев, заставившие содрогнуться весь мир, свидетельствуют о насущной необходимости более внимательного отношения к диагностике СД2, поскольку стало понятно, что течение новой коронавирусной инфекции более тяжелое при этом заболевании, а также при сочетании с его макрососудистыми осложнениями [10, 11]. Создание калькулятора стало возможным на основе анализа

уже упоминавшегося широкомасштабного эпидемиологического исследования NATION, выполненного Всероссийским научным центром эндокринологии Минздрава России при спонсорском участии компании АО «Санофи» (Франция) и одобренного в 2013 г. Независимым многопрофильным комитетом этической экспертизы клинических исследований Российской Федерации.

ЦЕЛЬ

Разработать высокоспецифичный и чувствительный опросник-калькулятор риска предиабета (ПД) и СД2 по обезличенным медицинским данным лиц, у которых эти диагнозы подтверждены в отечественном исследовании NATION.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Ретроспективный анализ обезличенной базы данных NATION с записями ответов на вопросы анкеты и лабораторными данными 26 620 участников.

Критерии соответствия

Проведена верификация по 253 признакам. Диагноз СД2 или состояние высокого риска СД2 (ПД) устанавливались по уровню гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) в соответствии с критериями Американской диабетической ассоциации (ADA, American Diabetes Association) [12]. В результате из общей базы были выделены две подгруппы лиц: с ПД ($5,7\% \leq HbA_{1c} < 6,5\%$) — 5324 человек и СД2 ($HbA_{1c} \geq 6,5\%$) — 1174 человека. Уровень $HbA_{1c} < 5,7\%$ рассуждался как нормальный, свидетельствующий об отсутствии нарушений углеводного обмена.

Анализ в подгруппах

Всем больным производили исследование индекса массы тела (ИМТ), окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ), измерение АД. Также использованы ответы на вопросы анкеты о случаях обнаруженного ранее повышенного уровня глюкозы крови натощак, наличии диагноза артериальной гипертензии, характере физической нагрузки, диагнозе СД2 у близких родственников, характере сна, употреблении овощей и фруктов, курении, посещении врача-эндокринолога, финансовом доходе, образовании, частоте употребления алкоголя, частоте употребления фастфуда и газированных сладких напитков, консервированных, копченых, избыточно

соленых продуктов, о приеме гиполипидемических препаратов, наличии установленных диагнозов — ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, атеросклероз, почечная недостаточность.

Статистический анализ и методы регистрации исходов

Имеющиеся данные базы подвергли математической обработке и математическому моделированию с задачей выбора основных критериев, которые с большой вероятностью были бы характерны/присущи для ПД и СД2 (рис. 1).

Для первичного отбора *переменных*, коррелирующих со значениями HbA_{1c} , был выполнен однофакторный дисперсионный анализ категориальных и бинарных *переменных*. Категориальные (номинальные) переменные — признаки, не подвергающиеся ранжированию, а бинарные переменные — признаки, принимающие значения 1 или 0 («да — нет», например, наследственность по СД2 есть — 1, нет — 0) [13]. Факторами для первичного отбора были статистически значимые различия значений HbA_{1c} между группами сравнения — норма, ПД и СД2; разница усредненных значений HbA_{1c} была установлена выше 0,1%, поскольку именно в данном случае это порог точности определения HbA_{1c} . Для выявления степени взаимосвязи уровня HbA_{1c} и других количественных *переменных* был проведен корреляционный анализ.

Для дальнейшей оценки влияния имеющихся признаков был проведен факторный анализ методом главных компонент. Метод главных компонент — один из основных способов уменьшить размерность данных, потеряв наименьшее количество информации [14]. Для оценки ошибки моделирования используется построение ROC-кривых (кривая ошибок) — графическая характеристика качества бинарного классификатора [15].

Также был проведен однофакторный дисперсионный анализ для определения существенного влияния на изменчивость признака различных факторов, а также для количественной оценки удельного веса каждого фактора, метод так называемых «главных компонент» [16]. Этот анализ количественных *переменных* проводили без учета данных роста, диастолического АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), исключенных ранее на этапе корреляционного анализа из-за низкой связи с диагнозами. В первую группу анализа (фактор 1) вошли: вес, ИМТ, окружность талии (ОТ); во вторую (фактор 2): возраст, соотношение ОТ/ОБ и систолическое АД. Примененный метод главных компонент позволил существенно сократить список *переменных*.

Таким образом, по совокупности нескольких независимых подходов в оценке факторов (статистический анализ, метод главных компонент, экспертная оценка эндокринологами), в начальный список были включены 20 *переменных*: возраст, ИМТ, ОТ/ОБ, ОТ, обнаружение ранее повышенного уровня глюкозы крови натощак, диагноз СД2 у близких родственников, повышенное систолическое АД, установленный диагноз артериальной гипертензии, выраженность физической нагрузки, потребление овощей и фруктов, курение, посещение врача-эндокринолога, финансовый доход, частота употребления алкоголя, частота употребления фастфуда и газированных сладких напитков, употребление консервированных, копченых, избыточно соленых продуктов от 4 раз в неделю и более, коррекция нарушений липидного обмена — прием гиполипидемических препаратов, диагнозы — ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, атеросклероз, почечная недостаточность, а также образование, нарушения сна (бессонница).



Рис. 1. Схематическое изображение моделирования.

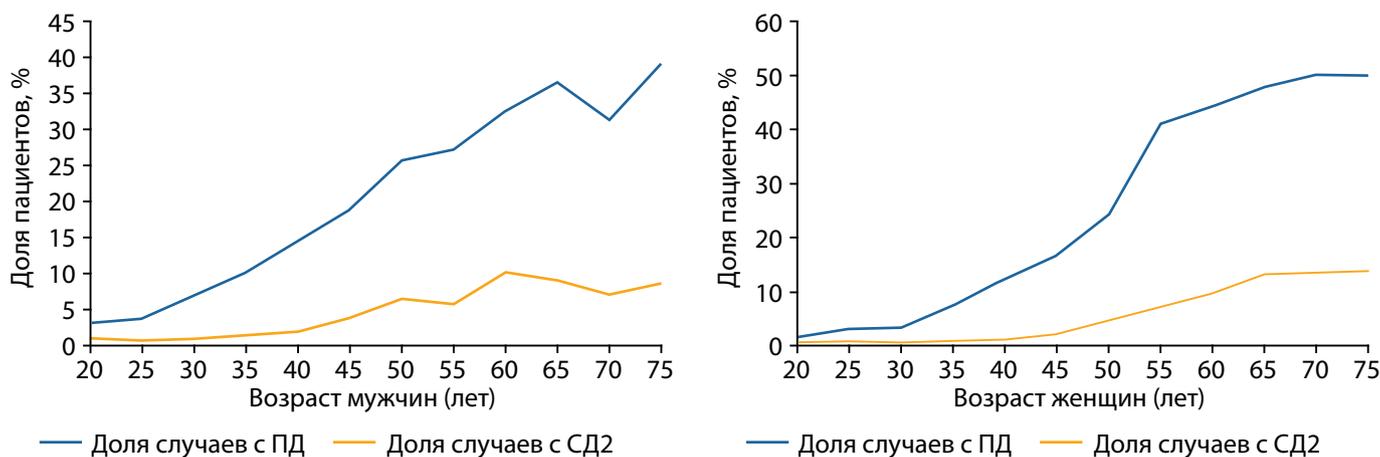


Рис. 2. Распределение долей пациентов с предиабетом (ПД) и сахарным диабетом (СД2) у мужчин и женщин в зависимости от возраста.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все количественные переменные были переведены в бинарный тип и разделены граничным значением. Граничные значения для определения пациента в ту или иную группу (норма, наличие ПД или СД2) выбирали, основываясь на анализе построенных графиков, примеры которых представлены на рис. 2.

Точки, соответствующие возрастам 40 и 60 лет, делят графики приблизительно на равные части как для мужчин, так и для женщин. В результате для анализа были выбраны следующие бинарные переменные: «возраст 40–60 лет» и «возраст более 61 года» (1 — да, 0 — нет). Таким же образом созданы по две переменные для ИМТ, ОТ. Впоследствии граничные значения для формирования бинарных переменных, наилучшим образом разделяющие пациентов с СД2 и норму, были скорректированы с помощью анализа чувствительности с учетом пола.

Для моделирования вероятности наличия СД2 и ПД в среде MATLAB R2014a была «обучена» логистическая

регрессия отдельно для каждого диагноза. Была проведена кросс-валидация, продемонстрировавшая стабильность результатов (коэффициенты логистической регрессии варьировались незначительно на разных обучающих подмножествах), ошибки классификации на тестовых подмножествах практически не отличались от ошибок на обучающих подмножествах. Для нахождения оптимальных границ той или иной переменной применяли анализ чувствительности для базы с СД2: строили зависимость между площадью под ROC-кривой и изменяемым значением границы для рассматриваемой переменной.

Порог для определения СД2 по результатам логистической регрессии, обеспечивающий хорошую чувствительность-специфичность, установили на уровне 3%, для определения случаев ПД — на уровне 20%. Кривая ошибок приведена на рис. 3. При этом чувствительность и специфичность определения ПД и СД2 с помощью логистической регрессии высоки и позволяют считать выбранные критерии переменных истинными (табл. 1).

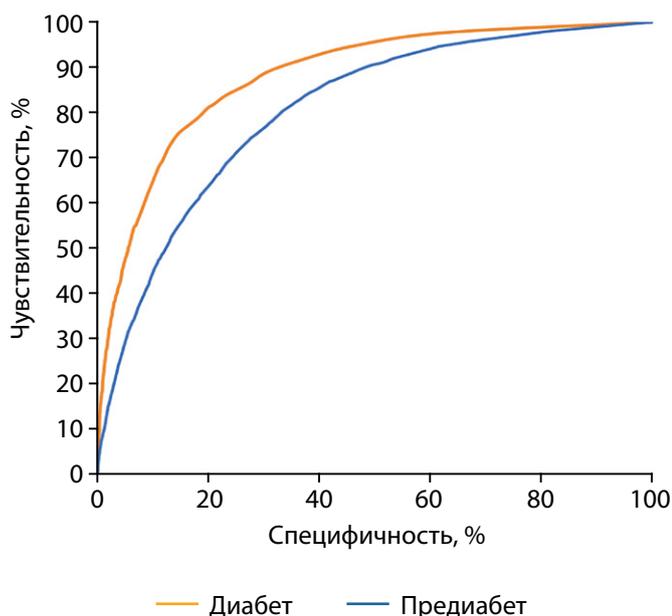


Рис. 3. ROC-кривые для модели с предиабетом и модели с сахарным диабетом 2 типа.

Таблица 1. Результаты для разных этапов моделирования нарушений углеводного обмена, %

Диагноз	Логистическая регрессия	Шкала	Анкета
Сахарный диабет 2 типа			
Чувствительность	83,9	86,2	85,4
Специфичность	76,8	73,5	73,6
PPV	12,3	11,2	11,8
NPV	99,2	99,3	99,2
Предиабет			
Чувствительность	75,1	76,8	83,8
Специфичность	71,5	69,7	59,3
PPV	40,3	39,4	34,5
NPV	91,8	92,1	93,5

Примечания: PPV — positive predictive value (прогностическая ценность положительного результата, вероятность наличия заболевания при положительном результате теста); NPV — negative predictive value (прогностическая ценность отрицательного результата, вероятность отсутствия заболевания при отрицательном результате теста).

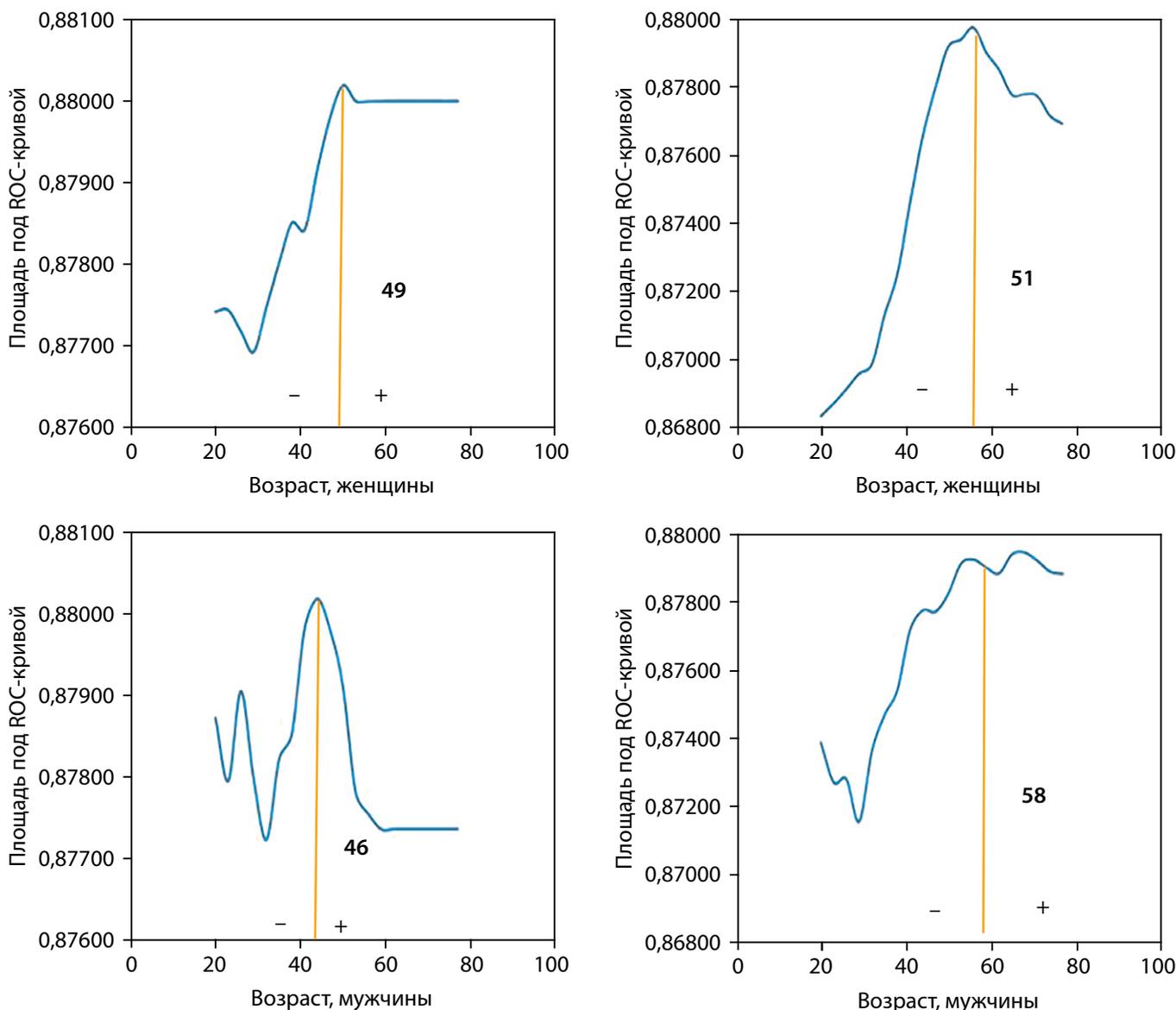


Рис. 4. Определение нижнего и верхнего порогов возраста для выявления нарушений углеводного обмена. Минусом обозначена зона снижения, плюсом — увеличения вероятности нарушений углеводного обмена.

На рис. 4 представлен пример определения границ переменных с помощью анализа чувствительности. Так, для возраста у женщин нижняя-верхняя границы для нарушений углеводного обмена составили 49–51 год, для мужчин — 46–58 лет. Границы ИМТ — 26–31 кг/м², ОТ у женщин — 73–100 см, у мужчин — 84–112 см, ОТ/ОБ — для женщин — 0,85, для мужчин — 0,92, систолическое АД — 132 мм рт.ст. Определены основные коэффициенты корреляции, и на основании весовых соотношений каждому признаку присвоен определенный балл (табл. 2).

Нами была разработана и апробирована анкета для скрининга на ПД и СД2. Потенциальный пациент тестируется, отвечая на вопросы, которым соответствуют баллы (табл. 3).

Если в сумме по итогам ответов набрано ≥ 7 баллов, но < 11 баллов, то это расценивается как высокий риск ПД, если ≥ 11 баллов — как высокий риск СД2, что требует проведения скрининга на выявление этих состояний. Если < 7 — скрининг не нужен, но если возраст находится в пределах пороговых значений, необходимо динамическое наблюдение. Скрининг предпочтительнее осуществлять с определением HbA_{1c} , что является клинически и экономически обоснованным [7].

Примеры использования анкеты

1. Мужчина, возраст 47 лет (4,5 балла); ИМТ=25 кг/м² (0); ОТ=122 см (2,5); ОТ/ОБ=1,09 (2); систолическое АД=150 мм рт.ст. (3,5); диагноз СД2 родственникам не устанавливался (0); ранее не обнаруживали повышение уровня глюкозы в крови (0); пациент не занимается спортом (0); диагноз артериальной гипертензии не устанавливался (0), не употребляет консервированные, копченые, избыточно соленые продукты (0). Далее суммируем баллы по всем пунктам: 12,5 балла. Это значение превышает вычисленный порог в 11 баллов, следовательно, мужчина нуждается в обследовании на СД2 с высокой вероятностью подтверждения диагноза.
2. Мужчина, возраст 44 года (0 баллов); ИМТ=24 кг/м² (0); ОТ=122 см (2,5); ОТ/ОБ=1,09 (2); систолическое АД=150 мм рт.ст. (3,5); диагноз СД2 родственникам не устанавливался (0); ранее не обнаруживали повышение уровня глюкозы в крови (0); пациент не занимается спортом (0); диагноз артериальной гипертензии не устанавливался (0), не употребляет консервированные, копченые, избыточно соленые продукты (0). Далее суммируем баллы по всем пунктам: 8,0 балла.

Таблица 2. Результаты расчета коэффициентов регрессии и баллов для шкалы

Изученный признак	Коэффициент логистической регрессии		Баллы шкалы	
	ПД	СД2	ПД	СД2
Возраст 49–51 год для женщин, 46–58 лет для мужчин	0,91	0,82	3,0	4,5
Возраст ≥ 52 лет для женщин, ≥ 59 лет для мужчин	1,48	1,24	4,5	6,5
Индекс массы тела 26–30 кг/м ²	0,43	0,59	1,5	3,5
Индекс массы тела ≥ 31 кг/м ²	0,75	1,19	2,5	6,5
Повышение уровня глюкозы крови натощак в анамнезе	0,63	1,37	2,0	7,5
Окружность талии 73–100 см у женщин, 84–112 см у мужчин	0,41	0,35	1,5	1,5
Окружность талии ≥ 101 см у женщин, ≥ 113 см у мужчин	0,90	0,39	3,0	2,5
Окружность талии/окружность бедер $\geq 0,85$ для женщин и $\geq 0,92$ для мужчин	0,39	1,05	1,5	5,5
Диагноз артериальной гипертензии установлен	0,15	0,11	1,0	0
Систолическое артериальное давление ≥ 132 мм рт.ст.	0,18	0,69	1,0	3,5
Прием гиполипидемических средств	0,37	-0,07	1,5	0
Наличие СД2 у близких родственников	0,26	0,39	1,5	2,5
Потребление консервированных, копченых, избыточно соленых продуктов от 4 раз в неделю и более	0,11	0,2	1,5	1,5
Достаточная физическая нагрузка	-0,14	-0,18	0	-1,5

Примечания: ПД — предиабет; СД2 — сахарный диабет 2 типа.

Таблица 3. Анкета для направления пациента на обследование по поводу предиабета и сахарного диабета 2 типа

Параметр	Баллы
Возраст	
<49 лет для женщин, <46 лет для мужчин	0
49–51 год для женщин, 46–58 лет для мужчин	4,5
≥ 52 лет для женщин, ≥ 59 лет для мужчин	6,5
Индекс массы тела	
<26 кг/м ²	0
26–30 кг/м ²	3,5
≥ 31 кг/м ²	6,5
Был ли когда-либо обнаружен повышенный уровень сахара в капиллярной/венозной крови натощак	
Да	7,5
Нет	0
Окружность талии ≥ 100 см у женщин, ≥ 112 см у мужчин	
Да	2,5
Нет	0
Окружность талии/окружность бедер $\geq 0,85$ для женщин; $\geq 0,92$ для мужчин	
Да	2
Нет	0
Привычное систолическое АД ≥ 132 мм рт.ст.	
Да	3,5
Нет	0
Устанавливался ли диагноз СД2 кровным родственникам (родители, дети, братья, сестры)	
Да	2,5
Нет	0
Достаточная физическая нагрузка	
Да (физическая нагрузка несколько раз в неделю или ежедневно более 30 мин при интенсивной физической нагрузке)	-1,5
Нет (физическая нагрузка отсутствует, либо 2–4 раза в месяц, либо <30 мин ежедневно)	0
Потребление консервированных, копченых, избыточно соленых продуктов от 4 раз в неделю и более	
Да	1,5
Нет	0
Пороговые значения для скрининга	
На СД2	≥ 11
На ПД	≥ 7 и <11

Примечания: ПД — предиабет; СД2 — сахарный диабет 2 типа, АД - артериальное давление.

Это значение попадает в расчетный промежуток ≥ 7 и < 11 , а, следовательно, мужчина нуждается в обследовании на ПД с высокой вероятностью подтверждения диагноза.

ОБСУЖДЕНИЕ

Впервые в России на основе эпидемиологического исследования NATION был разработан, апробирован и предложен способ экспресс-оценки риска наличия СД2 или ПД у лиц российской популяции. Применяли следующие математические инструменты — математическое моделирование, метод главных компонент, категориальные (номинальные) переменные, бинарные переменные, корреляционный анализ и однофакторный дисперсионный анализ. Было показано, что перевод показателей в бинарную шкалу позволяет сравнивать коэффициенты в модели, выделяя более значимые параметры. Например, самые высокие коэффициенты логистической регрессии для ПД — возраст ≥ 52 лет для женщин и ≥ 59 лет для мужчин (1,48); ИМТ ≥ 31 кг/м² (0,75); ОТ ≥ 100 см у женщин или ≥ 112 см у мужчин (0,90).

Самые значимые коэффициенты для СД2 — возраст ≥ 52 лет у женщин или ≥ 59 лет у мужчин (1,24), ИМТ ≥ 31 кг/м² (1,19); обнаружение повышенного уровня глюкозы натощак в крови (1,37); отношение ОТ/ОБ $\geq 0,85$ у женщин или $\geq 0,92$ для мужчин (1,05), артериальная гипертензия (0,69).

Методология настоящего исследования в целом схожа с работами К. Heikes и соавт. [17] и J. Lindström и соавт. [8]. Основными факторами риска СД2 в публикации К. Heikes были: возраст, пол, масса тела, ОТ/ОБ, артериальная гипертензия и наличие СД2 у близких родственников [17]. Эти данные согласуются с полученными нами результатами, однако чувствительность и специфичность определения ПД и СД2 модели К. Heikes и соавт. составили 77,65% и 51,36%, что ниже в сравнении с разработанной нами моделью. Чувствительность и специфичность по опроснику составили 85% и 73% соответственно. По-видимому, в каждой нации/популяции есть свои некоторые особенности корреляции факторов риска развития рассматриваемых нарушений углеводного обмена, что отражается на чувствительности и специфичности разрабатываемых подходов к его диагностике [18].

Разработанная модель является первой, основанной на обширных эпидемиологических данных российской популяции. На основании новизны подхода Роспатентом выдан Патент на изобретение «Способ экспресс-оценки риска наличия сахарного диабета 2 типа или предиабета у лиц российской популяции» (Патент №2730949 от 26 августа 2020 г., положительное решение от 19 марта 2020 г.).

Ограничения исследования

В исходной базе NATION искусственно был увеличен порог параметров для СД2 (итоговая вероятность положительного диагноза) в логистической регрессии для повышения чувствительности метода. Также для классификации случаев нарушения углеводного обмена не использован метод опорных векторов, поскольку 3% пациентов с $HbA_{1c} > 6,5\%$ воспринимались моделью как выбросы параметров, что могло привести к потере чувствительности метода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Впервые в отечественной практике на основании эпидемиологических данных построена модель для скрининга на ПД и СД2.
2. Наиболее значимыми факторами риска СД2 в российской популяции являются: возраст, ИМТ, окружность талии, соотношение окружности талии и бедер, наследственная отягощенность по СД2 и артериальная гипертензия.
3. Чувствительность и специфичность построенной модели логистической регрессии для СД2 высокие и составили 83,9% и 76,8% соответственно.
4. Созданный на основе моделирования опросник для скрининга на ПД и СД2 может быть применен в повседневной практике, в том числе и в рамках диспансеризации. Он может быть заполнен пациентом самостоятельно, а результат оценен специалистом.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Финансирование работы. Работа выполнена за счет личных средств авторского коллектива. База данных исследования NATION передана НИИЦ эндокринологии компанией Санофи для анализа на безвозмездной основе.

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

Участие авторов. Шестакова М.В., Колбин А.С., Карпов О.И. — разработка концепции исследования, написание и редактирование статьи; Галстян Г.Р., Майоров А.Ю. — разработка концепции исследования, валидация данных; Арепьева М.А. — разработка концепции математического анализа, математический и статистический анализ; Проскурин М.А., Курылев А.А. — математическое моделирование, верификация полученных математических данных; Дедов И.И. — научное консультирование, редактирование рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический отчет по данным Федерального регистра сахарного диабета // *Сахарный диабет*. — 2017. — Т. 20. — №1. — С. 13-41. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. Epidemiology of diabetes mellitus in Russian Federation: clinical and statistical report according to the federal diabetes registry. *Diabetes Mellitus*. 2017;20(1):13-41 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM8664>
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // *Сахарный диабет*. — 2016. — Т. 19. — №2. — С. 104-112. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes Mellitus*. 2016;19(2):104-112 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>
3. Сабанов В.И., Дьяченко Т.С., Горбаткова И.В., Бердник Е.Ю. Эффективность скрининг-анкетирования по выявлению среди населения сахарного диабета II типа // *Волгоградский научно-медицинский журнал*. — 2010. — Т. 28. — №4. — С. 23-26. [Sabanov VI, Dyachenko TS, Gorbatkova IV, Berdnik EJ. Effectiveness of screening questionnaire identifying the populations with type II diabetes. *Volgogradskiy nauchno-medicinskiy zhurnal*. 2010;28(4):23-26 (In Russ.)].

4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Клинические рекомендации. Сахарный диабет 2 типа у взрослых // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — S2. — С. 1-103. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Clinical Guidelines. Diabetes Mellitus Type 2 in adults. *Diabetes mellitus*. 2020;23(S2):1-103 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM23S2>
5. Догадин С.А., Крижановская Е.В., Виноградова С.В., и др. Результаты скрининга жителей Красноярска на сахарный диабет // *Сахарный диабет*. — 2004. — Т. 7. — №1. — С. 8-10. [Dogadin SA, Krizhanovskaya EV, Vinogradova SV, et al. Rezultati skrininga zhiteley Krasnoyarska na sakharniy diabet. *Diabetes Mellitus*. 2004;7(1):8-10 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5893>
6. Галстян Г.Р. Международные рекомендации по исследованию уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) как диагностического критерия сахарного диабета и других нарушений углеводного обмена // *Сахарный диабет*. — 2010. — №4. — С. 57-61. [Galstyan GR. International guidelines on the study of glycated hemoglobin (HbA1c) level as a diagnostic criterion for diabetes mellitus and other disorders of carbohydrate metabolism. *Diabetes Mellitus*. 2010;4:57-61 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6059>
7. Шестакова М.В., Колбин А.С., Карпов О.И., и др. Экономическая ценность определения гликированного гемоглобина для диагностики сахарного диабета 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №6. — С. 504-514. [Shestakova MV, Kolbin AS, Karpov OI, et al. An economic value of the glycated hemoglobin test in diabetes mellitus type 2 diagnosis. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(6):504-514 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12205>
8. Lindstrom J, Tuomilehto J. The Diabetes Risk Score: A practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care*. 2003;26(3):725-731. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.26.3.725>
9. American diabetes association (ADA) risk calculator. Доступно по: <https://www.mdcalc.com/american-diabetes-association-ada-risk-calculator>. Ссылка активна на 06.07.2020.
10. Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2020;14(4):303-310. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.004>
11. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(6):546-550. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30152-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30152-2)
12. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes — 2018. *Diabetes Care*. 2018;41(S.1). doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-Sint01>
13. *Основы теории статистики*. Учебное пособие / Ред. В.В. Полякова, Н.В. Шаброва. 2-е изд., испр. и доп. — Екатеринбург: Уральский федеральный университет; 2015. — 148 с. [Osnovi teorii statistiki. Uchebnoe posobie / Ed. Polyakova VV, Shabrova NV. Ural Federal Univers. 2-d Ed, Ekaterinburg; 2015:1-148 (In Russ.)]. ISBN 978-5-7996-1520-8
14. Айвазян С.А., Бухштабер В.М., Енюков И.С., Мешалкин Л.Д. *Прикладная статистика. Классификация и снижение размерности*. — М.: Финансы и статистика; 1989. — 607 с. [Ayvazyan SA, Bukhshtaber VM, Enyukov IS, Meshalkin LD. *Prikladnaya statistika. Klassifikatsiya i snizhenie razmernosti*. M.: Finansi i statistika; 1989:1-607 (In Russ.)].
15. Green DM, Swets JA. *Signal detection theory and psychophysics*. New York, NY: John Wiley and Sons Inc; 1966. ISBN 0-471-32420-5
16. Юденков В.А. *Дисперсионный анализ*. — Минск: Бизнесофсет; 2013. — 76 с. [Yudenkov VA. *Dispersionniy analiz*. Minsk: Biznesofset; 2013. 76 p. (In Russ.)]
17. Heikes KE, Eddy DM, Arondekar B, Schlessinger L. Diabetes Risk Calculator: A simple tool for detecting undiagnosed diabetes and pre-diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31(5):1040-1045. doi: <https://doi.org/10.2337/dc07-1150>
18. Rajput R, Garg K, Rajput M. Prediabetes Risk Evaluation Scoring System [PRESS]: A simplified scoring system for detecting undiagnosed Prediabetes. *Prim Care Diabetes*. 2019;13(1):11-15. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2018.11.011>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

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

Колбин Алексей Сергеевич, д.м.н., профессор [Alexey S. Kolbin, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1919-2909>; eLibrary SPIN: 7966-0845; e-mail: alex.kolbin@mail.ru

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

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

Арепьева Мария Александровна [Maria A. Arepeva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7923-1167>;

e-mail: arepeva.maria@gmail.com

Зайцева Екатерина Леонидовна, к.м.н. [Ekaterina L. Zaitseva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3735-019X>;

eLibrary SPIN: 1075-3022; e-mail: zai.kate@gmail.com

Майоров Александр Юрьевич, д.м.н. [Aleksander Y. Mayorov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5825-3287>;

eLibrary SPIN: 4275-7779; e-mail: education@endocrincentr.ru

Карпов Олег Ильич, д.м.н., профессор [Oleg I. Karpov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9370-5020>;

e-mail: oikar2012@gmail.com

Проскурин Максим Александрович [Maxim A. Proskurin]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9468-0953>;

eLibrary SPIN: 7406-2352; e-mail: proskurin.m@gmail.com

Курылев Алексей Александрович, к.м.н. [Alexey A. Kurilev, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3031-4572>;

eLibrary SPIN: 4470-7845; e-mail: alexey-kurilev@yandex.ru

Дедов Иван Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН [Ivan I. Dedov, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8175-7886>; eLibrary SPIN: 5873-2280; e-mail: dedov@endocrincentr.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Шестакова М.В., Колбин А.С., Галстян Г.Р., Арепьева М.А., Зайцева Е.Л., Майоров А.Ю., Карпов О.И., Проскурин М.А., Курылев А.А., Дедов И.И. «ДИАРИСК» — первый отечественный калькулятор риска предиабета и сахарного диабета 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №5. — С. 404–411. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12570>

TO CITE THIS ARTICLE:

Shestakova MV, Kolbin AS, Galstyan GR, Arepeva MA, Zaitseva EL, Mayorov AY, Karpov OI, Proskurin MA, Kurylev AA, Dedov II. «DIARISK» — the first national prediabetes and diabetes mellitus type 2 risk calculator. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(5):404-411. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12570>

АССОЦИАЦИЯ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ



© Е.Е. Мишина^{1*}, А.Ю. Майоров¹, П.О. Богомолов², Е.О. Люсина², А.О. Буеверов^{2,3}

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

²Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского, Москва

³Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Количество пациентов с хроническими нарушениями обмена веществ, такими как ожирение, сахарный диабет 2 типа (СД2) и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), растет с угрожающей скоростью во всем мире как в развитых, так и в развивающихся странах. В мире распространенность НАЖБП приближается к 25%. Среди пациентов с СД2 у 70–80% диагностируется НАЖБП. Инсулинорезистентность (ИР) признана одним из основных патогенетических факторов развития самого распространенного хронического заболевания печени — НАЖБП.

ЦЕЛЬ. Данная поисковая работа направлена на определение вклада степени ИР в прогрессирование НАЖБП; сравнение золотого стандарта определения ИР (клэмп-тест) и по математической модели (НОМА-IR).

МЕТОДЫ. Проведено наблюдательное одномоментное открытое сравнительное исследование по принципу «случай-контроль». Объектами исследования стали пациенты с избыточной массой тела и ожирением, у которых ранее не было диагностировано нарушений углеводного обмена, без вторичных причин накопления жира в печени. В процессе обследования были проведены клинико-лабораторные исследования, получены индексы ИР (М-индекс, НОМА-IR индекс), поставлен диагноз нарушения углеводного обмена (или его отсутствия), проведена биопсия печени, верифицированы морфологический и клинический диагнозы.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В анализ включены сведения о 60 пациентах, они разделены на 3 группы: без НАЖБП (7 человек), со стеатозом (18 человек), с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) (35 человек). Группы были сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела (ИМТ), гликированному гемоглобину. При оценке степени ИР методом гиперинсулинемического эугликемического клэмп-теста у 19 человек выявлена тяжелая степень ИР, у 28 человек — средняя степень, у 8 — легкая степень, у 5 человек не выявлено ИР. В трех исследуемых группах медиана ИР соответствовала средней степени и значимо не различалась. При сравнении золотого стандарта определения ИР и с помощью математической модели (НОМА-IR) выявлена обратная значимая корреляция ($p=0,0001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В ходе проведенного исследования не выявлено корреляционной взаимосвязи между степенью ИР и степенью выраженности НАЖБП. Данный результат свидетельствует о наличии других патогенетических факторов, влияющих на прогрессирование НАЖБП.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инсулинорезистентность; неалкогольная жировая болезнь печени; сахарный диабет; неалкогольный стеатогепатит; ожирение

ASSOCIATION OF INSULIN RESISTANCE AND NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

© Ekaterina E. Mishina^{1*}, Alexander Y. Mayorov¹, Pavel O. Bogomolov², Ekaterina O. Liusina², Alexey O. Bueverov^{2,3}

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Moscows regional Research Clinical institute n.a. M.F. Vladimirskiy, Moscow, Russia

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

BACKGROUND: The number of patients with chronic metabolic disorders such as obesity, type 2 diabetes mellitus (T2D) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is growing at an alarming rate worldwide in both developed and developing countries. In the world, the prevalence of NAFLD is approaching 25%. Among patients with T2D, 70–80% are diagnosed with NAFLD. Insulin resistance (IR) is recognized as one of the main pathogenetic factors in the development of the most common chronic liver disease — NAFLD.

AIM: Our search work was aimed at determining the contribution of the degree of IR to the progression of NAFLD; compare the gold standard for the determination of IR (clamp) and the mathematical model (HOMA-IR).

METHODS: An observational one-stage open comparative study was conducted on the basis of the case-control principle. The objects of the study were overweight and obese patients who had not previously been diagnosed carbohydrate metabolism disorders, without secondary causes of fat accumulation in the liver. During the examination, clinical and laboratory



studies were carried out, IR indices (M-index, HOMA-IR index) were obtained, a diagnosis of carbohydrate metabolism disturbance (or its absence) was made, a liver biopsy was made, morphological and clinical diagnoses were made.

RESULTS: The analysis included information about 60 patients, they are divided into 3 groups: without NAFLD (7 people), with steatosis (18 people), with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) (35 people), groups are comparable by age, gender, and body mass index (BMI), glycated hemoglobin. When assessing the degree of IR using the hyperinsulinemic euglycemic clamp test, 19 showed a severe degree of IR, 28 had a moderate degree, 8 had a mild degree, and 5 had no IR. In the three studied groups, the median IR corresponded to an average degree and did not significantly differ. When comparing the gold standard for determining IR and the mathematical model (HOMA-IR) in the studied groups, a negative significant correlation was revealed ($p = 0,0001$).

CONCLUSIONS: In the course of our study, no correlation was found between the degree of IR and the severity of NAFLD. This result allows us to think about other pathogenetic factors that affect the progression of NAFLD.

KEYWORDS: *insulin resistance; nonalcoholic fatty liver disease; type 2 diabetes mellitus; nonalcoholic steatohepatitis; obesity*

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — это наднозологическая группа хронических заболеваний, возникающих в результате взаимодействия генетических факторов и факторов окружающей среды. Гистологически НАЖБП представлена поражением печени в виде стеатоза, неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), НАСГ с фиброзом, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [1]. Основные патофизиологические звенья НАЖБП представлены жировой инфильтрацией печени, тесно связанной с инсулинорезистентностью (ИР), воспалением и процессами фиброгенеза.

В мире распространенность НАЖБП приближается к 25%, самая высокая — на Ближнем Востоке и в Южной Америке, самая низкая — в Африке. Прогнозируется, что в США количество пациентов с НАЖБП возрастет с 83,1 млн в 2015 г. (что составляет примерно 25% популяции) до 100,9 млн в 2030 г. [2]. Естественное течение НАЖБП весьма вариабельно, что обусловлено влиянием многочисленных факторов: окружающей среды, микробиома, метаболизма, сопутствующих заболеваний и генетических факторов риска. Патогенетические механизмы, инициирующие болезнь и определяющие ее прогрессирование, характеризуются значительной гетерогенностью. Одним из таких факторов является наличие нарушения углеводного обмена, такого как сахарный диабет 2 типа (СД2). По данным Международной диабетической федерации [3], численность больных с СД в 2019 г. возросла до 463 млн человек. В Российской Федерации (РФ) также отмечается рост заболеваемости [4]. По данным Федерального регистра СД, в РФ на окончание 2018 г. на диспансерном учете состояло более 4,5 млн человек, что составляет 3,1% населения.

Наличие системной ИР является важнейшей характеристикой пациентов с НАЖБП. Первое упоминание о роли ИР при болезнях печени датировано еще 1967 г. [5], когда она была выявлена у пациентов с циррозом. В 2001 г. активно проводились исследования, направленные на вышеуказанную тему [6, 7]. В 2002 г. ИР признана одним из ведущих патогенетических факторов развития НАЖБП [8]. В исследовании 1999 г. [9] для оценки ИР была использована математическая модель гомеостаза глюкозы HOMA-IR, которая с тех пор стала использоваться в эпидемиологических исследованиях для демонстрации связи НАЖБП и метаболического синдрома. Клемп-тест впервые был использован Somert и соавт. [10]; ими было показано, что повышенная ИР

при НАЖБП приводит к нарушенной инсулинзависимой супрессии липолиза. В начале изучения данной проблемы исследования с использованием гиперинсулинемического эугликемического клемп-теста со стабильными изотопами продемонстрировали, что печень и мышцы являются главными органами-мишенями повышенной ИР у пациентов с НАСГ [6]. Далее были проведены исследования, продемонстрировавшие важность жировой ткани в качестве основного источника жирных кислот (~60%) для печени в процессе синтеза липидов как у здоровых людей [11], так и у пациентов с НАСГ [12]. Жировая ткань обладает высокой чувствительностью к инсулину. При отсутствии ИР (т.е. в состоянии нормальной чувствительности к инсулину) инсулин способствует накоплению липидов через поглощение жирных кислот, реэстерификацию и липогенез *de novo* и одновременно ингибирует липолиз триглицеридов — процесс их гидролиза при участии гормончувствительной липазы с образованием неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК). Избыток НЭЖК образуется в кровотоке, когда в организм поступает избыточное количество жиров, превышающее энергетические потребности. Этот избыток превращается в триглицериды, которые при наличии генетической предрасположенности накапливаются в жировой ткани в виде жировых отложений. Чем больше масса жировой ткани, тем интенсивнее липолиз, вследствие чего в кровоток поступает больше жирных кислот, что приводит к их накоплению в плазме в виде НЭЖК [13].

Проведены исследования с участием пациентов с НАСГ, у которых была зарегистрирована нарушенная чувствительность к инсулину жировой ткани путем измерения уровней циркулирующих в крови НЭЖК (они были повышены в состоянии как натощак, так и гиперинсулинемии) [14]. В последующих исследованиях [15] у пациентов с НАСГ подтверждена тяжелая дисфункция жировой ткани с использованием различных оценочных шкал, включая вычисление жирового ИР-индекса, определение концентрации инсулина, вызывающая снижение уровня сывороточных НЭЖК на половину от максимального (INS 1/2-max НЭЖК), микродиализ жировой ткани и определение циркулирующих адипоцитокинов. В последнем исследовании показано, что именно дисфункция подкожножировой клетчатки, вероятно, играет ключевую роль в липотоксичности при НАСГ. В то же время данная находка может быть результатом «эффекта массы». Последующие исследования с большей мощностью потребуются для оценки

вклада подкожножировой клетчатки по сравнению с висцеральным жиром в прогрессирование НАЖБП.

В последние годы особое внимание уделяется генетическим факторам, которые могут играть роль в этиологии НАЖБП, в частности, некоторым генетическим полиморфизмам, вовлеченным в развитие заболевания (например, PNPLA3, TM6SF2, APOB). Они были идентифицированы в рамках исследования геномной ассоциации (GWAS) [16]. Важность генетических факторов и факторов, связанных с микробиотой, в развитии НАСГ была подчеркнута исследованиями, в которых выявлен более высокий риск фиброза среди членов семьи с аналогичным диагнозом [17].

ЦЕЛЬ

Данная поисковая работа направлена на определение вклада степени ИР в прогрессирование НАЖБП; сравнение золотого стандарта определения ИР (клемп-тест) и по математической модели (НОМА-IR).

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено наблюдательное одномоментное открытое сравнительное исследование по принципу «случай-контроль».

Критерии соответствия

Критерии включения:

- возраст от 18 до 65 лет;
 - пациенты без сахароснижающей терапии;
 - Индекс массы тела (ИМТ) более 27,5 кг/м²;
 - подписанное информированное согласие.
- Критерии невключения:
- СД 1 типа и другие специфические типы СД;
 - прием сахароснижающей терапии;
 - гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) более 9%;
 - онкологические заболевания в анамнезе;
 - перенесенное ОРВИ или обострение хронического заболевания в течение последнего месяца, тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы за последние 6 мес (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, коронарное шунтирование, коронарная ангиопластика, застойная сердечная недостаточность III–IV по NYHA);
 - наличие причин вторичного накопления жира в печени, таких как избыточное потребление алкоголя (более 21 усл. ед. в неделю для мужчин и более 14 усл. ед. в неделю для женщин, 1 усл. ед. — 10 г чистого спирта), использование препаратов, влияющих на накопление жира (глюкокортикоиды, метотрексат, амиодарон, синтетические эстрогены, тамоксифен, дилтиазем), наследственные и вирусные заболевания печени [18];
 - беременность, планирование беременности.

Условия проведения

Набор пациентов проводился во время амбулаторных приемов на базах следующих учреждений: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России и ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт

им. М.Ф. Владимирского». Все лабораторные и инструментальные вмешательства проводились на указанных базах. Каждый пациент совершил по шесть амбулаторных визитов и один визит в рамках дневного стационара.

Продолжительность исследования

Включение и обследование пациентов проводились с июня 2017 г. по июнь 2019 г.

Описание медицинского вмешательства

Определение общеклинических и гормональных показателей, оценка наличия различных видов нарушения углеводного обмена

У всех пациентов проведены антропометрическое исследование (измерение роста, массы тела, окружности талии и бедер), сбор анамнеза (длительность избыточной массы тела/ожирения, наличие сопутствующих заболеваний, получаемые медикаментозные препараты).

Всем больным проведено определение уровня HbA_{1c} и глюкозы (сыворотка) для подтверждения/исключения СД. Пациентам, которым не был поставлен диагноз СД по данным определения глюкозы и HbA_{1c}, проведен пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) с 82,5 г моногидрата глюкозы; тест выполнен с соблюдением требований его проведения [19]. Данное исследование позволило определить группу пациентов с предиабетом (нарушенная гликемия натощак/нарушенная толерантность к глюкозе).

Клинико-лабораторные исследования включали оценку липидного спектра (уровни общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП)), «печеночных» маркеров (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), общего билирубина, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ)), почечной функции (креатинин, с расчетом скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) по СКД-ЕР1, мочевины), кальция, ферритина, общего белка, мочевой кислоты. Гормональные исследования включали определение тиреотропного гормона (ТТГ), С-пептида, иммунореактивного инсулина (ИРИ).

Определение инсулинорезистентности

Расчет производился по математической модели гомеостаза глюкозы НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment — Insulin Resistance) и в ходе гиперинсулинемического эугликемического клемп-теста. Гиперинсулинемический эугликемический клемп-тест является золотым стандартом определения ИР. Исследование выполнялось утром, натощак. Во время исследования пациент принимал горизонтальное положение, в локтевые вены обеих рук устанавливались внутривенные катетеры: один из них для введения растворов (инсулин и глюкоза), второй — для забора крови и последующего измерения уровня глюкозы. Точность введения инсулина обеспечивалась шприцевым дозатором (Perfusor compact; B. Braun, Германия); инсулин вводился с постоянной скоростью 40 мЕд/мин/м² площади поверхности тела или 1 мЕд/кг/мин для достижения гиперинсулинемии с целью подавления продукции глюкозы печенью и собственной секреции инсулина. Глюкоза вводилась в виде 20% раствора в дозе, необходимой для стабилизации целевого уровня глюкозы плазмы 5,3±0,3 ммоль/л,

точность скорости введения обеспечивалась с помощью волюметрического дозатора (Infusomat fmS; B. Braun, Германия). Общая продолжительность исследования составляла 4–6 ч. После начала инфузии и тенденции к снижению уровня гликемии скорость введения глюкозы увеличивалась исследователем. Измерение уровня глюкозы плазмы и коррекция введения глюкозы производились каждые 5 мин с помощью глюкометра OneTouch VerioPro+ (LifeScan, США). Через 120–240 мин достигалось динамическое равновесие: скорость введения глюкозы равна скорости поглощения ее тканями. Таким образом, общее количество глюкозы, вводимое за последние 60–120 мин исследования в равновесном состоянии, характеризует индекс чувствительности к инсулину. После окончания исследования инфузию инсулина прекращали. Введение глюкозы продолжали в течение 30–40 мин с высокой скоростью для предотвращения гипогликемии в условиях подавленной продукции глюкозы печенью.

Ультразвуковая диагностика

Всем пациентам из исследуемых групп проведены ультразвуковое исследование брюшной полости для оценки размеров и структурных изменений печени и эластография сдвиговой волны печени для оценки ее упругости. Ультразвуковое исследование проводилось на аппарате Voluson E8 (GE, США), эластография сдвиговой волны — на аппарате Super Sonic Imagine's Aixplorer® (SuperSonicImagine, Франция).

Оценка наличия и стадии неалкогольной жировой болезни печени

Всем больным выполнена чрескожная пункционная биопсия под непрерывным ультразвуковым контролем с использованием доплерографических методов с дальнейшим гистологическим исследованием биоптата печени. Пункционная биопсия печени выполнялась стандартным набором инструментов одноразового применения с использованием пункционной иглы Herafix (типа Menghini) диаметром 1,4–1,6 мм. Манипуляция выполнялась в стандартном положении больного лежа на спине с наклоном влево. Место пункции выбирали с помощью перкуссии и ультразвукового сканирования. Место прокола локализовалось в 8–9-м межреберье справа по среднеподмышечной линии. Перед пункцией печени проводилась местная инфильтрационная анестезия 0,5% раствором новокаина или 2% раствором лидокаина. Полученный материал фиксировался в стандартном забуференном растворе 10% формалина по методу Лилли и направлялся на гистологическое исследование. После процедуры больному в течение 4 ч предписывался строгий постельный режим, на область пункции накладывался пузырь со льдом на 2 ч, через 6 ч контролировались показатели гемограммы: гемоглобин, гематокрит, содержание эритроцитов.

Гистологическое исследование биоптата печени

Материал, полученный в результате пункционной биопсии печени, заливался в парафин. С каждого блока приготавливалось 25–30 срезов, смонтированных на нескольких стеклах по группам. Окрашивание материала проводилось гематоксилин-эозином и пикрофуксином по методу ван Гизона. После приготовления серии микропрепаратов печеночной паренхимы проводили гистологический анализ с помощью светового микроскопа Primo Star (Carl Zeiss). Оценивались структурные измене-

ния ткани: индекс гистологической активности (ИГА), индекс фиброза, а также наличие и степень выраженности стеатоза гепатоцитов. Вычисление ИГА проводилось полуквантитативным методом с использованием балльной шкалы Knodell (1991 г.), согласно которой оценивается выраженность трех основных характеристик — некроза, клеточной дистрофии и воспалительной инфильтрации. Оценка индекса фиброза проводилась по методу K.G. Ishak (1994 г.). При наличии жировых вакуолей в гепатоците, занимающих более 5% площади клетки, был диагностирован стеатоз гепатоцитов. Для определения степени поражения печени использовалась классификация NAS (NAFLD activity score) (2005 г.).

Основной исход исследования

Основными конечными точками исследования являлись индексы ИР (М-индекс, HOMA-IR), показатели функций почек и печени, липидного профиля крови и углеводного обмена, показатели плотности печени (по данным эластографии печени), показатели фиброза печени по данным пункционной биопсии (фиброз по METAVIR и Ishak), показатели стеатоза (по Brunt), балльная шкала НАСГ (NAS).

Анализ в группах

Были сформированы группы, разделенные по признаку наличия НАЖБП («нет НАЖБП», «стеатоз», «НАСГ»).

Методы регистрации исходов

Определение общеклинических и гормональных показателей, оценка наличия различных видов нарушения углеводного обмена

Уровень HbA_{1c} (референсный интервал 4–6%) определялся на анализаторе D10 (BioRad, США) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Уровень глюкозы сыворотки (референсный интервал 3,1–6,1 ммоль/л) проводился на биохимическом анализаторе Architect c8000 (Abbott Diagnostics, Abbotpark, IL, США).

На основании полученных данных по показателям HbA_{1c}, глюкозы, данных ПГТТ был установлен диагноз нарушения углеводного обмена (или его отсутствия) на основании критериев Всемирной организации здравоохранения (2006 г.) [19].

Анализ остальных биохимических показателей также был выполнен на биохимическом анализаторе Architect c8000 (Abbott Diagnostics, Abbotpark, IL, США): общий холестерин, триглицериды, ЛПНП, ЛПВП, АЛТ, АСТ, билирубин общий, щелочная фосфатаза, ГГТ, креатинин (с расчетом СКФ), мочевины, кальций общий, ферритин, общий белок, мочевины, кислоты.

Определение ИРИ (2,3–26,4 мЕд/л), С-пептида (референсный интервал 1,1–4,4 нг/мл), ТТГ (референсный интервал 0,25–3,5 мМЕ/л) проводилось на электролюминесцентном анализаторе Cobas 6000 (Roche, Швейцария) стандартными наборами.

Забор крови для определения вышеперечисленных лабораторных показателей проводился утром натощак.

Определение индексов инсулинорезистентности

В исследовании ИР определялась на основании гиперинсулинемического зугликемического клэмп-теста и расчетным методом на основании математической

модели гомеостаза глюкозы НОМА-IR. В ходе проведения клэмп-теста был получен коэффициент утилизации (М-индекс), который является средним арифметическим из 6–8 дискретных значений скорости инфузии глюкозы в течение 30–40 мин равновесного состояния гликемии, деленным на массу тела за 1 мин. Степени тяжести ИР в зависимости от М-индекса: ≤ 2 мг/кг/мин — тяжелая; >2 –4 мг/кг/мин — средняя; >4 –6 мг/кг/мин — легкая; >6 мг/кг/мин — нет ИР [20].

Для определения индекса НОМА-IR использовалась следующая формула, разработанная D. Matthews [21]: индекс ИР = ИРИО (мкЕд/мл) \times ГПН (ммоль/л) / 22,5, где ИРИО — иммунореактивный инсулин натощак; ГПН — глюкоза плазмы натощак.

По данным исследований [22], показатель НОМА-IR более 2,77 является отражением ИР.

Оценка наличия и выраженности НАЖБП

Для оценки степени фиброза печени, ИГА и активности НАЖБП применялись шкалы: Knodell, Metavir, Шкала оценки активности НАЖБП (NAFLD activity score — NAS). Шкала NAS была предложена в 2005 г. на основе консенсуса экспертов, в ее основу легли ранее используемые шкалы E. Brunt и Matteoni. Результат шкалы NAS оценивает степень морфологических изменений в баллах (от 0 до 8): выраженность стеатоза печени, внутридолькового (лобулярного) воспаления, баллонной дистрофии гепатоцитов и стадию фиброза (табл. 1) [23].

Результаты оценки:

- NAS 0–2 — диагноз НАСГ маловероятен;
- NAS 3–4 — «серая зона»;
- NAS ≥ 5 — вероятный НАСГ.

При использовании полуколичественного анализа по Knodell ИГА оценивается как минимальная при 1–3, мягкая (слабая) — 4–8, умеренная — 9–12, выраженная — 13 и более баллов.

Сравнение индексов фиброза печени по METAVIR, Ishak, Knodell представлено в табл. 2.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России (выписка из протокола №11 от 14 октября 2015г.). Все пациенты, включенные в исследование, подписывали информированное согласие.

Статистический анализ

Статистический анализ проводили с использованием непараметрических методов статистики, посредством SPSS Statistics, v14.0 (SPSSInc, США). Описательные статистические данные в работе представлены в виде: медианы (Me) и интерквартильного интервала [25; 75]. Для выявления взаимосвязи между переменными использовались следующие непараметрические статистические методы: корреляционный анализ Спирмена, критерий Хи-квадрат,

Таблица 1. Шкала NAS (NAFLD activity score)

Стеатоз, %	Лобулярное воспаление	Баллонная дистрофия
<5 (0 баллов)	Отсутствует (0 баллов)	Отсутствует (0 баллов)
5–33 (1 балл)	<2 фокусов в поле зрения (1 балл)	Слабая (1 балл)
34–66 (2 балла)	2–4 фокуса (2 балла)	Умеренная/выраженная (2 балла)
Фиброз печени (стадия)	1 а, b: зона 3 ацинуса 1 с: портальный фиброз 2: зона 3 ацинуса + портальный/перипортальный фиброз 3: фиброзные септы 4: ложные дольки, нарушение архитектоники (цирроз)	

Таблица 2. Индексы фиброза печени по Knodell, Ishak, METAVIR

Баллы	Knodell	Ishak	METAVIR
0	Фиброз отсутствует	-	-
1	Фиброзное расширение портальных трактов	Фиброзное расширение портальных трактов с/без короткими фиброзными септами	Звездчатое расширение портальных трактов без образования септ
2	Расширение портальных трактов + перипортальные септы	Фиброзное расширение большинства портальных трактов с/без короткими фиброзными септами	Расширение портальных трактов с единичными перипортальными септами
3	Мостовидный фиброз, портопортальные/ портоцентральные септы	Фиброзное расширение портальных трактов с единичными мостовидными портопортальными септами	Многочисленные портоцентральные септы без цирроза
4	Цирроз	Фиброзное расширение портальных трактов с единичными мостовидными портопортальными и портоцентральными септами	Цирроз
5	-	-	-
6	-	Цирроз	-

U-критерий Манна–Уитни (для двух независимых переменных), критерий Краскела–Уоллиса (для трех и более независимых переменных), критерий V Крамера. За уровень значимости принят $p < 0,05$ при проверке статистических гипотез.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

Были скринированы 103 человека, из них в исследование были включены 60 человек: 23 человека с отсутствием нарушений углеводного обмена, 14 — с предиабетом и 23 — с СД2. По данным гистологического исследования, 7 человек были без НАЖБП, 18 — со стеатозом и 35 — с НАСГ (рис. 1). Среди пациентов без НАЖБП у 3 не диагностировано нарушений углеводного обмена, у 2 диагностирован предиабет, у 2 — СД2; среди пациентов со стеатозом у 9 не диагностировано нарушений углеводного обмена, у 3 диагностирован предиабет, у 6 — СД2; из 35 пациентов с НАСГ у 12 не выявлено нарушений углеводного обмена, у 8 диагностирован предиабет, у 15 — СД2. Применяя критерий V Крамера, исследуемые группы сопоставимы по виду нарушения углеводного обмена.

В табл. 3 представлена клинико-лабораторная характеристика трех групп пациентов.

Основными критериями включения являлись ИМТ более $27,5 \text{ кг/м}^2$ и возраст от 18 до 65 лет, что полностью со-

блюдается в данных трех группах. Для исключения причин вторичного накопления жира в печени проведены гормональные (ТТГ) и биохимические (ферритин) анализы.

Для оценки истинной ИР мы не включали в исследование пациентов, уже находящихся на сахароснижающей терапии (диагноз нарушения углеводного обмена впервые был установлен в исследовательском центре).

Основные результаты исследования

У большинства пациентов не было клинических симптомов заболевания; в остальных случаях отмечены такие неспецифические симптомы, как усталость, утомляемость, дискомфорт в животе. По данным ультразвукового исследования гепатомегалия выявлена у 39 больных (65%), диффузные изменения печени по типу жирового гепатоза — у 60 пациентов (100%). При анализе биохимических показателей воспаления у 24 пациентов (40%) зарегистрировано повышение АЛТ и у 24 пациентов (40%) — АСТ. Повышение ГГТ и щелочной фосфатазы наблюдалось у 23 и 10 больных соответственно. Гиперферритинемия зарегистрирована у 21 пациента; при дополнительном анализе показателей обмена железа и генетическом исследовании был исключен наследственный гемохроматоз. Почти у всех пациентов (58–96,6%) выявлена дислипидемия в той или иной степени. Гиперинсулинемия констатирована у 18,3% пациентов. У 26,7% пациентов отмечено увеличение уровня С-пептида.

По данным эластографии медиана плотности ткани печени у всей выборки пациентов составила

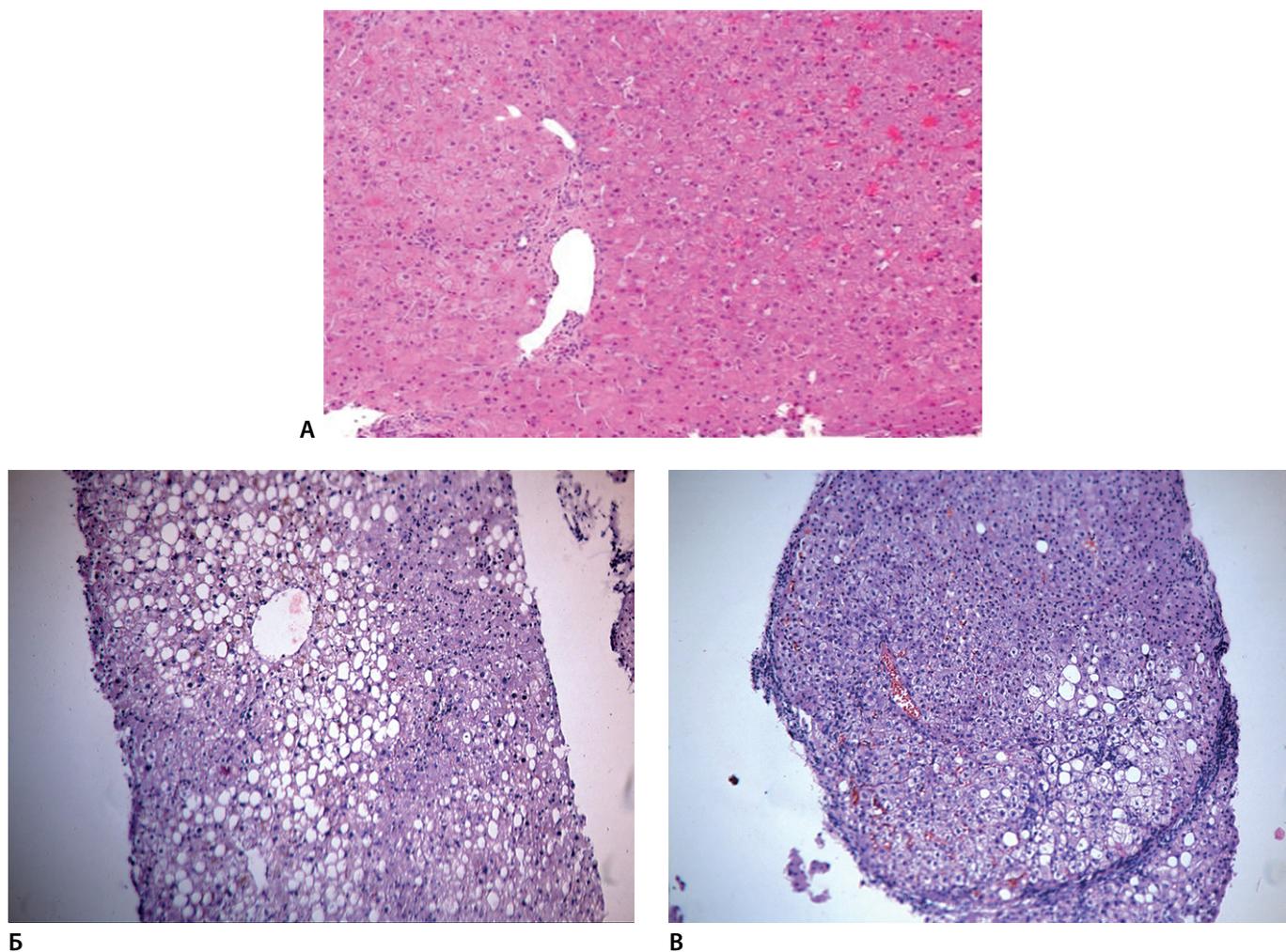


Рис. 1. Примеры гистологического исследования печени пациентов. А — неалкогольная жировая болезнь печени отсутствует; Б — стеатоз; В — неалкогольный стеатогепатит.

Таблица 3. Клинико-лабораторная характеристика пациентов, включенных в исследование (Ме [Q25; Q75])

Параметр	Без НАЖБП	Стеатоз	НАСГ	Референсные интервалы
Пол (М/Ж), n	4/3	13/5	14/21	-
Возраст, лет	54 [36; 58]	47 [42,25; 53,25]	49 [37; 56]	-
Рост, м	1,72 [1,65; 1,84]	1,73 [1,68; 1,78]	1,67 [1,60; 1,77]	-
Масса, кг	104,9 [90,0; 110,0]	98 [88,5; 106,5]	95 [87,6; 112,4]	-
Индекс массы тела, кг/м ²	32,3 [31,1; 34,6]	32,08 [30,02; 35,32]	35,2 [31,6; 38,6]	-
Окружность талии, см	110 [104; 110]	107,5 [101,2; 112,5]	109 [103; 114]	-
Окружность бедер, см	110 [108; 113]	105,5 [104,0; 115,25]	111 [106; 117]	-
HbA _{1c} , %	5,6 [5; 6,8]	5,75 [5,25; 8,47]	6,0 [5,4; 6,8]	4–6
Лейкоциты, 10 ⁹ кл/л	6,46 [5,36; 7,02]	6,79 [5,53; 8,37]	6,69 [5,51; 7,77]	3,9–10
Гемоглобин, г/л	147 [138; 154]	147 [139,5; 154,75]	144 [132; 152]	132–172
СОЭ, мм/ч	15 [3; 25]	15,5 [8,75; 21,7]	13 [10; 25]	2–15
Общий холестерин, ммоль/л	6,23 [5,24; 6,45]	5,68 [5,03; 6,85]	5,53 [4,92; 6,14]	3,3–5,2
ЛПНП, ммоль/л	3,9 [3,51; 4,75]	3,81 [2,98; 4,4]	3,51 [2,81; 4,04]	1,1–3
ЛПВП, ммоль/л	1,17 [0,94; 1,6]	1,05 [0,9; 1,28]	1,11 [0,88; 1,3]	0,9–2,6
Триглицериды, ммоль/л	1,52 [1,09; 1,71]	2,11 [1,31; 2,75]	1,74 [1,39; 2,48]	0,1–1,7
АЛТ, ЕД/л	29 [23; 163]	35 [29; 51,5]	52 [32,4; 80]	0–55
АСТ, ЕД/л	28 [21; 131]	27,5 [19,5; 32]	33 [22; 50]	5–34
Общий билирубин, мкмоль/л	15 [8,9; 25,3]	12,95 [9,48; 18,13]	11,75 [9,68; 13,53]	3,4–20,5
ЩФ, ЕД/л	109 [91; 151]	117,5 [70; 176,7]	82 [66; 125]	50–150
ГГТ, ЕД/л	44 [34; 171]	44 [27; 80,5]	51 [41; 76]	12–64
Креатинин, мкмоль/л	69,4 [65,4; 72,6]	75,75 [67,18; 87,73]	69,5 [62,7; 78,9]	63–110
рСКФ по CKD-EPI, мл/мин/1,73 м ²	101 [92; 105]	87,5 [100; 107,2]	101 [91; 106,5]	-
Мочевина, ммоль/л	5 [3,2; 5,1]	4,95 [4,23; 5,73]	5,1 [4; 5,5]	3,2–7,4
Мочевая кислота, мкмоль/л	353,67 [271,78; 442,73]	371,66 [315,95; 432,28]	371,3 [318; 432,22]	202–416
Общий белок, г/л	75 [67; 75]	73 [69; 76,25]	73 [68; 76]	64–83
Кальций общ., ммоль/л	2,35 [2,2; 2,39]	2,33 [2,27; 2,37]	2,31 [2,29; 2,37]	2,15–2,55
Ферритин, мкг/л	123 [93,2; 199,1]	147,75 [86,23; 196]	128 [78; 221,7]	15–160
ТТГ, мМЕ/л	0,98 [0,81; 2,57]	1,54 [1,01; 2,01]	1,56 [1,23; 2,28]	0,25–3,5
ИРИ, мЕд/л*	17,79 [8,96; 25,34]	12,7 [10,26; 16,17]	21,88 [14,81; 31,89]	2,3–26,4
С-пептид, нг/мл	3,66 [2,6; 4,55]	3,35 [3,03; 3,9]	4,07 [3,08; 5,17]	1,1–4,4

Примечания: *при сравнении групп по указанным показателям $p < 0,05$. СОЭ — скорость оседания эритроцитов; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспаратаминотрансфераза; ЩФ — щелочная фосфатаза; ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ТТГ — тиреотропный гормон; ИРИ — иммунореактивный инсулин.

6,65 [6,3; 6,9] кПа. Соотношение стадий фиброза печени по шкале METAVIR на основании результатов эластографии представлено следующим образом: стадия F0 выявлена у 11,7% (n=7) пациентов, F1 — у 71,7% (n=43), F2 — у 11,7% (n=7), F3 — у 1,6% (n=1), F4 — у 3,3% (n=2). Полученные данные подтверждены гистологическим исследованием (степень фиброза по эластографии коррелирует со степенью фиброза по Metavir в гистологическом исследовании) ($p < 0,001$). Стоит отметить малое количество пациентов с фиброзом, что в значительной степени затруднило оценку методики, однако пациенты соответствовали критериям включения.

При оценке степени ИР методом гиперинсулинемического эугликемического клэмп-теста у 19 человек выявлена тяжелая степень ИР, у 28 человек — средняя, у 8 —

легкая, у 5 человек не выявлено ИР. В трех исследуемых группах медианы ИР соответствовали средней степени и значимо не различались.

Учитывая полученные данные, можно сделать вывод, что ИР выявлена во всех исследуемых группах как по данным гиперинсулинемического эугликемического клэмп-теста, так и по данным математической модели гомеостаза глюкозы НОМА-IR (показатели более 2,77). Однако значимых различий по степени выраженности ИР в исследуемых группах получено не было (табл. 4). Обнаружена обратная корреляция между М-индексом и выраженностью стеатоза ($p=0,012$; $p=0,030$). Выявлены различия в уровне ИРИ между пациентами со стеатозом без воспаления и с НАСГ — у пациентов с НАСГ ИРИ был достоверно больше ($p=0,001$).

Таблица 4. Сравнительная характеристика показателей инсулинорезистентности в исследуемых группах (Me [Q25; Q75])

Параметр	Без НАЖБП	Стеатоз	НАСГ	p1-2	p2-3	p1-3
M-индекс, мг/кг/мин	3,30 [3,10; 6,99]	3,10 [1,69; 3,75]	2,6 [1,4; 3,5]	0,244	0,382	0,058
НОМА-IR	3,99 [2,28; 5,90]	3,38 [2,59; 4,77]	7,3 [3,88; 11,8]	1,000	0,010	0,475

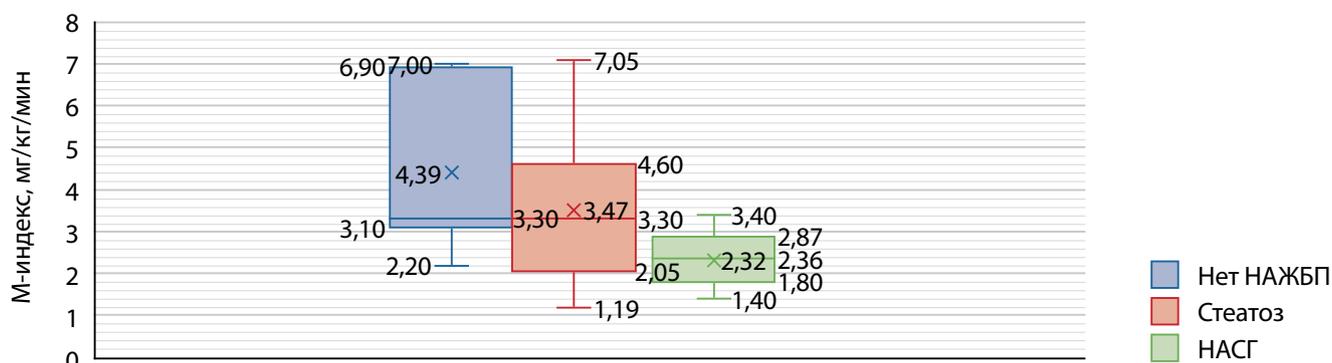


Рис. 2. Степень инсулинорезистентности по данным клэмп-теста у пациентов без неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), со стеатозом, с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) (Me [Q25; Q75]).

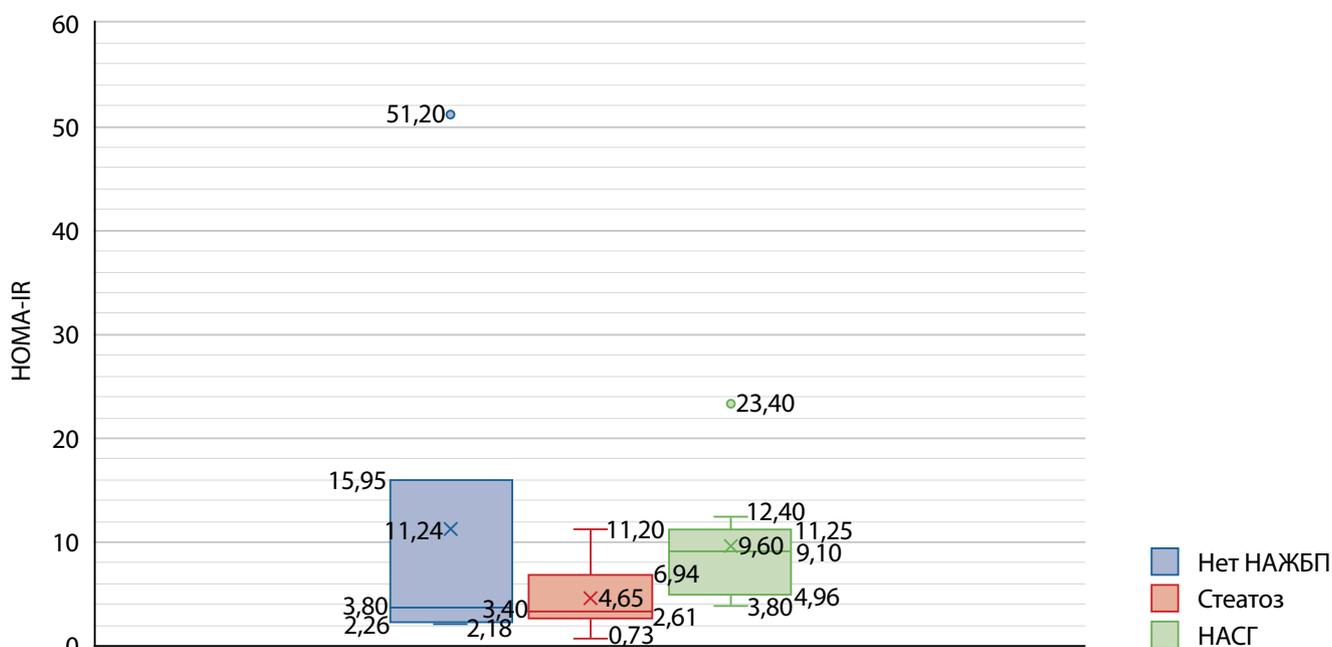


Рис. 3. Степень инсулинорезистентности по данным НОМА-IR у пациентов без неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), со стеатозом, с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) (Me [Q25; Q75]).

Сравнение золотого стандарта определения ИР (клэмп-тест) и математической модели (НОМА-IR) в исследуемых группах выявило обратную корреляционную зависимость ($p=0,0001$).

Анализируя данные, полученные в результате гистологического исследования, следует отметить, что закономерно выявлена разница между тремя исследуемыми группами по показателям воспаления (ИГА по Knodell — $p=0,018$, воспаления по шкале NAS — $p=0,004$) и стеатоза (% стеатоза (Brunt) — $p=0,0001$), однако не отмечено разницы в показателях фиброза между изучаемыми группами пациентов. Последнее может быть объяснено малой выборкой пациентов с высокой степенью фиброза.

Таким образом, при сравнении пациентов без НАЖБП, со стеатозом и с НАСГ не выявлено значимой разницы

в степени ИР, оцененной по двум методикам (гиперинсулинемический эугликемический клэмп-тест, математическая модель гомеостаза глюкозы НОМА-IR) (рис. 2, 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

На примере 3 групп пациентов, сопоставимых по возрасту, полу, характеристикам избыточной массы тела/ожирения, нарушениям углеводного обмена, показано, что ключевую роль в прогрессировании НАЖБП играет именно наличие ИР, а не ее степень. Данный результат служит основанием для обсуждения иных причин, имеющих влияние на прогрессирование заболевания.

Обсуждение основного результата исследования

Причинно-следственная связь между НАЖБП и ИР не вызывает сомнения — она была доказана еще в начале XXI в. — Marchesini и соавт. в ходе гиперинсулинемического эугликемического клэмп-теста продемонстрировали снижение инсулинзависимой утилизации глюкозы при НАЖБП [7]. В ходе данного исследования подтверждена ассоциация ИР и НАЖБП, согласно золотым стандартам методик определения указанных патологических процессов (гиперинсулинемический эугликемический клэмп-тест и биопсия печени соответственно). Полученные нами результаты соответствуют продемонстрированным ранее другими исследователями. Хорошо известно, что у пациентов с НАЖБП отмечается более выраженная ИР, чем у пациентов без НАЖБП, даже если они худые и не имеют нарушений углеводного обмена [24]. У пациентов с НАЖБП ИР представлена в мышцах, печени и жировой ткани [6, 24, 25]. Накопление жира в печени является результатом дисбаланса между захватом, синтезом, выведением и окислением жирных кислот. Данный процесс является независимым признаком ИР, а накопление внутримышечного и висцерального жира, с другой стороны, является точным предиктором развития ИР [26]. Эта теория согласуется с теорией липотоксичности, свидетельствующей о том, что накопление липидов в нежировых тканях ведет к клеточному стрессу и нарушению сигнальных путей действия инсулина. Вместе с тем в последнее время исследований, посвященных вкладу степени ИР в прогрессирование НАЖБП, не проводилось. Стоит обратить внимание на исследование A. Sanyal [6], в котором исследователи сообщают о наличии периферической ИР как у пациентов со стеатозом, так и у пациентов с НАСГ по сравнению с контролем. По данным представленных показателей у пациентов с НАСГ отмечается более выраженная ИР. Однако достоверность представлена для всех трех групп — 9,5/7,7/4,5 ($p < 0,03$), попарно группы не сравнивались, как приведено в данных нашего исследования. Также в ограничения исследования стоит отнести численность пациентов — по 6 пациентов в каждой группе. Получившиеся отличия степени ИР у пациентов со стеатозом и НАСГ, по сравнению с группой контроля, были выявлены в связи с другой группой контроля, в отличие от нашей работы. В исследовании A. Sanyal группа контроля представляла собой добровольцев с нормальным ИМТ для изучения нормального метаболизма в ходе гиперинсулинемического эугликемического клэмп-теста. В нашей работе группой сравнения была группа пациентов без НАЖБП, но с избыточной массой тела/ожирением.

Что касается других исследований, проведенных в последнее время, то большинство из них направлено не на изучение корреляции степени ИР со степенью выраженности НАЖБП, а на поиск медикаментозных агентов для лечения НАЖБП, особенно активно изучается роль сахароснижающих препаратов на регресс НАЖБП. Так, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) являются многообещающей группой препаратов, оказывающих влияние не только на углеводный обмен, но и на НАЖБП. Печеночный эффект данной группы препаратов оказывается через не прямые пути, такие как модуляция уровней инсули-

на и глюкагона, улучшение чувствительности к инсулину путем изменения массы тела и других механизмов, которые пока не изучены [27]. Улучшение чувствительности к инсулину на фоне лечения арГПП-1 показано не только у пациентов с СД2 [28], но и у пациентов с НАСГ [29]. В 2013 г. проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование «Эффективность и действие лираглутида при НАСГ» LEAN [30], в котором изучались влияние и безопасность лираглутида у пациентов с подтвержденным диагнозом НАСГ. Ученые пришли к выводу, что препарат был безопасен и привел к улучшениям гистологических показателей НАСГ. В ходе вышеуказанного исследования проведено субисследование [29], в рамках которого оценивалось влияние лираглутида на органоспецифическую чувствительность к инсулину, регуляцию обмена липидов печени и дисфункцию жировой ткани при подтвержденном биопсией НАСГ. Пациентам были сделаны парные гиперинсулинемические эугликемические клэмп-тесты, исследование со стабильными изотопами, микродиализ жировой ткани и определение профиля сывороточных адипоцитоклинов и метаболического профиля. In vitro были проведены изотопные опыты на первичных человеческих гепатоцитах. Установлено, что лираглутид способен восстановить чувствительность печени к инсулину у пациентов с НАСГ, но механизмы пока неясны. Авторы предположили, что лираглутид может стать препаратом, меняющим течение НАСГ. Также внимание исследователей уделялось ингибиторам дипептидилпептидазы-4 (идПП-4). В исследовании Mасаuley и соавт. [31] оценивалось печеночное содержание триглицеридов и ИР на фоне 6 мес лечения вилдаглиптином. Стоит отметить, что для оценки ИР использовался клэмп-тест, однако указанные параметры определялись у пациентов с СД2 без оценки патологии печени. В выводах представлены данные о снижении печеночного содержания триглицеридов (оцененных при помощи МРТ) и АЛТ плазмы, ИР на фоне лечения не изменилась. В 2017 г. Joy и соавт. [32] оценили вклад 24-недельного лечения ситаглиптином на регресс фиброза и других гистологических показателей НАСГ, однако результат оказался отрицательным, в исследование были включены 12 человек. В 2018 г. [33] 40 пациентам проводилось лечение ситаглиптином в течение года, отмечилось улучшение показателей стеатоза и баллонирования гепатоцитов, показатели фиброза не изменились. В контрольной группе на фоне снижения массы также отмечилось улучшение показателей стеатоза, что явилось сложностью в понимании вклада идПП-4. В последнее время идет активное изучение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) и их влияния на коморбидные состояния, в том числе на НАЖБП. Получены значимые данные о том, что на фоне приема препаратов данной группы снижается активность АЛТ плазмы [34, 35, 36], происходит уменьшение признаков печеночного стеатоза (количественным методом подсчета печеночного жира или при помощи протонной магнитно-резонансной спектроскопии), сопровождающееся снижением массы тела. Пока проведено лишь небольшое 12-недельное исследование с участием 10 пациентов с подтвержденным

диагнозом НАСГ и СД2 [37], в котором исследователи заявляют о положительном влиянии канаглифлозина на жир в печени и маркеры фиброза, но количество пациентов было невелико, что требует проведения дальнейших подтверждающих работ. Заслуживает внимания пилотная работа 2019 г., где у участников исследования были взяты повторные биопсии печени на фоне 24-недельного лечения эмпаглифлозином. Выявлено значительное улучшение показателей стеатоза, баллонирования и фиброза по сравнению с плацебо [38]. Учитывая небольшую численность участников, требуются дальнейшие наблюдения. Особое внимание стоит обратить на действие пиоглитазона при НАЖБП. На основании четырех [37–39, 41, 42] проведенных рандомизированных контролируемых исследований, европейские (1) и американские (18) рекомендации по лечению НАЖБП включили препарат пиоглитазон в схему лечения пациентов с подтвержденным диагнозом НАСГ. Разрешение НАСГ варьировало от 47% у пациентов без СД2, получавших пиоглитазон в дозе 30 мг в день в течение 2 лет [41], до 60% у пациентов с СД2, получавших пиоглитазон в дозе 45 мг в день в течение 3 лет [42]. В указанных исследованиях проводилась биопсия печени для формирования диагноза и повторная биопсия для оценки лечения. Применение пиоглитазона приводило к уменьшению ИР в жировой ткани, печени и скелетной мускулатуре, а также к уменьшению стеатоза гепатоцитов, некроза и долькового воспаления, останавливая стремительное прогрессирование фиброза у пациентов с СД2 [43]. По данным Musso и соавт. [44], терапия пиоглитазоном может способствовать уменьшению фиброза, особенно эффект отмечается у пациентов с более тяжелыми формами фиброза, особую же ценность данная группа препаратов представляет в связи с предотвращением прогрессии фиброза.

В ходе исследования было выявлено, что у пациентов с НАСГ-ИРИ был достоверно выше, чем у пациентов со стеатозом, данный вывод совпадает с данными литературы [45].

В представленной нами работе было выполнено исследование типа случай-контроль для определения корреляции между степенью ИР и стадией НАЖБП. Соответственно, целью исследования стала оценка вклада степени ИР в прогрессирование НАЖБП. Среди участников не было значимых различий по демографическим данным, включавшим возраст и пол; они также значительно не отличались по основным клиническим параметрам, таким как ИМТ, липидный профиль, состояние почечного обмена, уровень HbA_{1c} . В процессе скрининга были исключены причины вторичного накопления жира посредством сбора анамнестических данных и проведения лабораторных анализов.

В результате исследования не выявлено корреляционной взаимосвязи между степенью ИР и степенью выраженности НАЖБП.

НАЖБП, как и СД, и ожирение, относится к пулу проблем цивилизации. Патопатология этой нозологической группы сложна и гетерогенна. Доступные

данные демонстрируют, что факторы окружающей среды, такие как питание, физическая нагрузка, бытовые, промышленные и пищевые токсины, имеют явное, хотя и не вполне конкретизированное значение в развитии НАЖБП. Распространенность НАЖБП также вариабельна в разных этнических группах; пациенты с аналогичными факторами риска имеют разные темпы прогрессирования процесса. Это позволяет предполагать, что гены, регулирующие жировой обмен, имеют определенное значение в прогрессировании НАЖБП [46].

Однако определение генетической предрасположенности к ИР при НАЖБП является сложной задачей ввиду того, что в накоплении жира участвуют около 400 генов, а в реализации эффектов инсулина – еще большее количество. В недавних исследованиях показано, что аномалии в 23 генах могут быть вовлечены в НАЖБП [47]. Однако, как и в случае других метаболических заболеваний, вероятно, существует взаимодействие между окружающей средой и генетическими факторами, которое будет определять влияние ИР на фенотипический вариант НАЖБП у конкретного пациента.

Ограничения исследования

Ограничениями данного исследования являются небольшие группы пациентов, малая численность больных с выраженным фиброзом, отсутствие группы контроля (пациентов без избыточной массы тела). Данные ограничения в основном связаны со сложностью проводимых исследований (клемп-тест, биопсия печени).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном исследовании не выявлено корреляционной взаимосвязи между степенью ИР и степенью выраженности НАЖБП. Такой результат заставляет задуматься о других патогенетических факторах, влияющих на прогрессирование НАЖБП.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 17-15-01475 «Фундаментальные основы влияния инсулинорезистентности на развитие неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с нарушениями углеводного обмена»).

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

Участие авторов. Мишина Е.Е. — набор пациентов, сбор материала, статистическая обработка результатов исследования, анализ данных и литературы, написание текста; Майоров А.Ю. — концепция и дизайн исследования, анализ данных, интерпретация результатов, написание текста, редакционная правка; Богомолов П.О. — концепция исследования, написание текста, редакционная правка; Буеверов А.О. — написание текста, редакционная правка; Люпина Е.О. — набор пациентов, сбор и обработка материала. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Marchesini G, Day CP, Dufour JF, et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64(6):1388-1402. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>
- Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med.* 2018;24(7):908-922. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0104-9>
- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 2019. Available from: <https://www.diabetesatlas.org/data/en/country/94/id.html>
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск (дополненный) // *Сахарный диабет.* — 2019. — Т. 22. — №1S1. — С. 1-144. [Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 9th edition. *Diabetes mellitus.* 2019;22(1S1):1-144. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM221S1>
- Megyesi C, Samols E, Marks V. Glucose tolerance and diabetes in chronic liver disease. *Lancet.* 1967;2(7525):1051-1056.
- Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology.* 2001;120(5):1183-1192. doi: <https://doi.org/10.1053/gast.2001.23256>
- Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Feature of the Metabolic Syndrome. *Diabetes.* 2001;50(8):1844-1850. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.8.1844>
- George J, Liddle C, Samarasinghe D, et al. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology.* 2002;35(2):373-379. doi: <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.30692>
- Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med.* 1999;107(5):450-455. doi: [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(99\)00271-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(99)00271-5)
- Cömert B, Mas MR, Erdem H, et al. Insulin resistance in non-alcoholic steatohepatitis. *Dig Liver Dis.* 2001;33(4):353-358.
- Barrows BR, Parks EJ. Contributions of Different Fatty Acid Sources to Very Low-Density Lipoprotein-Triacylglycerol in the Fasted and Fed States. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(4):1446-1452. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1709>
- Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, et al. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest.* 2005;115(5):1343-1351. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI23621>
- Цветкова М.В., Хирманов В.Н., Зыбина Н.Н. Роль незэтерифицированных жирных кислот в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний // *Артериальная гипертензия.* — 2010. — Т. 16. — №1. — С. 93-103. [Tsvetkova MV, Khirmanov VN, Zybina NN. The role of nonesterified fatty acids in pathogenesis of cardiovascular diseases. *Arterial Hypertension.* 2010;16(1):93-103. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2010-16-1-93-103>
- Lomonaco R, Ortiz-Lopez C, Orsak B, et al. Effect of adipose tissue insulin resistance on metabolic parameters and liver histology in obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2012;55(5):1389-1397. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.25539>
- Armstrong MJ, Hazlehurst JM, Hull D, et al. Abdominal subcutaneous adipose tissue insulin resistance and lipolysis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(7):651-660. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12272>
- Kempinska-Podhorodecka A, Wunsch E, Milkiewicz P, et al. The Association between SOCS1-1656G>A Polymorphism, Insulin Resistance and Obesity in Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Patients. *J Clin Med.* 2019;8(11):1912. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm8111912>
- Loomba R, Schork N, Chen C-H, et al. Heritability of Hepatic Fibrosis and Steatosis Based on a Prospective Twin Study. *Gastroenterology.* 2015;149(7):1784-1793. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.08.011>
- Chalasan N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018;67(1):328-357. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.29367>
- IDF W. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia Report of a WHO/IDF consultation. 2006. 50 p.
- Майоров А.Ю. Состояние инсулинорезистентности в эволюции сахарного диабета 2 типа: Дис. ... докт. мед. наук. — Москва; 2009. [Mayorov AYu. Sostoyanie insulinorezistentnosti v evolyucii saharnogo diabeta 2 tipa. [dissertation]. Moscow; 2009. (In Russ.)].
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28(7):412-419. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00280883>
- Gayoso-Diz P, Otero-González A, Rodríguez-Alvarez MX, et al. Insulin resistance (HOMA-IR) cut-off values and the metabolic syndrome in a general adult population: effect of gender and age: EPIRCE cross-sectional study. *BMC Endocr Disord.* 2013;13(1):47. doi: <https://doi.org/10.1186/1472-6823-13-47>
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* — 2016. — Т. 26. — №2. — С. 4-42. [Ivashkin VT, Maevskaya MV, Pavlov ChS, et al. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2016;26(2):4-42 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-2-4-42>
- Bugianesi E, Gastaldelli A, Vanni E, et al. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms. *Diabetologia.* 2005;48(4):634-642. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-005-1682-x>
- Gastaldelli A, Cusi K, Pettiti M, et al. Relationship Between Hepatic/Visceral Fat and Hepatic Insulin Resistance in Nondiabetic and Type 2 Diabetic Subjects. *Gastroenterology.* 2007;133(2):496-506. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.04.068>
- Goodpaster BH, Leland Thaete F, Simoneau J-A, Kelley DE. Subcutaneous Abdominal Fat and Thigh Muscle Composition Predict Insulin Sensitivity Independently of Visceral Fat. *Diabetes.* 1997;46(10):1579-1585. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.46.10.1579>
- Gastaldelli A, Cusi K. From NASH to diabetes and from diabetes to NASH: Mechanisms and treatment options. *JHEP Reports.* 2019;1(4):312-328. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2019.07.002>
- Cersosimo E, Gastaldelli A, Cervera A, et al. Effect of Exenatide on Splanchnic and Peripheral Glucose Metabolism in Type 2 Diabetic Subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(6):1763-1770. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2146>
- Armstrong MJ, Hull D, Guo K, et al. Glucagon-like peptide 1 decreases lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol.* 2016;64(2):399-408. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.08.038>
- Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet.* 2016;387(10019):679-690. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00803-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00803-X)
- Macauley M, Hollingsworth KG, Smith FE, et al. Effect of Vildagliptin on Hepatic Steatosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1578-1585. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3794>
- Joy TR, McKenzie CA, Tirona RG, et al. Sitagliptin in patients with non-alcoholic steatohepatitis: A randomized, placebo-controlled trial. *World J Gastroenterol.* 2017;23(1):141. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i1.141>
- Alam S, Ghosh J, Mustafa G, et al. Effect of sitagliptin on histological activity and fibrosis of non-alcoholic steatohepatitis: A 1-year randomized control trial. *Hepat Med.* 2018;10(10):23-31. doi: <https://doi.org/10.2147/HMER.S158053>
- Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK, et al. Effect of Empagliflozin on Liver Fat in Patients With Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial (E-LIFT Trial). *Diabetes Care.* 2018;41(8):1801-1808. doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-0165>
- Bajaj HS, Brown RE, Bhullar L, et al. SGLT2 inhibitors and incretin agents: Associations with alanine aminotransferase activity in type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2018;44(6):493-499. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2018.08.001>

36. Seko Y, Sumida Y, Sasaki K, et al. Effects of canagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on hepatic function in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: pooled and subgroup analyses of clinical trials. *J Gastroenterol.* 2018;53(1):140-151. doi: <https://doi.org/10.1007/s00535-017-1364-8>
37. Seko Y, Nishikawa T, Umemura A, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in type 2 diabetes mellitus patients with biopsy-proven nonalcoholic steatohepatitis classified as stage 1–3 fibrosis. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2018;11:835-843. doi: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S184767>.
38. Lai L-L, Vethakkan SR, Nik Mustapha NR, et al. Empagliflozin for the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Dig Dis Sci.* 2020;65(2):623-631. doi: <https://doi.org/10.1007/s10620-019-5477-1>
39. Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al. A Placebo-Controlled Trial of Pioglitazone in Subjects with Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2006;355(22):2297-2307. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa060326>
40. Aithal GP, Thomas JA, Kaye P V., et al. Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pioglitazone in Nondiabetic Subjects With Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2008;135(4):1176-1184. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.06.047>
41. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, Vitamin E, or Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2010;362(18):1675-1685. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907929>
42. Cusi K, Orsak B, Bril F, et al. Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med.* 2016;165(5):305. doi: <https://doi.org/10.7326/M15-1774>
43. Bril F, Kalavalapalli S, Clark VC, et al. Response to Pioglitazone in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis With vs Without Type 2 Diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(4):558-566.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.12.001>
44. Musso G, Cassader M, Paschetta E, Gambino R. Thiazolidinediones and Advanced Liver Fibrosis in Nonalcoholic Steatohepatitis. *JAMA Intern Med.* 2017;177(5):633. doi: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.9607>
45. Bril F, Lomonaco R, Orsak B, et al. Relationship between disease severity, hyperinsulinemia, and impaired insulin clearance in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2014;59(6):2178-2187. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.26988>
46. Weston SR, Leyden W, Murphy R, et al. Racial and ethnic distribution of nonalcoholic fatty liver in persons with newly diagnosed chronic liver disease. *Hepatology.* 2005;41(2):372-379. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.20554>
47. Sreekumar R. Hepatic gene expression in histologically progressive nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2003;38(1):244-251. doi: <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50290>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Мишина Екатерина Евгеньевна**, аспирант, н.с. [**Ekaterina E. Mishina**, MD, PhD student, research associate]; адрес: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11, Dm. Ulyanova street, Moscow, 117036]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5371-8708>; eLibrary SPIN: 2115-7697; e-mail: katyushka0207@gmail.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

Богомолов Павел Олегович, к.м.н. [Pavel O. Bogomolov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2346-1216>; eLibrary SPIN: 7261-9960; e-mail: bpo73@list.ru

Люсина Екатерина Олеговна, к.м.н., с.н.с. [Ekaterina O. Liusina MD, PhD, senior research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7640-638X>; eLibrary SPIN: 1772-5678; e-mail: eka-lusina@yandex.ru

Буеверов Алексей Олегович, д.м.н., в.н.с. [Alexey O. Bueverov, MD, PhD, leading research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5041-3466>; eLibrary SPIN: 1299-0293; e-mail: bcl72@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Мишина Е.Е., Майоров А.Ю., Богомолов П.О., Люсина Е.О., Буеверов А.О. Ассоциация инсулинорезистентности и неалкогольной жировой болезни печени // *Сахарный диабет.* — 2020. — Т. 23. — №5. — С. 412–423. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12234>

TO CITE THIS ARTICLE:

Mishina EE, Mayorov AY, Bogomolov PO, Liusina EO, Bueverov AO. Diabetic nephropathy in type 1 diabetes and pregnancy. Modern view of the problem. *Diabetes Mellitus.* 2020;23(5):412-423. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12234>

ФАКТОРЫ РИСКА СНИЖЕНИЯ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У МУЖЧИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА



© О.Н. Фазулина, А.И. Корбут, М.В. Дашкин, В.В. Климонтов*

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИКЭЛ — филиал ИЦиГ СО РАН), Новосибирск

ОБОСНОВАНИЕ. Сахарный диабет 2 типа (СД2) и остеопороз — широко распространенные болезни среди лиц среднего и пожилого возраста. Большинство исследований остеопороза в сочетании с СД 2 типа выполнено у женщин, в то время как факторы риска снижения минеральной плотности костной ткани (МПК) у мужчин мало изучены.

ЦЕЛЬ. Выявить факторы риска снижения МПК в позвоночнике, шейке бедра и предплечье у мужчин с СД2.

МЕТОДЫ. Обследованы 82 пациента от 50 до 75 лет, с длительностью диабета не менее одного года. Лица с известными факторами риска вторичного остеопороза в исследование не включались. Двадцать три мужчины с нормальной МПК, не имеющие СД и ожирения, составили контрольную группу. Т-критерий в поясничном отделе позвоночника, шейке бедра и предплечье недоминантной руки, а также параметры композитного состава тела оценивались с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Уровень гормонов, влияющих на костный метаболизм (паратгормон, свободный тестостерон, 25-ОН витамин D), исследован в сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализа. Факторы риска снижения МПК оценивали с помощью многофакторного регрессионного анализа, анализа ROC-кривых.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Среди больных СД 49 человек имели нормальную МПК, у 33 выявлено снижение Т-критерия как минимум в одном отделе скелета. Предиктором снижения МПК в поясничном отделе позвоночника оказался уровень свободного тестостерона $<5,92$ пг/мл (отношение шансов (ОШ)=4,4; $p=0,04$). Для МПК шейки бедра факторами риска являлись масса тела $<95,5$ кг (ОШ=2,8; $p=0,04$), общая масса жировой ткани (ЖТ) <27 кг (ОШ=3,3; $p=0,03$), масса ЖТ на талии $<17,5$ кг (ОШ=4,5; $p=0,006$), масса ЖТ в центральной области живота (android fat mass) $<3,2$ кг (ОШ=4,0; $p=0,01$), масса ЖТ на бедрах (gynoid fat mass) $<3,5$ кг (ОШ=3,3; $p=0,02$), а также масса мягких нежировых тканей (lean mass) <59 кг (ОШ=3,0; $p=0,04$). Факторами риска снижения МПК в предплечье были длительность СД $>15,5$ года (ОШ=3,7; $p=0,03$) и уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) $<8,15\%$ (ОШ=3,8; $p=0,03$). Паратгормон и 25-ОН витамин D не являлись независимыми предикторами МПК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. У мужчин с СД 2 типа низкий уровень свободного тестостерона является фактором риска снижения МПК в поясничном отделе позвоночника, а длительность СД — фактором риска снижения МПК в предплечье. Наличие ожирения ассоциировано с повышением МПК в шейке бедра; высокий уровень HbA_{1c} связан с повышением МПК в предплечье.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; остеопороз; ожирение; жировая ткань; тестостерон; витамин D

RISK FACTORS FOR DECREASED BONE MINERAL DENSITY IN MEN WITH TYPE 2 DIABETES

© Olga N. Fazullina, Anton I. Korbut, Maxim V. Dashkin, Vadim V. Klimontov*

Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences (RICEL — Branch of IC&G SB RAS), Novosibirsk, Russia

BACKGROUND: Type 2 diabetes and osteoporosis are widespread diseases in the middle-aged and elderly people. Most studies of osteoporosis in patients with type 2 diabetes have been performed in women; meantime risk factors for lowering bone mineral density (BMD) in men have been little studied.

AIMS: to identify risk factors for decreased BMD at the lumbar spine, femoral neck and forearm in men with type 2 diabetes.

METHODS: Eighty two men from 50 to 75 years old, with duration of diabetes for at least one year, were included in the study. Individuals with known risk factors for secondary osteoporosis were not included. Twenty-three men with normal BMD having no diabetes or obesity were acted as control. The T-score at the lumbar spine, femoral neck and forearm of a non-dominant arm, as well as body composition parameters, were evaluated by dual-energy X-ray absorptiometry. The levels of hormones that affect bone metabolism (parathyroid hormone, free testosterone, 25-OH vitamin D) were measured in blood serum by ELISA. Risk factors for reducing BMD were identified using multivariate regression analysis and receiver operating characteristic (ROC) curves.



RESULTS: Among patients with diabetes, 49 individuals had normal BMD and 33 showed decreased T-score values (<-1 SD). Free testosterone <5.92 pg/ml was predictor for decreased BMD at the lumbar spine (OR=4.4, $p=0.04$). For femoral neck, the risk factors were body weight <95.5 kg (OR=2.8, $p=0.04$), total fat mass <27 kg (OR=3.3, $p=0.03$), truncal fat mass <17.5 kg (OR=4.5, $p=0.006$), android (central abdominal) fat mass <3.2 kg (OR=4.0, $p=0.01$), gynoid (hip) fat mass <3.5 kg (OR=3.3, $p=0.02$), and lean mass <59 kg (OR=3.0, $p=0.04$). Risk factors for reduced BMD at the forearm were diabetes duration >15.5 years (OR=3.7, $p=0.03$) and HbA_{1c} $<8.15\%$ (OR=3.8, $p=0.03$). Parathyroid hormone and 25-OH-vitamin D did not predict BMD independently.

CONCLUSIONS: In men with type 2 diabetes, low free testosterone is a risk factor for decreased BMD in the lumbar spine, and diabetes duration is a risk factor for decreased BMD in the forearm. The presence of obesity is associated with an increase in BMD in the femoral neck; a high HbA_{1c} is associated with an increase in BMD in the forearm.

KEYWORDS: type 2 diabetes; osteoporosis; obesity; adipose tissue; testosterone; vitamin D

Распространенность сахарного диабета (СД) 2 типа в России и мире неуклонно растет [1, 2]. Помимо хронических микро- и макрососудистых осложнений, в среднем у половины больных СД отмечаются патологические изменения костной ткани, приводящие к увеличению риска переломов. Известно, что на состояние костной ткани у больных СД оказывает влияние широкий спектр, как общепопуляционных факторов (возраст, состояние постменопаузы, дефицит кальция и витамина D, ожирение и др.), так и специфических для заболевания (длительность диабета, осложнения, качество гликемического контроля, вид сахароснижающей терапии и др.) [3, 4]. Многообразие этих факторов, их разнонаправленное влияние на минеральную плотность костной ткани (МПК) затрудняют оценку риска и профилактику остеопороза и переломов у больных СД2.

Основное внимание исследователей до недавнего времени было сосредоточено на выявлении факторов риска и механизмов развития остеопороза у женщин с СД2 в постменопаузе; гораздо менее изученной осталась проблема остеопороза у мужчин. По экспертным оценкам, каждый пятый мужчина в возрасте старше 50 лет имеет высокий риск переломов при падении с высоты собственного роста [5]. Риск переломов у мужчин с СД2 выше, чем у мужчин сопоставимого возраста без СД [6]. Имеются данные, что летальность в течение года после перенесенного низкоэнергетического перелома выше у мужчин, чем у женщин [7]. Это определяет актуальность изучения факторов риска и механизмов развития остеопороза у мужчин с СД2.

ЦЕЛЬ

Выявить факторы риска снижения МПК в позвоночнике, шейке бедра и предплечье у мужчин с СД2.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Неинтервенционное одномоментное (поперечное) одноцентровое исследование.

Критерии соответствия

В исследование включались мужчины европеоидного происхождения в возрасте от 50 до 75 лет с СД2 (установленным согласно критериям ВОЗ 1999 г.) длительностью не менее одного года.

Критериями невключения являлись заболевания и состояния, повышающие риск развития вторичного остеопороза: 1) заболевания эндокринной системы (тиреоидная дисфункция, гиперкортицизм, патология гипофиза, полигландулярные синдромы); 2) системные заболевания соединительной ткани (анкилозирующий спондилоартрит, ревматоидный артрит и др.); 3) патология желудочно-кишечного тракта, приводящая к нарушению алиментарного обмена кальция (бариатрические вмешательства, синдром мальабсорбции и др.); 4) расчетная скорость клубочковой фильтрации (pCKФ) менее 30 мл/мин/1,73 м², трансплантация почки в анамнезе; 5) заболевания системы кроветворения (исключение — анемия легкой степени на фоне дефицита железа); 6) онкологические процессы; 7) длительная иммобилизация в анамнезе. Кроме того, в исследование не включались мужчины, имеющие указания на злоупотребление алкоголем (более 30 г крепкого алкоголя или его эквивалентов ежедневно), наркотическими средствами, принимавшие глюкокортикостероиды, антиконвульсанты, иммуносупрессанты, а также получавшие антиостеопоротическую терапию.

В контрольную группу включали мужчин европеоидного происхождения в возрасте от 50 до 75 лет, с нормальной МПК по данным рентгеновской двухэнергетической абсорбциометрии, не имевших СД, ожирения, а также заболеваний и состояний, являвшихся критериями невключения в основную группу.

Условия проведения

Набор пациентов осуществлялся в клинике НИИКЭЛ — филиала ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск, Россия).

Продолжительность исследования

Исследование проведено в период с 2017 по 2019 гг.

Описание медицинского вмешательства

Схема исследования показана на рис. 1. Мужчины с СД2, соответствующие критериям включения и не имеющие критериев невключения, были обследованы согласно Алгоритмам оказания специализированной медицинской помощи больным СД [8]. Был проведен скрининг/мониторинг осложнений, оценивались параметры углеводного, липидного метаболизма, функция почек, альбуминурия. Всем больным СД, а также лицам контрольной группы была выполнена двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия. Последняя предполагала оценку МПК в поясничном отделе позвоночника (L1–LIV), проксимальных отделах бедренной кости

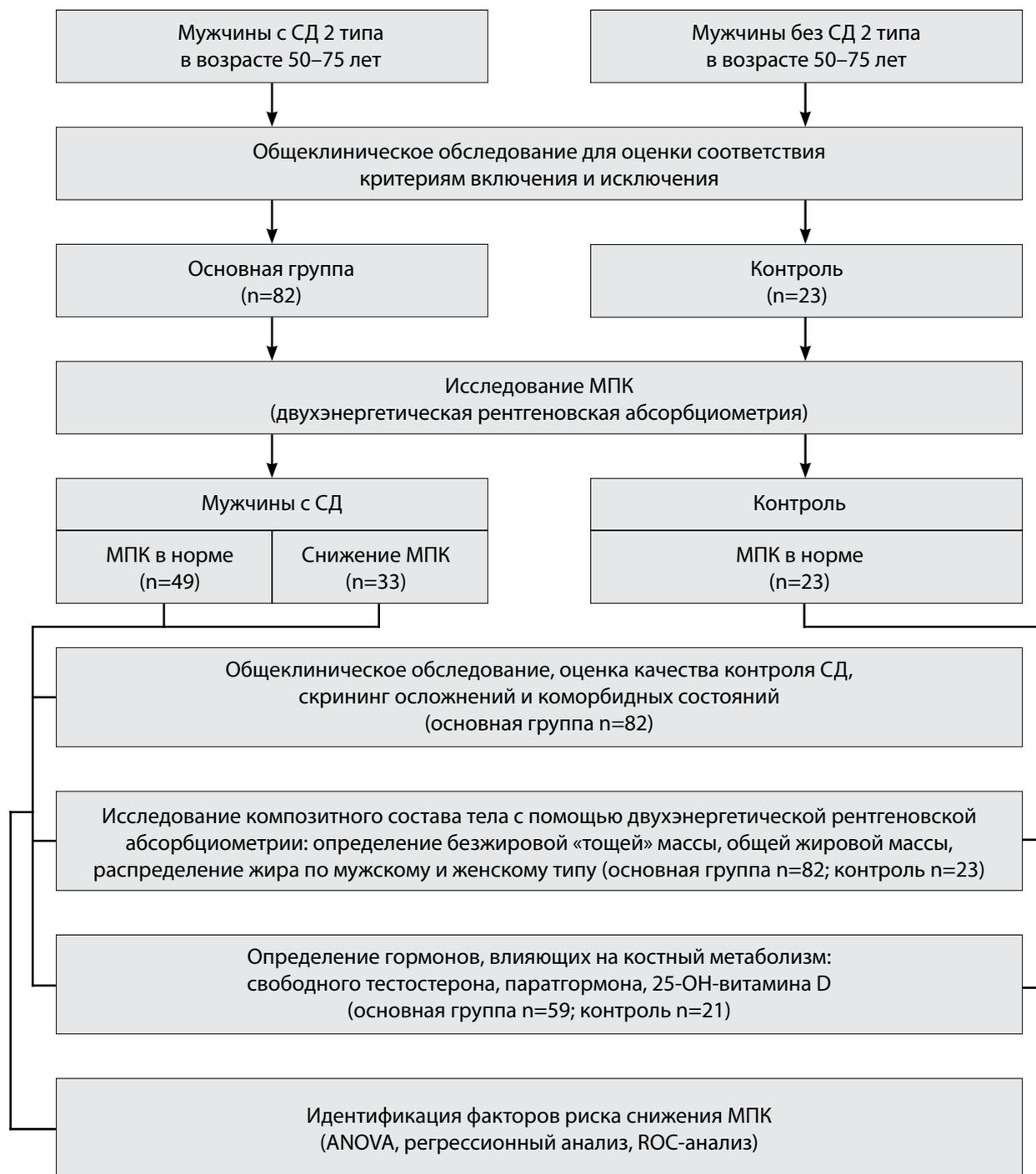


Рис. 1. Дизайн исследования.
СД — сахарный диабет, МПК — минеральная плотность кости

и предплечье недоминантной руки, а также параметров композитного состава тела (КСТ) с определением массы жировой ткани (ЖТ), нежировых мягких тканей и костной ткани, оценкой распределения ЖТ по подкожным депо. У большей части пациентов с СД и лиц контрольной группы проведено исследование уровня паратгормона, 25(ОН) витамина D и свободного тестостерона в сыворотке крови.

Основной исход исследования

Основным исходом в исследовании считали снижение МПК в позвоночнике, проксимальных отделах бедра и/или предплечье недоминантной руки у мужчин с СД 2 типа.

Анализ в подгруппах

Мужчины с СД были распределены на группы с нормальной и сниженной МПК на основании наименьшего T-критерия.

Методы регистрации исходов

Двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию выполняли на денситометре Lunar Prodigy (GE, США). Параметры КСТ определяли с помощью программы Body Composition (GE, США) с учетом инструкций фирмы-производителя. Программа предполагает оценку массы минерального компонента костной ткани, мягких нежировых тканей (так называемой «тощей» массы, lean mass) и ЖТ (fat mass). При распределении

подкожной ЖТ по областям учитывали массу ЖТ на талии, конечностях, в центральной области живота (android fat: область, ограниченная срезом таза снизу, сверху — линией, проходящей выше сечения таза на 20% расстояния между срезами таза и шеи, с боков — верхними конечностями) и на бедрах (gynoid fat: область, ограниченная сверху линией, проходящей ниже среза таза на 1,5 высоты вышеописанного региона, с боков — нижними конечностями).

Оценка клинических факторов риска остеопороза и переломов проводилась с помощью анкетирования по опроснику FRAX (веб-версия 3.8, расчет по российской модели) с расчетом десятилетнего риска основных низкотравматических переломов и переломов шейки бедра.

Определение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), показателей липидного спектра: общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов; содержания мочевины, креатинина проводилось на биохимическом анализаторе Beckman Coulter AU480 (США). Величина рСКФ рассчитывалась по формуле СКД-EPI (2009). Концентрацию альбумина определяли в утренней порции мочи иммунотурбидиметрическим методом с помощью прибора Mindray BS-120 (Китай), результат пересчитывали на экскретируемый креатинин.

Образцы сыворотки крови для исследования уровня гормонов забирали из локтевой вены в состоянии натощак и хранили до момента исследования при температуре -80°C . Методом иммуноферментного анализа определяли уровень паратгормона и 25-ОН-витамина D с помощью наборов фирмы DIALsource Immuno Assays S.A. (Бельгия), свободного тестостерона — с помощью наборов DGR Instruments GmbH (Германия).

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено локальным Этическим комитетом НИИКЭЛ — филиала ИЦиГ СО РАН (протокол №127 от 13.01.2017 г.). Все пациенты давали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: объем выборки рассчитывался исходя из ожидаемой распространенности снижения МПК в 40%, уровень значимости $\alpha=0,05$, необходимая мощность исследования $1-\beta=90\%$ [9].

Методы статистического анализа данных. Первый этап статистической обработки проведен с использованием программы STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc, США). Количественные данные описаны как медианы, 25-е и 75-е процентиля. Учитывая, что распределение большинства изученных признаков было отличным от нормального, применяли методы непараметрической статистики. Межгрупповые различия оценивали с помощью критерия Манна-Уитни (для двух групп) и ANOVA Краскела-Уоллиса (для трех групп). Взаимосвязь признаков изучали с помощью рангового корреляционного анализа Спирмена, многофакторного пошагового регрессионного анализа. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Второй этап статистического анализа включал определение факторов риска снижения МПК у мужчин с СД 2 типа. Для этого были построены ROC-кривые с помощью статистической программы SPSS Statistics 1.0.0.1327 (IMB, США). Влияние фактора риска считалось достоверным, если асимптотическое значение вероятности достоверности нулевой гипотезы «действительная площадь под кривой ROC=0,5» p не превышало 0,05, а значения площади под кривой ROC и границ 95% доверительных интервалов находились по одну сторону от значения 0,5. При выявлении фактора, удовлетворяющего указанным условиям и соответствующего площади под кривой ROC более 0,5, проводился дальнейший анализ соотношения чувствительности и специфичности по координатным точкам кривой ROC. При выявлении фактора, удовлетворяющего указанным условиям и соответствующего площади под кривой ROC менее 0,5, проводилось повторное построение кривой ROC с определением отрицательного актуального состояния как положительного и дальнейшего анализа координатных точек кривой ROC. Отрезная точка для фактора риска определялась как значение фактора, соответствующее сравнимым значениям чувствительности и специфичности. Для выявленных факторов риска снижения МПК выполнен расчет отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование включены 82 мужчины с СД2. Медиана возраста составила 63 (58; 68) года. Нормальную массу тела имели 7 обследованных, избыточную — 28, ожирение — 47 человек, индекс массы тела (ИМТ) — 30,4 (28,4; 34,2) $\text{кг}/\text{м}^2$. Длительность СД составила в среднем 12 (8; 18) лет, уровень HbA_{1c} — 8,4 (7,3; 9,2)%. Все больные находились на сахароснижающей терапии. Метформин получали 62 пациента, препараты сульфонилмочевины — 25, ингибиторы глюкозо-натриевого котранспортера-2 — 27, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 — 11, инсулин — 52, в основном в виде комбинаций.

У большинства больных выявлены сосудистые осложнения: диабетическая ретинопатия ($n=40$), макроангиопатии ($n=67$), нефропатия ($n=62$). По функции почек пациенты распределились следующим образом: рСКФ >60 $\text{мл}/\text{мин}/1,73$ м^2 — 67 человек, рСКФ 30–59 $\text{мл}/\text{мин}/1,73$ м^2 — 15. Средняя рСКФ составила 74,1 (63; 86) $\text{мл}/\text{мин}/1,73$ м^2 . Повышенное отношение альбумин/креатинин мочи (АКМ) выявлено у 16 обследованных, медиана АКМ — 1,2 (0,45; 15,6) $\text{мг}/\text{ммоль}$.

Сопутствующая патология включала артериальную гипертензию ($n=80$), ишемическую болезнь сердца ($n=33$). Инфаркт миокарда перенесли 14 обследованных, инсульт — 9.

В группу контроля были включены 23 мужчины без СД с нормальной МПК. Медиана возраста в этой группе составила 60 (52; 64) лет, ИМТ — 27,4 (24,4; 28,7) $\text{кг}/\text{м}^2$.

Основные результаты исследования

На основании наименьшего Т-критерия у 49 мужчин верифицирована нормальная МПК, у 33 зафиксировано снижение МПК как минимум в одном отделе скелета, медиана Т-критерия в этой группе составила $-1,6$ SD.

Мужчины со сниженной МПК имели меньшую массу тела и ИМТ в сравнении с пациентами с нормальной МПК (табл. 1).

Десятилетний риск основных низкоэнергетических переломов и переломов шейки бедра по опроснику FRAX ожидаемо различался между группами, но не выходил за пределы значений, требующих назначения антиостеопоротической терапии. Выполнена оценка факторов риска низкоэнергетических переломов по опроснику FRAX. О курении сообщили 7 мужчин (4 — с нормальной МПК, 3 — с остеопенией). Переломов шейки бедра у родителей обследованных не было. Переломы в анамнезе отмечены у 13 (15,8%) пациентов. Переломы ребер, позвоночника, костей плечевых и голеней в результате раз-

личных травм имели место у 11 человек с нормальной МПК. Три пациента со сниженной МПК перенесли низкоэнергетические переломы позвоночника, плечевой и лучевой кости.

У мужчин со сниженной МПК по сравнению с пациентами с нормальной МПК зафиксированы меньшие показатели общей массы ЖТ, массы ЖТ на туловище и в центральной области живота (табл. 2). Кроме того, пациенты со сниженной МПК демонстрировали тенденцию к снижению массы мягких нежировых тканей.

У мужчин со сниженной МПК отмечалась тенденция к уменьшению уровня свободного тестостерона по сравнению с мужчинами с нормальной МПК (табл. 3). Уровень 25-ОН-витамина D оказался низким во всех группах

Таблица 1. Клинические и лабораторные параметры мужчин с сахарным диабетом 2 типа с нормальной и сниженной минеральной плотностью костной ткани

Параметр	МПК в норме (n=49)	Снижение МПК (n=33)	P
Возраст, лет	62 (57; 66)	63 (59; 69)	0,3
Масса тела, кг	98,0 (87,0; 107,0)	89,5 (82,0; 98,0)	0,05
ИМТ, кг/м ²	31,6 (29,4; 35,1)	29,1 (28,2; 32,8)	0,05
Окружность талии (ОТ), см	114,5 (108; 123)	110 (102; 117)	0,5
Окружность бедра (ОБ), см	105,5 (100; 114)	108 (102; 112)	0,3
Отношение ОТ/ОБ	1,1 (1,0; 1,1)	1,0 (0,9; 1,1)	0,2
Длительность СД, годы	11,0 (7,0; 15,0)	14,0 (19,0; 19,5)	0,1
HbA _{1c} , %	8,6 (7,3; 9,2)	8,1 (7,2; 8,8)	0,3
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	72 (64,2; 85)	71 (58,0; 86)	0,7
АКМ, мг/ммоль	0,9 (0,5; 16,8)	1,4 (0,4; 11,3)	0,5
Мочевая кислота, ммоль/л	376 (303; 422)	330 (279; 395)	0,4
Холестерин, ммоль/л	4,9 (3,9; 5,9)	5,0 (4,0; 6,0)	0,4
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,2 (2,4; 4,2)	3,3 (2,3; 4,1)	0,3
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,0 (0,9; 1,3)	1,1 (1,0; 1,2)	0,9
Триглицериды, ммоль/л	2,1 (1,5; 2,9)	2,1 (1,5; 2,9)	0,7
Десятилетний риск основных остеопоротических переломов по FRAX	3,9 (3,3; 4,5)	4,5 (4,2; 5,6)	<0,001
Десятилетний риск переломов шейки бедра по FRAX	0,1 (0,1; 0,3)	0,6 (0,3; 1,0)	<0,001

Примечания: данные представлены как медианы (25; 75 перцентили). Достоверность различий оценена по критерию Манна-Уитни. ИМТ — индекс массы тела, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, АКМ — соотношение альбумин/креатинин мочи, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, МПК — минеральная плотность кости

Таблица 2. Показатели композитного состава тела у мужчин с сахарным диабетом 2 типа с нормальной и сниженной минеральной плотностью костной ткани и у лиц контрольной группы

Показатель	Группы обследованных			P 1-2	P 1-3	P 2-3
	СД2, МПК в норме (n=49, группа 1)	СД2, снижение МПК (n=33, группа 2)	Контроль (n=23, группа 3)			
Масса ЖТ, кг	32,9 (25,3; 37,9)	25,9 (23,4; 30,9)	25,0 (21,9; 31,3)	0,02	0,02	0,6
Масса ЖТ на туловище, кг	21,0 (16,9; 24,1)	17,2 (15,9; 19,3)	15,1 (12,7; 17,7)	0,01	0,0006	0,08
Масса ЖТ в центральной области живота (android fat), кг	3,8 (3,1; 4,6)	3,2 (2,8; 3,8)	2,5 (1,9; 3,5)	0,04	0,0003	0,04
Масса ЖТ на бедрах (gynoid fat), кг	4,2 (3,1; 5,0)	3,6 (2,8; 4,4)	3,5 (2,9; 4,4)	0,09	0,09	0,9
Соотношение android fat/gynoid fat	1,41 (1,31; 1,51)	1,37 (1,29; 1,46)	1,28 (1,19; 1,44)	0,4	0,04	0,1
«Тошная» масса, кг	60,9 (55,8; 64,9)	57,9 (53,9; 61,8)	57,8 (52,6; 62,0)	0,06	0,05	0,7

Примечания: Данные представлены как медиана (25; 75 перцентиль). Достоверность различий оценена по критерию Манна-Уитни. ЖТ — жировая ткань, СД — сахарный диабет, МПК — минеральная плотность кости

обследованных. Медиана концентрации гормона лежала в области дефицита. Достоверных различий по уровню 25-ОН-витамина D и паратгормона между группами не выявлено.

При проведении корреляционного анализа (табл. 4) выявлены положительные взаимосвязи между Т-критерием проксимальных отделов бедра и антропометрическими параметрами: ИМТ, ОТ, отношением ОТ/ОБ. Величина Т-критерия шейки бедра значимо коррелировала с ОТ. Значения Т-критерия предплечья недоминантной руки показали положительные корреляции с ИМТ и HbA_{1c} . Уровень свободного тестостерона положительно коррелировал с Т-критерием в поясничном отделе позвоночника и проксимальных

отделах бедра. Слабая отрицательная корреляция выявлена между Т-критерием шейки бедра и уровнем паратгормона.

Значения Т-критерия в поясничном отделе позвоночника положительно коррелировали с массой ЖТ на туловище. Выявлена взаимосвязь между Т-критерием проксимальных отделов и шейки бедра со всеми исследованными параметрами КСТ (табл. 5). С Т-критерием предплечья продемонстрировала связь общая масса ЖТ, а также масса ЖТ на туловище и в области живота.

В многофакторном линейном регрессионном анализе, включавшем антропометрические и клинические данные (возраст, длительность СД, ИМТ, ОТ, ОБ,

Таблица 3. Уровень гормонов, влияющих на костный метаболизм, в сыворотке крови у мужчин с сахарным диабетом 2 типа с нормальной и сниженной минеральной плотностью костной ткани и у лиц контрольной группы

Показатель	Группы обследованных			P 1-2	P 1-3	P 2-3
	СД2, МПК в норме (n=29, группа 1)	СД2, снижение МПК (n=30, группа 2)	Контроль (n=21, группа 3)			
Свободный тестостерон, пг/мл	7,0 (5,7; 9,7)	6,1 (4,8; 8,4)	5,8 (4,7; 7,9)	0,08	0,1	0,9
25-ОН-витамин D, нг/мл	17,0 (14,9; 18,5)	17,3 (15,5; 18,5)	17,8 (16; 20,8)	0,4	0,8	0,2
Паратгормон, пг/мл	47,7 (32,8; 62,0)	49,8 (33,2; 63,7)	52,6 (31,0; 58,7)	0,7	0,7	0,5

Примечания: данные представлены как медиана (25; 75 перцентиль). Достоверность различий оценена по критерию Манна-Уитни

Таблица 4. Корреляции Т-критерия в разных отделах скелета с клиническими и лабораторными параметрами у мужчин с СД 2 типа

Параметр	Т-критерий							
	Поясничный отдел позвоночника		Шейка бедра		Проксимальный отдел бедра		Предплечье	
	r	p	r	p	r	p	r	p
ИМТ	0,14	0,2	0,21	0,06	0,33	0,004	0,24	0,04
ОТ	0,17	0,4	0,30	0,01	0,44	0,02	0,18	0,3
ОБ	0,15	0,5	0,08	0,7	0,07	0,7	0,07	0,7
ОТ/ОБ	-0,03	0,8	0,25	0,1	0,53	0,009	0,20	0,2
HbA_{1c}	0,08	0,5	0,1	0,4	0,06	0,6	0,29	0,01
Свободный тестостерон	0,26	0,05	0,16	0,2	0,25	0,06	0,17	0,2
25-ОН-витамин D	0,07	0,6	-0,08	0,5	-0,08	0,5	0,02	0,9
Паратгормон	-0,01	0,9	-0,25	0,05	-0,07	0,6	-0,10	0,4

Примечания: представлены коэффициенты ранговой корреляции Спирмена. ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, ОБ — окружность бедер

Таблица 5. Корреляции между показателями композиционного состава тела и минеральной плотностью костной ткани в различных отделах скелета у мужчин с сахарным диабетом 2 типа

Параметр	Т-критерий							
	Поясничный отдел позвоночника		Шейка бедра		Проксимальный отдел бедра		Предплечье	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Масса ЖТ, кг	0,24	0,05	0,37	0,002	0,41	0,0006	0,26	0,03
«Тошная» масса, кг	0,19	0,1	0,35	0,003	0,40	0,0006	0,22	0,07
Масса ЖТ на туловище, кг	0,28	0,02	0,40	0,0007	0,43	0,002	0,30	0,01
Масса ЖТ в центральной области живота (android fat), кг	0,23	0,06	0,34	0,005	0,39	0,001	0,27	0,03
Масса ЖТ на бедрах (gynoid fat), кг	0,22	0,07	0,32	0,008	0,36	0,003	0,22	0,007

Примечания: представлены коэффициенты ранговой корреляции Спирмена

Таблица 6. Результаты анализа координатных точек кривой ROC в различных отделах скелета у мужчин с сахарным диабетом 2 типа и низкой минеральной плотностью костной ткани

Параметр	Отрезная точка	Чувствительность	Специфичность
Поясничный отдел позвоночника			
Свободный тестостерон, пг/мл	<5,92	0,681	0,636
Шейка бедра			
Масса тела, кг	<95,5	0,561	0,647
Масса жировой ткани, кг	<27,0	0,644	0,591
Масса жировой ткани на туловище, кг	<17,5	0,711	0,636
Масса жира в центральной области живота (android fat), кг	<3,2	0,756	0,636
Масса жира на бедрах (gynoid fat), кг	<3,5	0,711	0,591
«Тошная» масса, кг	<59,0	0,622	0,591
Предплечье			
Длительность СД, лет	≥15,5	0,636	0,617
HbA _{1c} , %	<8,15	0,681	0,636

Таблица 7. Предикторы снижения минеральной плотности костной ткани в различных отделах скелета у больных сахарным диабетом 2 типа

Предиктор	ОШ	ДИ	P
Поясничный отдел позвоночника			
Свободный тестостерон <5,92 пг/мл	4,4	1,1–18,7	0,04
Шейка бедра			
Масса тела <95,5 кг	2,8	1,1–7,8	0,04
Масса ЖТ <27,1 кг	3,3	1,1–9,4	0,03
«Тошная» масса <58,9 кг	3,0	1,0–8,5	0,04
Масса ЖТ на туловище <17,5 кг	4,5	1,5–13,1	0,006
Масса ЖТ в центральной области живота (android fat) <3,2 кг	4,0	1,4–11,7	0,01
Масса ЖТ на бедрах (gynoid fat) <3,6 кг	3,3	1,1–9,4	0,02
Предплечье			
Длительность СД ≥15,5 лет	3,7	1,1–12,5	0,03
HbA _{1c} <8,15%	3,8	1,1–12,8	0,03

Примечания: ЖТ — жировая ткань, СД — сахарный диабет, ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал

показатели КСТ, HbA_{1c}, уровень тестостерона и паратгормона), общая масса ЖТ оказалась наиболее значимым предиктором МПК шейки и проксимальных отделов бедра (параметры моделей: $\beta=0,37$, $R^2=0,13$, $p=0,001$ и $\beta=0,45$, $R^2=0,19$, $p=0,0005$ соответственно). Для предплечья недоминантной руки концентрация HbA_{1c} являлась наиболее важным предиктором ($\beta=0,41$, $R^2=0,24$, $p=0,03$).

Далее был проведен ROC-анализ для выявления предикторов снижения МПК в исследованных отделах скелета, получены значения «отрезных точек». Как видно из табл. 6, низкий уровень свободного тестостерона оказывал негативное влияние на МПК поясничного отдела позвоночника, МПК шейки бедра оказалась связана с массой тела и показателями КСТ, наиболее важными предикторами снижения МПК лучевой кости оказались длительность СД и уровень HbA_{1c}.

Значения ОШ и ДИ для выделенных факторов риска приведены в табл. 7.

Нежелательные явления

Нежелательных явлений в ходе исследования не зарегистрировано.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Полученные данные демонстрируют влияние возрастного гипогонадизма, ожирения, длительности СД и качества гликемического контроля на состояние МПК у мужчин с СД2. Значимость каждого из перечисленных факторов для состояния разных отделов скелета варьирует. Низкий уровень свободного тестостерона является фактором риска снижения МПК в поясничном отделе позвоночника, а длительность СД — фактором риска снижения МПК в предплечье. Наличие ожирения ассоциировано с повышением МПК в шейке бедра; высокий уровень HbA_{1c} связан с повышением МПК в предплечье.

Обсуждение основного результата исследования

У обследованных нами мужчин с СД2 уменьшение МПК в поясничном отделе позвоночника было ассоциировано со снижением уровня свободного тестостерона менее 5,92 пг/мл. По данным литературы, гипогонадизм встречается у 32,7% мужчин с СД 2 типа [10]. Известно, что половые гормоны играют важную роль в процессе костного ремоделирования. Еще в 1940 г. Ф. Олбрайтом показано, что у женщин уменьшение концентрации эстрогена после овариэктомии или наступления менопаузы приводит к быстрой потере костной массы. В 1980-х гг. описано резкое снижение МПК у мужчин после тестикулэктомии. Сформировалась парадигма, что эстроген является основным регулятором метаболизма костной ткани у женщин, а тестостерон играет аналогичную роль у мужчин [11]. По современным представлениям, влияние половых гормонов на костную ткань более многопланово. В частности, эффект мужских половых гормонов может реализовываться как через рецепторы андрогенов, так и путем превращения в эстрогены. Связываясь со специфическими рецепторами, тестостерон стимулирует пролиферацию преостеобластов и дифференцировку остеобластов, а продукты ароматизации — эстрогены подавляют остеокластогенез и активность остеокластов [12]. Следовательно, дефицит тестостерона создает условия как для снижения костеобразования, так и для усиления резорбции кости. Установлено, что тестостерон влияет преимущественно на трабекулярную костную ткань [13]. Заместительная терапия андрогенами повышает МПК поясничного отдела позвоночника [14]. С этим согласуются наши данные о преимущественном влиянии низкого уровня тестостерона на МПК в позвоночнике у мужчин с СД2, где преобладает трабекулярная (губчатая) костная ткань.

Снижение МПК в проксимальном отделе и шейке бедра оказалось ассоциировано с относительно низкими показателями массы тела и массы ЖТ, что согласуется с данными литературы [15]. Ранее показано, что масса ЖТ является важным предиктором снижения МПК у женщин с СД2, находящихся в постменопаузе [16]. Данные, накопленные к настоящему времени, свидетельствуют о сложном модифицирующем влиянии ожирения на МПК и риск переломов. Известно, что большая масса тела создает увеличенную механическую нагрузку на кости, приводящую к компенсаторному повышению МПК. Эндокринные изменения, наблюдаемые при ожирении, такие как гиперинсулинемия, гиперлептинемия, гиперэстрогемия и ряд других, также могут способствовать повышению МПК [17]. Однако, несмотря на повышенную МПК, лица с ожирением имеют увеличенный риск переломов. В масштабном исследовании (n=288 068), проведенном в Корее, переломы бедра чаще встречались среди лиц с ожирением по сравнению с обследованными, имеющими избыточную массу тела [18]. У больных с СД2 и ожирением по сравнению с лицами с ожирением без СД также зафиксировано увеличение частоты переломов проксимальных отделов бедра [19], позвоночника и костей предплечья [20].

На состояние костей у лиц с ожирением и СД может влиять баланс между жировой и мышечной тка-

нями. В нашей работе фактором риска снижения МПК в шейке бедра оказалась не только масса ЖТ, но и относительно низкая масса мягких нежировых тканей, значительную часть которых составляет мышечная ткань. Установлено, что абсолютная мышечная масса у мужчин с ожирением и гипогонадизмом увеличивается с повышением ИМТ, но при этом общий процент мышечной массы и плотность мышечных волокон снижаются. Конечным результатом является ситуация, когда нарушение функции мышц приводит к повышенному риску падений и переломов [21]. В исследовании, проведенном на большой выборке (n=2353) пожилых мужчин и женщин, показана ассоциация низкоэнергетических переломов со снижением мышечной массы [22]. У мужчин большой вклад в снижение массы мышечной ткани вносит гипогонадизм [23]. Кроме этого, сам по себе гипогонадизм приводит к увеличению массы висцеральной ЖТ, а ожирение, в свою очередь, усугубляет андрогенный дефицит, формируя замкнутый круг [24].

По нашим данным, длительность СД более 15 лет является предиктором снижения МПК в предплечье. В исследовании KNHANES (Korea National Health and Nutrition Examination Survey), включавшем 3383 мужчины с СД 2 типа, длительность СД отрицательно коррелировала с МПК шейки бедра [25]. Это свидетельствует о нарушении структуры кортикальной костной ткани по мере увеличения длительности СД. Большая длительность заболевания увеличивает и риск переломов, что показано в метаанализе [26].

Предиктором снижения МПК в предплечье у обследованных нами мужчин оказался уровень $HbA_{1c} < 8,15\%$. Это соответствует результатам Роттердамского исследования, зафиксировавшего положительную ассоциацию между уровнем HbA_{1c} и МПК у больных СД2 [27]. Вместе с тем повышение МПК при гипергликемии едва ли можно считать протективным фактором. Известно, что длительная гипергликемия нарушает процессы костного ремоделирования, угнетая функцию остеобластов и нарушая биомеханические свойства кости [28]. Отрицательно влияя на ремоделирование костной ткани, гипергликемия повышает риск переломов. В недавнем исследовании, включавшем 10 572 пожилых мужчин и женщин с СД2, низкий риск переломов был выявлен у лиц с HbA_{1c} менее 6,5%, а наибольший риск имели пациенты с уровнем HbA_{1c} более 9% [29]. В крупном ретроспективном исследовании (20 025 мужчин и женщин с СД2), проведенном в Тайване, показана прямая связь между риском переломов бедра и уровнем HbA_{1c} (при значениях последнего более 8%) у лиц старше 65 лет [30]. Эти данные указывают на целесообразность оценки не только МПК, но и микроархитектоники («качества») кости у больных СД с плохо контролируемой гипергликемией.

Ограничения исследования

Ограничениями настоящего исследования являются одномоментный дизайн, не позволяющий однозначно судить о причинно-следственных связях между признаками, набор пациентов в одном клиническом центре и относительно небольшой объем выборки обследованных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Остеопороз и связанные с ним низкоэнергетические переломы повышают летальность и снижают качество жизни пациентов с СД2. Очевидно, что значимость различных факторов риска снижения МПК отличается у мужчин и женщин. Целью данной работы стала идентификация факторов риска снижения МПК у мужчин с СД2. Нами установлено, что уменьшение МПК в позвоночнике у данной категории пациентов связано со снижением уровня свободного тестостерона. Остеопения в шейке бедра оказалась связана с меньшей массой тела, массой жировой и мышечной ткани. Фактором риска снижения МПК в предплечье являлась длительность СД; вместе с тем плохой контроль гликемии ($HbA_{1c} > 8,15\%$) ассоциирован с повышением МПК в предплечье. С помощью анализа ROC-кривых определены «отрезные точки» (критические значения) факторов риска, которые могут использоваться в клинической практике при планировании профилактических

мероприятий и отборе пациентов на денситометрию. Выявление особенностей костного ремоделирования и «качества» костной ткани у мужчин с СД2 — задачи для будущих исследований.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена за счет средств государственного задания НИИКЭЛ — филиала ИЦиГ СО РАН.

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

Участие авторов. Информация о вкладе авторов: Климонтов В.В. — концепция и дизайн исследования, анализ результатов, написание текста; Фазуллина О.Н. — сбор клинического материала, исследование МПК и КСТ, статистическая обработка результатов, написание текста; Дашкин М.В. — определение уровня гормонов, написание текста; Корбут А.И. — статистическая обработка результатов, написание текста. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. // *Сахарный диабет*. — 2018. — Т. 21. — №3. — С. 144–159. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of glucose lowering therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Diabetes mellitus*. 2018;21(3):144-159. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM9686>
2. International Diabetes Federation [Internet]. *Diabetes atlas*. 9th ed., 2019. [cited 2020 Apr 09]. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas>
3. Мкртумян А.М. Остеопороз как недооцененное осложнение сахарного диабета // *Эффективная фармакотерапия*. — 2017. — №9. — С. 51–54. [Mkrtyumyan AM. Osteoporosis as an underestimated complication of diabetes. *Effective Pharmacotherapy*. 2017;(9):51-54. (In Russ.)].
4. Pisani P, Renna M, Conversano F, et al. Major osteoporotic fragility fractures: Risk factor updates and societal impact. *World J Orthop*. 2016;7(3):171-181. doi: <https://doi.org/10.5312/wjov.v7.i3.171>
5. Лесняк О.М., Баранова И.А., Белова К.Ю. Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы) // *Травматология и ортопедия России*. — 2018. — Т. 24. — №1. — С. 155–168. [Lesnyak OM, Baranova IA, Belova KY, et al. Osteoporosis in the Russian Federation: epidemiology, medical, social and economic aspects of the problem. *Traumatology and orthopedics of Russia*. 2018;24(1):155-168 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2018-24-1-155-168>
6. Ялочкина Т.О., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., и др. Переломы костей при сахарном диабете 2 типа: распространенность и факторы риска // *Сахарный диабет*. — 2016. — Т. 19. — №5. — С. 359–365. [Yalochkina TO, Belaya ZE, Rozhnskaya LY, et al. Bone fractures in patients with type 2 diabetes mellitus: Prevalence and risk factors. *Diabetes mellitus*. 2016;19(5):359-365. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM7796>
7. Center JR, Nguyen TV, Schneider D Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet*. 1999;353(9156):878-82. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)09075-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)09075-8)
8. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом // *Сахарный диабет*. — 2017. — Т. 20. — №15. — С. 1–121. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. 8th ed. *Diabetes mellitus*. 2017;20(15):1-121. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM2017158>
9. Койчубекон Б.К., Сорокина М.А., Мхитарян К.Э. Определение размера выборки при планировании научного исследования // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. — 2014. — №4. — С. 71–74. [Koichubekov BK, Sorokina MA, Mkhitarian KE. Sample size determination in planning of scientific research. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2014;(4):71-74. (In Russ.)].
10. Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., Роживанов П.В. Клинико-эпидемиологические характеристики синдрома гипогонадизма у мужчин с сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №6. — С. 536–541. [Melnichenko GA, Shestakova MV, Rozhivanov PV. The clinical and epidemiological characteristics of hypogonadism in men with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(6):536-541. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10211>
11. Khosla S, Monroe DG. Regulation of Bone Metabolism by Sex Steroids. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(1):a031211. doi: <https://doi.org/11.1101/cshperspect.a031211>
12. Mohamad NV, Soelaiman IN, Chin KY. A concise review of testosterone and bone health. *Clin Interv Aging*. 2016;11:1317-1324. <https://doi.org/10.2147/CLIA.S115472>
13. Narla RR, Ott SM Bones and the sex hormones. *Kidney Int*. 2018;94(2):239-242. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.03.021>
14. Fillo J, Levcikova M, Luha J, et al. The effect of long term testosterone replacement therapy on bone mineral density. *Bratisl Lek Listy*. 2019;120(4):291-294. doi: https://doi.org/10.4149/BLL_2019_039
15. Scott D, Seibel MJ, Cumming R, et al. Associations of Body Composition Trajectories with Bone Mineral Density, Muscle Function, Falls and Fractures in Older Men: The Concord Health and Ageing in Men Project. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2019;75(5):939-945. doi: <https://doi.org/10.1093/gerona/glz184>
16. Климонтов В.В., Фазуллина О.Н. Взаимосвязь композиционного состава тела с минеральной плотностью костной ткани у женщин с сахарным диабетом 2 типа в постменопаузе // *Сахарный диабет*. — 2015. — Т. 18. — №1. — С. 65–69. [Klimontov VV, Fazullina ON. The relationship of total body composition with bone mineral density in postmenopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes mellitus*. 2015;18(1):65-69. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM2015165-69>
17. Gonnelli S, Caffarelli C, Nuti R. Obesity and fracture risk. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2014;11(1):9-14. doi: <https://doi.org/10.11138/ccmbm/2014.11.1.009>

18. Kim SH, Yi SW, Yi JJ, et al. Association Between Body Mass Index and the Risk of Hip Fracture by Sex and Age: A Prospective Cohort Study. *J Bone Miner Res.* 2018;33(9):1603-1611. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3464>
19. Martínez-Laguna D, Tebe C., Javaid M. Incident type 2 diabetes and hip fracture risk: a population-based matched cohort study. *Osteoporos Int.* 2015;26(2):827-833. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-014-2986-9>.
20. Rathmann W, Kostev K. Fracture risk in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a retrospective database analysis in primary care. *J Diabetes Complications.* 2015;29(6):766-770. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.05.007>
21. Aguirre LE, Colleluori G, Dorin R, et al. Hypogonadal Men with Higher Body Mass Index have Higher Bone Density and Better Bone Quality but Reduced Muscle Density. *Calcif Tissue Int.* 2017;101(6):602-611. doi: <https://doi.org/10.1007/s00223-017-0316-x>
22. Kirk B, Zanker J, Duque G. Osteosarcopenia: epidemiology, diagnosis, and treatment-facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2020;11(3):609-618. doi: <https://doi.org/10.1002/jcsm.12567>
23. Junjie W, Dongsheng H, Lei S, et al. Testosterone Replacement Therapy Has Limited Effect on Increasing Bone Mass Density in Older Men: a Meta-analysis. *Curr Pharm Des.* 2019;25(1):73-84. doi: <https://doi.org/10.2174/1381612825666190206223244>
24. Corona G, Vignozzi L, Sforza A, et al. Obesity and late-onset hypogonadism. *Mol Cell Endocrinol.* 2015;418(2):120-33. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2015.06.031>
25. Jang M, Kim H, Lea S, et al. Effect of duration of diabetes on bone mineral density: a population study on East Asian males. *BMC Endocr Disord.* 2018;18(1):61. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-018-0290-y>
26. Valderrábano RJ, Linares MI. Diabetes mellitus and bone health: epidemiology, etiology and implications for fracture risk stratification. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2018;4:9. doi: <https://doi.org/10.1186/s40842-018-0060-9>
27. Oei L, Zillikens M, Dehghan A, et al. High Bone Mineral Density and Fracture Risk in Type 2 Diabetes as Skeletal Complications of Inadequate Glucose Control: The Rotterdam Study. *Diabetes Care.* 2013; 36(6):1619-1628 doi: <https://doi.org/10.2337/dc12-1188>
28. Murray CE, Coleman CM. Impact of Diabetes Mellitus on Bone Health. *Int J Mol Sci.* 2019;20(19):4873. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20194873>
29. Baqiyyah N, Conway P, Long D, et al. Glycemic Control and Fracture Risk in Elderly Patients with Diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;115:47-53. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.03.009>
30. Li CI, Liu CS, Lin WY, et al. Glycated Hemoglobin Level and Risk of Hip Fracture in Older People with Type 2 Diabetes: A Competing Risk Analysis of Taiwan Diabetes Cohort Study. *J Bone Miner Res.* 2015;30(7):1338-46. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2462>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

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

Фазуллина Ольга Николаевна, к.м.н. [Olga N. Fazullina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5868-579X>; eLibrary SPIN: 6055-5870; e-mail: fazullina@ngs.ru

Корбут Антон Иванович [Anton I. Korbut, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3502-5892>; eLibrary SPIN: 6313-6018; e-mail: anton.korbut@gmail.com

Дашкин Максим Валерьевич [Maxim V. Dashkin, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5099-5144>; eLibrary SPIN: 8341-8080; e-mail: mdashkin@invitro.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Фазуллина О.Н., Корбут А.И., Дашкин М.В., Климонт В.В. Факторы риска снижения минеральной плотности костной ткани у мужчин с сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет.* — 2020. — Т. 23. — №5. — С. 424–433. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12383>

TO CITE THIS ARTICLE:

Fazullina ON, Korbut AI, Dashkin MV, Klimontov VV. Risk factors for decreased bone mineral density in men with type 2 diabetes. *Diabetes Mellitus.* 2020;23(5):424-433. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12383>

ЧАСТОТА НАЗНАЧЕНИЯ И ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ЛЕЧЕНИЮ СТАТИНАМИ У АМБУЛАТОРНЫХ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА С КОМОРБИДНОЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ



© В.Н. Серебрякова*, Е.А. Головина, А.В. Кавешников, В.С. Кавешников

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск

ОБОСНОВАНИЕ. В связи с высоким темпом роста заболеваемости и бремени сердечно-сосудистых осложнений сахарный диабет 2 типа (СД2) является значимой медицинской проблемой в мире. Даже при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) пациенты с СД2 относятся к категории высокого и очень высокого риска. Кроме контроля гликемии, крайне важным аспектом ведения данной группы пациентов является профилактика сердечно-сосудистых осложнений. Наличие СД2 и гиперлипидемии определяет целевую группу для приема статинов. Вместе с тем опубликовано недостаточно информации о частоте приема данного класса лекарств среди лиц с СД2.

ЦЕЛЬ. Изучить частоту назначения статинов и приверженность лечению у амбулаторных больных с СД2 с коморбидной сердечно-сосудистой патологией.

МЕТОДЫ. Обследовано 156 пациентов с СД2 (87,2% — женщины, средний возраст — 65,2 года) в рамках амбулаторного приема врача-эндокринолога городской поликлиники г. Томска. Использовали стандартный опросник, составленный на основе адаптированных международных методик, включающий информацию о кардиальной патологии, принимаемых препаратах, уровне дохода, тест Мориски–Грина. Измеряли антропометрические показатели, уровень глюкозы плазмы натощак, гликированного гемоглобина, показателей липидного спектра. Для сравнения использовали методы параметрической и непараметрической статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ. По данным исследования, статины назначены 45,0% обследуемых, постоянно принимали — 47,0% из них. В 41 и 39% случаев статины назначались эндокринологом и кардиологом соответственно. Принимающие статины пациенты характеризовались более тяжелым функциональным классом стенокардии ($p=0,03$), более высокой частотой перенесенного инфаркта миокарда ($p=0,01$). По другим сопутствующим заболеваниям, показателям углеводного обмена различий между группами не выявлено. Треть пациентов были привержены (3–4 балла), 2/3 — не привержены лечению (0–2 балла) соответственно. Пациенты с доходом более 1 и менее 2 прожиточных минимумов принимали статины чаще ($p=0,021$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Выявлена недостаточная частота назначения и приверженность терапии статинами у пациентов с СД2. В большинстве случаев статины назначались эндокринологом или кардиологом. Функциональный класс стенокардии, перенесенный инфаркт миокарда и умеренный доход ассоциировались с более частым приемом статинов. Для повышения охвата лечением статинами лиц с СД2 большего внимания требуют вопросы профилактики ССЗ как со стороны медицинских специалистов, так и пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; сердечно-сосудистые заболевания; статины; частота назначения; приверженность лечению; коморбидность

PRESCRIBING FREQUENCY AND ADHERENCE TO STATINS IN OUTPATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND COMORBID CARDIOVASCULAR DISEASES

© Victoria N. Serebryakova*, Elena A. Golovina, Artem V. Kaveshnikov, Vladimir S. Kaveshnikov

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

BACKGROUND: Due to the high rate of growth in the incidence and burden of cardiovascular complications, type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a significant medical problem in the world. Even in the absence of cardiovascular disease (CVD), patients with T2DM are classified as high and very high risk. In addition to glycemic control, an extremely important aspect of managing this group of patients is prevention of cardiovascular complications. T2DM and hyperlipidemia determines the target group for statins. At the same time, little is known about the frequency of administration of this class of drugs among people with T2DM.

AIM: To study prescribing frequency and adherence to statins in outpatients with T2DM and comorbid cardiovascular diseases.



METHODS: 156 patients with type 2 diabetes (87.2% — women, average age — 65.2 years) were examined as part of an outpatient appointment with an endocrinologist at the city polyclinic of Tomsk. We used a standard questionnaire compiled on the basis of adapted international methods, including information on cardiac pathology, medications, income level, and Morisky-Green test. Anthropometric parameters, fasting plasma glucose, glycated hemoglobin, lipid spectrum parameters were measured. Methods of parametric and nonparametric statistics were used for comparisons.

RESULTS: Statins were prescribed to 45.0% of the surveyed, and 47.0% of them were constantly taking statins. In 41 and 39% of cases, statins were prescribed by an endocrinologist and a cardiologist, respectively. Those taking statins were characterized by a more severe functional class of angina pectoris ($p=0.03$), a higher prior myocardial infarction rate ($p=0.01$). For other concomitant diseases, and also indicators of carbohydrate metabolism, differences between the groups were not revealed. One third of patients were adherent (3–4 points), 2/3 were not adherent to treatment (0–2 points), respectively. Patients with incomes between 1 and 2 cost of living took statins more often than the rest ($p=0.021$).

CONCLUSION: An insufficient frequency of prescription and adherence to statin therapy in patients with T2DM was revealed. In most cases, statins were prescribed by an endocrinologist or cardiologist. Functional class of angina pectoris, prior myocardial infarction and moderate income were associated with more frequent use of statins. To increase the coverage of patients with T2DM with statin treatment, more attention needs to be paid to the issues of CVD prevention from both medical professionals and patients.

KEYWORDS: *diabetes mellitus; cardiovascular disease; statins; prescription frequency; adherence to treatment; comorbidity*

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и сахарный диабет 2 типа (СД2) — достаточно распространенные заболевания, нередко сочетающиеся между собой. Основной причиной смертности среди пациентов с СД2 являются ССЗ. В свою очередь, СД2 является независимым фактором риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии, которая встречается в среднем в 2–4 раза чаще, чем в популяции пациентов без диабета. С учетом увеличения продолжительности жизни населения, распространения ожирения и гиподинамии будет по-прежнему наблюдаться рост заболеваемости СД, преимущественно за счет СД2 [1–3].

Пациенты с ССЗ, имеющие СД2, относятся к группе пациентов с неблагоприятным прогнозом. Давно доказано, что данная группа пациентов характеризуется высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Так, у пациентов с СД2 риск развития инсульта и инфаркта миокарда в 2–6 раз выше, а выживаемость после острых сердечно-сосудистых событий в 2–3 раза ниже [4, 5].

В связи с этим к данной коморбидной патологии всегда отмечался высокий интерес, особенно у пациентов старшей возрастной группы. Взаимоотягивающее и нередко атипичное течение способны приводить к более ранним осложнениям [2, 6].

На этом фоне основной тенденцией в лечении данной коморбидной патологии остается комплексный подход, цель которого — не только коррекция гипергликемии, но и других факторов риска, прежде всего артериальной гипертензии (АГ) и дислипидемии. Такой подход ведет к снижению прогрессирования ССЗ и частоты осложнений у данной категории пациентов [7]. В связи с этим весьма актуальным остается вопрос о назначении терапии с доказанной эффективностью в отношении сердечно-сосудистых событий, способной благоприятно влиять на прогноз. Одной из таких групп препаратов являются ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), рекомендованные к применению как для вторичной, так и для первичной профилактики ССЗ у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска [8, 9].

Однако по-прежнему сохраняются сложности ведения таких групп пациентов в практическом здравоохранении, особенно на амбулаторном этапе. Несмотря

на достижения современной медицины в области профилактики и лечения ССЗ, современные эпидемиологические исследования демонстрируют крайне недостаточный прием статинов среди лиц с СД даже в группе очень высокого риска ССЗ [10]. Другой проблемой является то, что достижение целевых уровней корректируемых метаболических параметров не происходит в достаточной мере. Многие пациенты демонстрируют неспособность длительно соблюдать рекомендации в отношении образа жизни и регулярно принимать лекарственные препараты, что является важной медицинской проблемой, ведущей к неблагоприятным последствиям [11].

ЦЕЛЬ

Изучить частоту назначения статинов и приверженность лечению у амбулаторных больных с СД2 с коморбидной сердечно-сосудистой патологией.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Наблюдательное одноцентровое ретроспективное исследование.

Критерии соответствия

В исследование включены пациенты с СД2, диагноз которым был установлен в соответствии с критериями современной классификации и согласно клиническим рекомендациям. В исследование не включались пациенты с СД 1 типа, не подписавшие добровольное информированное согласие на участие в исследовании, не пожелавшие заполнить анкету и лица с интеллектуально-мнестическими заболеваниями.

Условия проведения

Исследование проводилось на базе городской поликлиники г. Томска и включало пациентов, обратившихся за амбулаторной помощью к врачу-эндокринологу. Все

обследованные подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Продолжительность исследования

Исследование продолжалось с 2019 по 2020 гг. и включало данные, полученные на момент обращения за амбулаторной помощью.

Описание медицинского вмешательства

На приеме всем пациентам было предложено заполнить вопросник, состоящий из нескольких разделов. Первый раздел включал паспортную часть, где фиксировались пол, возраст и уровень образования. Второй раздел содержал информацию о сопутствующей кардиальной патологии: АГ, ишемической болезни сердца (ИБС), перенесенном ранее инфаркте миокарда (ИМ), хронической сердечной недостаточности (ХСН) и проводимых хирургических вмешательствах на сердце (стентирование, коронарное шунтирование, протезирование клапанов сердца). В третьем разделе пациентам было предложено ответить на вопрос о принимаемых регулярно лекарственных препаратах, и была проведена оценка приверженности лечению с использованием теста Мориски–Грина.

На приеме у всех пациентов оценивались антропометрические показатели — рост, вес, индекс массы тела (ИМТ), объем талии (ОТ). По данным амбулаторной карты фиксировались показатели глюкозы плазмы натощак, гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), липидного спектра, а также проводился анализ назначенной лекарственной терапии.

Основной исход исследования

В ходе исследования изучены социально-демографические характеристики, сопутствующая кардиальная патология, параметры углеводного и липидного обмена, терапия статинами и приверженность лечению.

Анализ в подгруппах

Все обследованные пациенты были разделены на две группы. Группы формировались в зависимости от приема или неприятия статинов. В группах была проведена сравнительная оценка основных исследуемых показателей.

Методы регистрации исходов

Данные о поле, возрасте, уровне образования, сопутствующей кардиальной патологии, принимаемых лекарственных препаратах, уровне дохода на одного члена семьи вносились непосредственно пациентами при заполнении анкет. Ответы на вопросы теста Мориски–Грина также заполнялись непосредственно пациентами. Пропущенные данные не замещались.

Рост измерялся с помощью медицинского ростомера РЭП. Для измерения массы тела использовались медицинские весы ВМЭН-150-50/100, прошедшие метрологический контроль. Индекс массы тела рассчитывался путем деления массы тела (в килограммах) на квадрат роста (в метрах квадратных). Измерение ОТ проводилось с использованием стандартной гибкой сантиметровой измерительной ленты. Состояние углеводного и липидного обмена исследовали с помощью стандартных клинико-биохимических методов. Выраженность расстройств углеводного обмена у пациентов с СД2 оце-

нивали по содержанию HbA_{1c} и глюкозы плазмы натощак. Состояние липидного обмена оценивалось по концентрации общего холестерина (ОХС), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ) и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП).

Этическая экспертиза

Исследование одобрено ЛЭК НИИ кардиологии Томского НИМЦ № 187 от 10.07.2019. «Комитет по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ».

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных: статистическая обработка первичного материала проводилась с помощью пакета программ SPSS (v.13). Для сравнения частот использовали критерий χ^2 или точный тест Фишера. Для сравнения независимых наблюдений большинства непрерывных величин использовали тест Стьюдента, для триглицеридов — тест Манна–Уитни соответственно. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Обследовано 156 пациентов: 87,2% — женщины, средний возраст — $65,7 \pm 9,5$ года. Средний ИМТ составил $31,95 \text{ кг/м}^2$. Среди обследованных пациентов у 85,3% отмечалась АГ, у 11,5% — ИБС, у 11,5% — ХСН соответственно. У всех лиц с ИБС фиксировалась АГ. У 5,1% пациентов в анамнезе отмечался перенесенный ИМ, у 3,2% — сердечно-сосудистые вмешательства. Общее и абдоминальное ожирение зафиксировано у 48% и 63,5% обследованных соответственно; тревога/депрессия — 31,4%.

Основные результаты исследования

По данным изучения амбулаторных карт статины были назначены в 45,0% случаев, из которых постоянный прием статинов отмечался в 47,0% случаев, что в целом составило 21,0% всех обследованных пациентов. В 64% случаев назначался аторвастатин, в 36% — розувастатин. Изучение вопроса, специалистами какого профиля на амбулаторном этапе впервые были назначены статины (рис. 1), показало, что чаще всего препарат назначался эндокринологом, кардиологом, значительно реже — терапевтом. В 7,2% случаев информация о назначении статинов не была отражена в амбулаторных картах, тогда как в анкетах пациенты отмечали прием данной группы препаратов. При более детальном анализе медицинской документации отмечено, что в 4,3% из них информация нашла отражение в стационарных выписках, в 2,9% случаев установить, кем назначена данная группа препаратов, не удалось.

Изучение оценки приверженности лечению в нашем исследовании выявило, что по результатам теста Мориски–Грина 1/3 пациентов были привержены лечению (3–4 балла по шкале), у 2/3 пациентов отсутствовала приверженность лечению (0–2 балла) (рис. 2). Различий в приверженности между исследуемыми группами найдено не было.

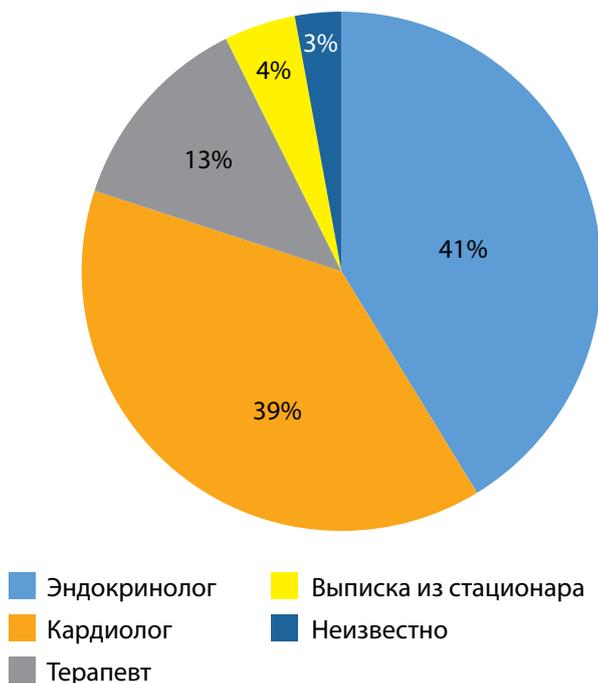


Рис. 1. Частота назначения статинов специалистами различного профиля.



Рис. 2. Приверженность лечению по данным теста Мориски–Грина.

В зависимости от приема статинов обследованные пациенты были разделены на две группы, клиническая характеристика которых представлена в табл. 1. Как видно из таблицы, средний возраст принявших участие в исследовании пациентов, а также ИМТ между группами статистически значимо не различались. Тяжелый функциональный класс стенокардии напряжения (III–IV) и перенесенный ИМ значительно чаще встречались в группе пациентов, принимающих статины. По сопутствующим заболеваниям, таким как ожирение, АГ, ХСН, сердечно-сосудистым вмешательствам, индикаторам углеводного и липидного обмена статистически значимых различий между группами выявлено не было. Более низкие показатели ОХС и ЛПНП в группе принимающих статины наблюдались лишь на уровне тенденции (табл. 1).

Данные о частоте приема статинов в зависимости от уровня дохода представлены в табл. 2. Реже других статины принимали при уровне дохода, примерно равном 1 прожиточному минимуму (ПМ), в то время как чаще всего — при умеренном доходе (выше 1 ПМ и ниже 2 ПМ). Одинаково часто прием статинов отмечался при крайних категориях дохода.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Кроме контроля гликемии, крайне важным аспектом ведения пациентов с СД2 является профилактика сердечно-сосудистых осложнений, частота встречаемости которых выше, а последствия серьезнее по сравнению с популяцией без данной патологии. Наличие СД2 и гиперлипидемии определяет целевую группу для приема статинов. В то же время в современной литературе недостаточно освещается вопрос о частоте приема данного класса лекарств среди лиц с СД2.

Согласно полученным данным, выявлены недостаточная частота назначения и приверженность терапии статинами у пациентов с СД2. В большинстве случаев статины назначались эндокринологом или кардиологом. Функциональный класс стенокардии, перенесенный ИМ и умеренный доход ассоциировались с более частым приемом статинов.

Обсуждение основного результата исследования

Согласно полученным данным, частота назначения статинов пациентам с СД2 составила менее 50%, из них менее 50% пациентов осуществляли прием лекарства, таким образом, охвачены лечением были только 21% из имеющих показания пациентов. Несмотря на весомую доказательную базу, демонстрирующую пользу статинов как для первичной, так и вторичной профилактики ССЗ, охват лечением целевой группы населения остается недостаточным [12]. Из эпидемиологических исследований известно, что наличие СД2 повышает вероятность приема статинов в общей популяции [13, 14]. В то же время, по данным исследования ЭССЕ-РФ, частота приема данного класса препаратов в российской популяции среди лиц с СД и дополнительными факторами риска (ФР) (очень высокий риск) не превышала 12–13% [10].

Полученные результаты подтверждают тревожные тенденции, отмечаемые в ряде ранее опубликованных исследований и регистров. Так, исследование АРГО, проводимое в РФ с 2013 по 2014 гг., имеющее своей целью изучить уровень ОХС у амбулаторных пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, показало, что уровень ОХС >5 ммоль/л регистрировался в среднем у 70–80% обследованных пациентов в различных федеральных округах. Половине пациентов высокого и очень высокого риска не были назначены статины [15]. Позже исследование АЙСБЕРГ [16] показало сопоставимые результаты, свидетельствующие о том, что ситуация с назначением и приемом статинов на амбулаторном этапе существенно не меняется.

Таблица 1. Клинико-anamнестическая характеристика обследованных пациентов

Показатель	Пациенты, принимающие статины		Пациенты, не принимающие статины		Всего		P ³
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Женщины	26	19,1	110	80,9	136	100	0,14
Мужчины	7	35,0	13	65,0	20	100	0,14
Оба пола	33	21,1	123	78,9	156	100	-
Возраст, лет ¹	65,3	8,07	65,7	9,86	65,5	9,48	0,83
ИМТ, кг/м ² ¹	31,5	4,42	32,1	4,71	31,6	4,64	0,49
Инфаркт миокарда	5	62,5	3	37,5	8	100	0,01
Чрескожное коронарное вмешательство	1	50	1	50	2	100	0,37
Коронарное шунтирование	1	100	0	0	1	100	0,21
Ожирение (ИМТ≥30 кг/м ²)	22	20,8	84	79,2	106	100	0,50
Абдоминальное ожирение (ОТ≥80 см для женщин ≥94 см для мужчин)	23	23,2	76	76,8	99	100	0,4
АГ	30	22,6	103	77,4	133	100	0,41
Тревога/депрессия	12	24,4	37	75,5	49	100	0,48
I–II ФК СН	3	21,4	11	78,6	14	100	1
III–IV ФК СН	3	75	1	25	4	100	0,03
I ФК ХСН по NYHA	2	40	3	60	5	100	0,28
II ФК ХСН по NYHA	2	25	6	75	8	100	0,27
III ФК ХСН по NYHA	2	40	3	60	5	100	0,28
IV ФК ХСН по NYHA	0	0	0	0	0	100	-
Глюкоза, ммоль/л ¹	8,37	3,10	8,82	2,77	8,71	2,85	0,51
HbA _{1c} , % ¹	7,40	1,82	7,24	1,38	7,27	1,49	0,59
ОХС, ммоль/л ¹	5,23	1,54	5,90	1,46	5,74	1,50	0,054
ЛПНП, ммоль/л ¹	2,85	0,86	3,49	1,05	3,28	1,03	0,07
ЛПВП, ммоль/л ¹	1,29	0,30	1,34	0,40	1,33	0,37	0,684
ТГ, ммоль/л ²	1,50	1,1–2,2	2,1	1,5–3,0	1,8	1,3–2,7	0,116

Примечания. ¹Среднее и стандартное отклонение. ²Медиана, 25–75% квартили. ³Уровень статистической значимости. Сокращения: АГ — артериальная гипертензия; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМТ — индекс массы тела; ФК — функциональный класс; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; ОХС — общий холестерин; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ТГ — триглицериды; ОТ — объем талии.

Таблица 2. Приверженность статинотерапии в зависимости от уровня дохода пациентов

Уровень дохода	Пациенты, принимающие статины		Пациенты, не принимающие статины		Всего		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
<1 ПМ	4	16,7	20	83,3	24	100	0,55
~1 ПМ	3	8,8	31	91,2	34	100	0,046
>1 ПМ	23	28,4	58	71,6	81	100	0,021
≥2 ПМ	2	15,4	11	84,6	13	100	0,73

Примечание: ПМ — прожиточный минимум на одного члена семьи.

Данные ретроспективного амбулаторного регистра РЕКВАЗА показывают, что из числа пациентов, которым показана гиполипидемическая терапия, ее получает, в лучшем случае, каждый третий пациент [8]. После выписки из стационаров многие пациенты принимают рекомендованные препараты какое-то время, но с течением времени приверженность лечению снижается. Согласно данным регистра острого ИМ (Хабаровск), через 2,5 года после выписки из стационара в отношении приема статинов отмечалась наиболее низкая приверженность пациентов, только 24% принимали соответствующие дозы назначенных препаратов [17]. Более высокие значения исследуемого показателя отмечаются в когортном исследовании Byrne P. и соавт., по данным которого частота приема статинов в репрезентативной выборке населения Ирландии среди лиц с СД2 составила 57,8% [13].

Причины недостаточного охвата лечением статинами многогранны и условно могут быть связаны с лечением врачом, непосредственно с пациентом и/или системой здравоохранения [18]. Возможными причинами распространности низкой приверженности к назначению препаратов группы ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы среди врачей могут быть: недостаточное знание клинических рекомендаций, сохраняющаяся распространенность «мифов» о вреде применения статинов среди врачей и, как следствие, назначение диетотерапии пациентам очень высокого сердечно-сосудистого риска [9]. Факторы, влияющие на приверженность лечению со стороны пациентов, могут быть различными, но чаще всего сводятся к слабой мотивации пациентов ввиду отсутствия очевидного эффекта для здоровья при приеме статинов, а также характеристики самого препарата и стоимости лечения [19].

Полученные результаты подтверждают хорошо известную закономерность о более высокой частоте приема статинов среди лиц с ИБС, особенно после перенесенного ИМ [10, 13]. По мере увеличения функционального класса ИБС и после перенесенного ИМ отмечалось некоторое увеличение как доли назначения статинов, так и роста приверженности лечению [8, 20]. По данным исследования АИСБЕРГ, лица, перенесшие реваскуляризацию миокарда, более привержены лечению. Возможно, это связано с более пристальным вниманием врачей и большей обеспокоенностью пациентов состоянием своего здоровья [21]. Но и охват этой группы пациентов, несмотря на определенную тяжесть состояния и коморбидность, остается также неполным [22].

Рассматривая экономические аспекты проблемы низкого охвата лечением статинами, нельзя не затронуть вопрос высокой стоимости оригинальных препаратов. Актуальность данного фактора хорошо демонстрирует улучшение приверженности лечению при снижении стоимости оригинальных препаратов [10]. Научные данные о влиянии социального градиента на вероятность приема статинов довольно неоднозначны. По данным некоторых исследований, пациенты с низким уровнем дохода менее привержены лечению статинами, чем со средним или высоким уровнем дохода [23]. Данная закономерность не находит своего

подтверждения в общей популяции [14]. В нашем исследовании среди пациентов, не принимающих статины, и пациентов, принимающих статины, отмечаются значимые различия в уровне дохода, равного или более 1 ПМ на человека в семье, в пользу последних. Таким образом, наиболее высокая частота приема статинов отмечалась среди лиц с доходом выше 1 и менее 2 ПМ.

Ограничения исследования

Ограничения данного исследования заключаются в небольшом объеме выборки и использовании данных, собранных в одном отдельном учреждении, что может не в полной мере отражать ситуацию на популяционном уровне. Также детально не исследовались вопросы о причине низкого процента назначения статинов специалистами на амбулаторном этапе и причины низкой приверженности пациентов к приему данной группы препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на большое количество накопленных данных о пользе статинов для первичной и вторичной профилактики среди пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, использование данной группы препаратов среди лиц с СД2 по-прежнему остается недостаточным. Полученные результаты показывают, что данная ситуация складывается как в результате недостаточного назначения препаратов медицинскими специалистами, так и низкой приверженности лечению со стороны пациентов. Подавляющее большинство назначений статинов осуществлено узкими специалистами — эндокринологом и кардиологом и лишь малая доля — терапевтами. Полученные данные подтверждают предположение о более высокой частоте приема препаратов данного класса среди лиц с более тяжелой сердечно-сосудистой коморбидной патологией. По-видимому, более частому приему статинов способствует доход более 1 и менее 2 ПМ на 1 человека в семье. Возможно, повлиять на ситуацию могут непрерывные образовательные мероприятия, адресованные вопросам профилактики ССЗ, не только среди врачей разных специальностей, но и среди пациентов с СД2.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование исследования проведено за счет бюджетных средств учреждения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного и потенциального конфликта интересов.

Участие авторов. Серебрякова В.Н. — концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация полученных результатов, анализ литературы, написание текста статьи; Головина Е.А. — сбор и обработка материала, анализ литературы, написание текста статьи; Кавешников А.В. — создание базы данных, обработка, математический анализ полученных данных; Кавешников В.С. — анализ и интерпретация полученных результатов, написание текста статьи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Лукьянов М.М., Концевая А.В., Мырзаматова А.О., и др. Пациенты с сочетанием сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета второго типа по данным регистров РЕКВАЗА и РЕГИОН: характеристика мультиморбидности и исходов, оценка потенциального эффекта дапаглифлозина в Российской клинической практике // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2020. — Т. 16. — №1. — С. 59-68. [Loukianov MM, Kontsevaya AV, Myrzamatova AO, et al. Patients with combination of cardiovascular diseases and type 2 diabetes in RECVASA and REGION registries: multimorbidity, outcomes and potential effect of dapagliflozin in the Russian clinical practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(1):59-68. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2020-02-03>
2. Ворожцова И.Н., Будникова О.В., Афанасьев С.А. Влияние сахарного диабета 2-го типа на миокард пациентов с ишемической болезнью сердца // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). — 2018. — Т. 33. — №1. — С. 14-20. [Vorozhtsova IN, Budnikova OV, Afanasyev SA. Influence of type 2 diabetes on th myocardium of patients with ischemic heart disease. *The Siberian Medical Journal*. 2018;33(1):14-20. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-1-14-20>
3. Кузьмичкина М.А., Серебрякова В.Н. Инвалидность и возврат к труду среди пациентов, перенесших хирургическую реваскуляризацию миокарда // Сибирский медицинский журнал. — 2020. — Т. 35. — №2. — С. 44-49. [Kuzmichkina MA, Serebryakova VN. Disability and return to work among patients undergoing surgical myocardial revascularization. *The Siberian Medical Journal*. 2020;35(2):44-49. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-44-49>
4. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Кочергина И.И. Эффективность препаратов метформина в лечении сахарного диабета 2-го типа // Медицинский совет. — 2016. — №3. — С. 30-37. [Ametov AS, Demidova TY, Kochergina II. The efficacy of metformin in the treatment of type 2 diabetes. *Medical Council*. 2016;(3):30-37. (In Russ.).]
5. Богданов А.Н., Добрынина И.Ю., Добрынин Ю.В. Ишемический инсульт при сахарном диабете 2-го типа (обзор литературы) // Наука 21 века: вопросы, гипотезы, ответы. — 2014. — №4. — С. 43-52. [Bogdanov AN, Dobryнина IYu, Dobryinin YuV. *Nauka 21 veka: voprosy, hipotezy, otvety*. 2014;(4):43-52. (In Russ.).]
6. Мелихова С.П., Шевцова В.И., Зуйкова А.А. Изучение коморбидной патологии при сахарном диабете 2 типа как осложнении метаболического синдрома // Архивъ внутренней медицины. — 2018. — Т. 8. — №5. — С. 366-371. [Melikhova SP, Shevcova VI, Zujkova AA. Studying of comorbid pathology at the 2 types diabetes as the complication of the metabolic syndrome. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2018;8(5):366-371. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2018-8-5-366-371>
7. Сапожникова И.Е., Тарловская Е.И., Ануфриева Е.Н. Лечение сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в реальной клинической практике // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2009. — Т. 5. — №3. — С. 8-13. [Sapozhnikova IE, Tarlovskaya EI, Anufrieva EN. Cardiovascular diseases treatment in patients with type 2 diabetes mellitus in current clinical practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2009;5(3):8-13. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2009-5-3-8-13>
8. Загребельный А.В., Марцевич С.Ю., Лукьянов М.М., и др. Качество гипохолестеринемической терапии в амбулаторно-поликлинической практике: данные регистра РЕКВАЗА // Профилактическая медицина. — 2016. — Т. 19. — №1. — С. 9-14. [Zagrebelnyi AV, Martsevich SYu, Lukyanov MM, et al. Quality of lipid-lowering therapy in outpatient practice: recvas register data. *The Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health*. 2016;19(1):9-14. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.17116/profmed20161919-14>
9. Смирнова М.Д., Агеев Ф.Т. Статины — старые мифы и новые факты // РМЖ. — 2017. — Т. 25. — №20. — С. 1421-1428. [Smirnova MD, Ageev FT. Statins — the old myths and new facts. *Medical Journal of the Russian Federation*. 2017;25(20):1421-1428. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.11.025>
10. Шальнова С.А., Деев А.Д., Метельская В.А., и др. Информированность и особенности терапии статинами у лиц с различным сердечно-сосудистым риском: исследование ЭССЕ-РФ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2016. — Т. 15. — №4. — С. 29-37. [Shalnova SA, Deev AD, Metelskaya VA, et al. Awareness and treatment specifics of statin therapy in persons with various cardiovascular risk: the study ESSE-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(4):29-37. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-4-29-37>
11. Лиходей Н.В., Калашникова М.Ф., Лиходей Е.М. Анализ факторов, препятствующих формированию приверженности лечению среди больных сахарным диабетом, и стратегий, способствующих ее повышению // Сахарный диабет. — 2018. — Т. 21. — №1. — С. 5-14. [Likhodey NV, Kalashnikova MF, Likhodey EM. Analysis of the factors that prevent adherence to treatment in patients with diabetes mellitus and the strategies that contribute to the improvement in adherence. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(1):5-14. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.14341/DM8781>
12. Карпов Ю.А. Эффективность и безопасность терапии статинами // Атмосфера. Новости кардиологии. — 2019. — №1. — С. 3-12. [Karpov YuA. The efficacy and safety of statin therapy. *Athmosphera novosti kardiologii*. 2019;(1):3-12. (In Russ.).]
13. Byrne P, Cullinan J, Murphy C, Smith SM. Cross-sectional analysis of the prevalence and predictors of statin utilisation in Ireland with a focus on primary prevention of cardiovascular disease. *BMJ Open*. 2018;8(2):e018524. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018524>
14. Кавешников В.С., Серебрякова В.Н., Трубачева И.А. Частота и предикторы приема статинов в общей популяции трудоспособного возраста // Российский кардиологический журнал. — 2020. — Т. 25. — №6. — С. 102-107. [Kaveshnikov VS, Serebryakova VN, Trubacheva IA. Prevalence and predictors of statin therapy in the general working-age population. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(6):102-107. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3920>
15. Ахмеджанов Н.М., Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С., и др. Гипохолестеринемическая терапия в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО-2) // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2016. — Т. 12. — №2. — С. 147-153. [Akhmedzhanov NM, Nebieridze DV, Safaryan AS, et al. Lipid-lowering therapy in outpatient practice (according to the ARGO-2 study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(2):147-153. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-147-153>
16. Ахмеджанов Н.М., Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С. Коррекция гиперхолестеринемии в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний: особенности и спорные вопросы // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2018. — Т. 14. — №6. — С. 917-921. [Akhmedzhanov NM, Nebieridze DV, Safaryan AS. Correction of hypercholesterolemia in primary and secondary prevention of cardiovascular diseases: features and controversial issues. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(6):917-921. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-6-917-921>
17. Малай Л.Н., Давидович И.М. Хабаровский Регистр острого инфаркта миокарда: анализ отдаленных исходов и приверженности длительной медикаментозной терапии // Дальневосточный медицинский журнал. — 2017. — №2. — С. 43-48. [Malay LN, Davidovich IM. Khabarovsk register of acute myocardial infarction: the analysis of long-term prognosis and long-term medical treatment compliance. *Far Eastern Medical Journal*. 2017;(2):43-48. (In Russ.).]
18. Шальнова С.А., Белов В.Н., Валиахметов М.Н., и др. Пути увеличения приверженности терапии статинами // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2018. — Т. 17. — №2. — С. 81-87. [Shalnova SA, Belov VN, Valiakmetov MN, et al. Approaches to statin therapy adherence improvement. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(2):81-87. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2018-2-81-87>
19. Боева О.И., Иваненко А.С., Колесников В.Н. Приверженность к терапии статинами в реальной клинической практике // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2010. — №2. — С. 26-29. [Boeva OI, Ivanenko AS, Kolesnikov VN. Adherence to statin therapy in the real clinical practice. *Medical News of the North Caucasus*. 2010;(2):26-29. (In Russ.).]

20. Лукьянов М.М., Козминский А.Н., Марцевич С.Ю., и др. Больные с сочетанием хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертонии и перенесенного ранее инфаркта миокарда: клинико-анамнестические характеристики и практика назначения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина и бета-адреноблокаторов, приверженность лечению (данные амбулаторного регистра РЕКВАЗА) // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2017. — Т. 13. — №2. — С. 207-212. [Loukianov MM, Kozminsky AN, Martsevich SYu, et al. Patients with combination of chronic heart failure, hypertension and history of myocardial infarction: clinical and anamnestic characteristics, administration of ACE-inhibitors, angiotensin receptor blockers, beta-blockers and adherence to the drug therapy (data of outpatient registry recvasa). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(2):207-212. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-2-207-212>
21. Загидуллин Н.Ш., Загидуллин Ш.З. Приверженность терапии статинами // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2008. — Т. 7. — №1. — С. 107-111. [Zagidullin NSh, Zagidullin ShZ. Statin therapy compliance. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2008;7(1):107-111. (In Russ.)].
22. Серебрякова В.Н. Вопросы создания регистра пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергшихся операции коронарного шунтирования, на современном этапе развития кардиологической помощи // *Сибирский медицинский журнал (г. Томск)*. — 2019. — Т. 34. — №4. — С. 55-61. [Serebryakova VN. Issues of creating a registry of patients with coronary heart disease undergoing coronary artery bypass surgery at the present stage of cardiological care development. *The Siberian Medical Journal*. 2019;34(4):55-61. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-55-61>
23. Гайсенко О.В., Рожков А.Н., Лишута А.С. Гиполипидемическая терапия в аспекте профилактики острых нарушений мозгового кровообращения: существующие стандарты, данные доказательной медицины и реальная практика // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2018. — Т. 14. — №3. — С. 434-440. [Gaisenko OV, Rozhkov AN, Lishuta AS. Hypolipidemic therapy in stroke prevention: existing standards, evidence-based medicine data and real practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(3):434-440. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-3-434-440>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Серебрякова Виктория Николаевна**, к.м.н. [Victoriya N. Serebryakova, MD, PhD]; адрес: Россия, 634012, Томск, Киевская ул., д. 111А [address: 111A, Kievskaya st., 634012 Tomsk, Russian Federation];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9265-708X>; eLibrary SPIN: 9653-4472; e-mail: vsk75@yandex.ru

Головина Елена Александровна, м.н.с. [Elena A. Golovina, MD, junior research associate];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3192-2521>; eLibrary SPIN: 9001-8129; e-mail: golea_88@mail.ru

Кавешников Артем Владимирович, м.н.с. [Artem V. Kaveshnikov, junior research associate];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4743-1989>; eLibrary SPIN: 1646-8539; e-mail: artemkave@mail.ru

Кавешников Владимир Сергеевич, к.м.н, в.н.с. [Vladimir S. Kaveshnikov, MD, PhD, leading research associate];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0211-4525>; eLibrary SPIN: 4870-0390; e-mail: kave@ngs.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Серебрякова В.Н., Головина Е.А., Кавешников А.В., Кавешников В.С. Частота назначения и приверженность лечению статинами у амбулаторных больных сахарным диабетом 2 типа с коморбидной сердечно-сосудистой патологией // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №5. — С. 434–441. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12563>

TO CITE THIS ARTICLE:

Serebryakova VN, Golovina EA, Kaveshnikov AV, Kaveshnikov VS. Prescribing frequency and adherence to statins in outpatients with type 2 diabetes mellitus and comorbid cardiovascular diseases. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(5):434-441. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12563>

ПЕДОГРАФИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ГОТОВОЙ ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ ОБУВИ НА РАСПРЕДЕЛЕНИЕ НАГРУЗКИ ПОД СТОПАМИ У ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ



© В.Б. Бреговский^{1*}, О.В. Удовиченко², А.Г. Демина¹, Е.А. Берсенева³, И.А. Карпова¹

¹Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр, Санкт-Петербург

²АО «Ильинская больница», Московская область

³Национальный институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Известно, что так называемая «перекатная» подошва способствует снижению нагрузки на передний отдел стопы и пальцы. Подобная подошва имеется в готовой ортопедической обуви некоторых отечественных производителей, однако объективная оценка их влияния на распределение нагрузки под стопой при ходьбе не проводилась.

ЦЕЛЬ. Изучить распределение нагрузки внутри готовой ортопедической обуви «Сурсил-Орто» в сравнении с нагрузкой внутри повседневно используемой пациентами обуви.

МЕТОДЫ. Обследованы 20 пациентов (40 стоп) с высоким риском синдрома диабетической стопы. По клиническим данным определялась «область риска» на подошвенной поверхности стопы. Внутриобувная педография (pedar, novel, Германия) выполнена в носимой пациентом обуви, затем в ортопедической обуви «Сурсил-Орто» (Москва). Оценивалось максимальное пиковое давление (МПД) для латеральной и медиальной пяточных областей, средней части стопы, латерального и медиального переднего отделов, большого пальца, II–V пальцев. Критерии эффективности: достижение МПД в зоне риска <200 кПа или снижение его на 25% и более.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Выявлено значимое снижение медианы МПД в передних отделах стопы и в области риска. Доля стоп с МПД >200 кПа в области риска снизилась с 58 до 30% ($p=0,014$), в любой области переднего отдела стопы — с 63 до 30% ($p=0,04$). Возрастание МПД в средних и задних отделах стопы не превышало +14% (нд). Исследуемая обувь была эффективна в 71% случаев. Значимых различий по клинико-anamnestическим параметрам между пациентами с достаточным и недостаточным эффектом не выявлено. Предикторы недостаточного эффекта: более высокое исходное МПД в области риска, преобладание больных с областью риска на большом пальце и меньшая частота области риска в латеральной части плюсны.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Испытуемая обувь с жестким предплючковым перекатом способна значимо снижать нагрузку под передним отделом и под пальцами в процессе ходьбы. В наибольшей степени разгружаются латеральная часть переднего отдела и II–V пальцы, несколько меньше — большой палец и медиальный передний отдел.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; диабетическая стопа; ортопедическая обувь; анализ походки

PEDOGRAPHIC ASSESSMENT OF THE IMPACT OF OFF-THE-SHELF ORTHOPEDIC SHOES ON THE LOAD DISTRIBUTION UNDER THE FEET IN PATIENTS WITH A HIGH RISK OF DEVELOPING DIABETIC FOOT SYNDROME

© Vadim B. Bregovskiy^{1*}, Oleg V. Udovichenko², Anastasia G. Demina¹, Evgeniya A. Berseneva³, Irina A. Karpova¹

¹Saint-Petersburg City Diabetes Centre, St.-Petersburg, Russia

²Joint-stock company «Ilyinskaya hospital», Moscow region, Russia

³National research Institute of the public health named after N.A. Semashko, Moscow, Russia

BACKGROUND: It is known that the so-called “rocker” outsole helps to reduce the load on the forefoot and toes. Such an outsole is available in ready-made orthopedic shoes of some Russian manufacturers, however, an objective assessment of their impact on the load distribution under the foot during walking has not been carried out.

AIMS: To study the pressure distribution inside the off-the-shelf orthopedic shoes “Sursil-Ortho” in comparison with the load inside the shoes used by patients on a daily basis.

METHODS: We studied 20 patients (40 feet) with a high risk of diabetic foot syndrome. According to clinical data, a risk regions were determined on the plantar surface of the feet. In-shoe pedography (pedar, novel, Germany) was performed in shoes usually worn by the patients, and in orthopedic shoes “Sursil-Ortho” (Moscow). The maximum peak pressure (MPP) was calculated. Criterion of efficiency: MPP in the risk region <200 kPa or reducing it by 25% or more.



RESULTS: There was a significant decrease of the median MPP in the forefoot and in the risk region. The percentage of feet with MPP >200 kPa in the risk region decreased from 58% to 30% ($p=0,014$), in any area of the forefoot — from 63% to 30% ($p=0,04$). The increase in MPP under the midfoot and hindfoot did not exceed +14% (ns). Tested footwear was effective in 71% of cases. Predictors of the insufficient effect were: higher initial MPP in the risk region, risk region on the hallux or in the lateral part of the forefoot.

CONCLUSIONS: Shoes with a rigid rocker outsole significantly reduce the pressure under the forefoot and under the toes during walking. The degree of load reduction varies: the lateral part of the forefoot and 2-5 toes are most unloaded, and the hallux and medial forefoot are slightly less.

KEYWORDS: *diabetes mellitus; diabetic foot; orthopedic footwear; gait analysis*

Рост заболеваемости и распространенности сахарного диабета, внедрение органосберегающей тактики хирургического лечения синдрома диабетической стопы (СДС), развитие служб, специализирующихся на догоспитальном сопровождении пациентов с высоким риском развития язвенного дефекта стопы, неизбежно приводят к накоплению в популяции больных с высоким риском рецидива язвы. Так, частота рецидива язвенного дефекта стопы составляет через год 30,6%, а через 3 года — 64,4% [1]. Как известно, большинство язвенных дефектов при СДС локализованы в переднем отделе стопы и под пальцами. В частности, по данным кабинета «Диабетическая стопа» Санкт-Петербургского территориального диабетологического центра (2007–2018 гг.), из 5684 язвенных дефектов стоп 22,7% приходились на передний отдел, и 54% — на пальцы [2]. С учетом роли биомеханических факторов в патогенезе язвенных дефектов стоп снижение нагрузки под передним отделом стопы и под пальцами является важнейшей задачей ортопедической коррекции. Одним из основных направлений профилактики развития язвенных дефектов у пациентов с сахарным диабетом и высоким риском СДС является обеспечение ортопедической обувью [3].

С достаточной степенью условности, но в соответствии с Республиканским стандартом ортопедическая обувь может быть разделена на две группы: изготовленная индивидуально (сложная) и готовая (на подбор) [4]. Задачи, которые ставятся при назначении ортопедической обуви, сводятся к предупреждению травматизации стопы высокого риска самой обувью и уменьшению нагрузки в областях высокого давления, а также его перераспределению по всей площади контакта стопы с обувью.

При изготовлении ортопедической обуви используется ряд конструктивных решений, позволяющих снизить нагрузку в области пальцев и плюснефаланговых суставов (ПФС). Во-первых, большое значение уделяется подошве. В частности, это увеличение жесткости подошвы с формированием так называемого переката, уменьшение высоты каблучной части, увеличение площади подошвы (увеличение площади контакта с поверхностью ходьбы приводит к снижению давления при перекате на стопу в целом). Во-вторых, для уменьшения нагрузки в областях высокого давления при ходьбе используется стелька из амортизирующих материалов толщиной около 1 см даже в передней части. В обычной обуви такая стелька не может использоваться из-за недостатка пространства, поэтому обувь для больных сахарным диабетом из группы высокого риска СДС обязательно имеет дополнительный объем для размещения такой стельки.

В настоящее время необходимость применения ригидной или полуригидной подошвы (так называемой «перекатной») при стопе высокого риска у больных сахарным диабетом обоснована в достаточной степени. Показано, что перекал позволяет значительно снизить нагрузку на передний отдел и пальцы за счет уменьшения нагрузки при фазах опоры и заднем толчке [5]. Кроме того, предполагается, что часть нагрузки, которая действует вертикально, при наличии жесткого переката трансформируется во вращение относительно линии переката, что и позволяет снизить нагрузку [6]. Есть данные и о стимуляции проприорецепции при длительном применении так называемой «перекатной» обуви [7, 8]. Этот эффект обуви также представляется немаловажным у пациентов со снижением проприорецепции вследствие диабетической полинейропатии и саркопенией, которая характерна для больных с тяжелой полинейропатией [9]. Клиническая эффективность «перекатной» обуви была продемонстрирована в проспективных исследованиях, которые показали, что придание подошве ригидного переката сопровождается значительным снижением частоты рецидива язвы стопы [10, 11].

Перекал характеризуется двумя основными параметрами: локализацией (рассчитывается в процентах от длины стопы в направлении от пятки к пальцам) и углом поднятия носка от пола (в градусах) или расстоянием пол-носок подошвы (в мм), которые взаимосвязаны. Выделяют пяточный (задний) перекал, предпучковый перекал, линия которого располагается между пяткой и ПФС, пучковый перекал (линия переката совпадает с ПФС) и запучковый перекал (линия переката располагается между кончиками пальцев и ПФС). Применительно к разгрузке переднего отдела и пальцев актуально рассмотрение всех видов переката, кроме заднего.

Единого мнения о том, какой перекал наиболее эффективен, нет, однако при конструировании обуви можно опираться на ряд основополагающих работ в этой области. Так, в работе Van Schie и соавт. (2000) были изучены различные величины перекалов и их влияние на нагрузку в переднем отделе [12]. Было выявлено, что распределение степени снижения нагрузки имеет U-образную форму и оптимально при перекате, располагающемся в 65% от пятки, при этом угол поднятия носка должен быть около 25°, что соответствует расстоянию пол-носок около 30 мм. Локализация линии переката на 70% или на 55% от длины стопы сопровождалась уменьшением разгружающего эффекта подошвы. По данным других исследователей, оптимальное снижение нагрузки достигалось при перекате 60% от пятки

и угле 20° [13, 14]. Эти результаты и являются теоретической основой для всеобщей практики в изготовлении сложной ортопедической обуви для пациентов с высоким риском СДС.

С технической точки зрения изготовление клинически значимого жесткого переката возможно за счет повышения жесткости материала, применения жестких карбоновых или металлических вставок в подошву или за счет увеличения толщины подошвы в переднем отделе и уменьшения ее под пальцами. При последнем варианте приходится значительно увеличивать общую толщину подошвы и уменьшать разницу между толщиной подошвы под пяткой и ПФС, однако данный вариант наиболее дешев в производстве.

В настоящее время рынок готовой ортопедической обуви в Российской Федерации характеризуется значительным разнообразием. Среди доступных образцов так называемая «перекатная» подошва имеется в ортопедической обуви производства «Сурсил-Орто».

ЦЕЛЬ

Изучить распределение нагрузки внутри готовой ортопедической обуви «Сурсил-Орто» в сравнении с нагрузкой внутри повседневно используемой пациентами обуви.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Исследование является одноцентровым контролируемым открытым нерандомизированным.

Критерии соответствия

Критерии включения:

1. согласие на процедуру измерения нагрузки внутри обуви;
2. возраст старше 18 лет;
3. наличие сахарного диабета 1 или 2 типа;
4. высокий риск развития язвенного дефекта стопы: анамнез малой ампутации в переднем отделе стопы или язвенного дефекта на подошвенной поверхности переднего отдела или пальцев или наличие нейроостеоартропатии Шарко в неактивной стадии.

Критерии невключения:

1. разница в длинах или объемах правой и левой стоп, препятствующая применению готовой ортопедической обуви;
2. язва или рана стопы на момент исследования;
3. постуральная неустойчивость любой этиологии и невозможность ходьбы без дополнительной опоры;
4. снижение зрения, препятствующее свободной ходьбе по прямой;
5. перенесенная высокая ампутация, ходьба на протезе;
6. активная стадия артропатии Шарко.

Условия проведения

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

Продолжительность исследования

Исследование продолжалось с сентября 2018 г. по октябрь 2019 г.

Описание медицинского вмешательства

Внутриобувная педография выполнялась при помощи системы измерения давления pedar X (novel GmbH, Германия). Система состоит из измерительных стелек разных размеров и ширины, соединенных с закрепленным на поясе анализирующим блоком, который по Bluetooth передает информацию на компьютер. На первом этапе производилась оценка постоянно носимой пациентом обуви. Для этого измерительные стельки помещались внутрь обуви и, после процедуры приведения к нулю давления, создаваемого стелькой, пациент дважды выполнял ходьбу в обычной для него манере по прямой. Данные для последующей обработки записывались только на второй попытке при условии как минимум 12 последовательных шагов каждой ногой [15]. На втором этапе измерительные стельки помещались внутрь испытуемой обуви, и исследование повторялось.

Испытуемая обувь производства «Сурсил-Орто» представляет собой готовые ортопедические туфли (рис. 1). Особенности этой обуви являются:

1. наличие толстой жесткой сплошной подошвы с пяточным и передним перекатами, при этом расстояние пол-носочная часть подошвы составляет 35 мм, а линия переднего переката располагается на 64% длины стопы от пятки, таким образом, угол поднятия носочной части составляет 20°;
2. мягкий подносок;
3. мягкий задник;
4. увеличенная глубина;
5. наличие стандартной плоской двухслойной стельки большой толщины (9 мм);
6. благодаря конструкции подошвы стопа в обуви в состоянии опоры располагается практически параллельно поверхности опоры.

Таким образом, конструкция этой обуви, предположительно, предназначена для преимущественной нагрузки переднего отдела и области пальцев. При условии замены стандартной стельки на индивидуальную она теоретически может использоваться и у пациентов с неактивной стадией артропатии Шарко, за исключением случаев с тяжелыми деформациями. Следует отметить, что



Рис. 1. Внешний вид испытуемой обуви. Нанесенная разметка указывает на расположение линии переката относительно пятки, которая составляет 64% длины подошвы, и на расстояние подошва-пол под пальцами.

сведения о биомеханическом тестировании испытуемой обуви при любой патологии в литературе отсутствуют.

Обувь сравнения (та обувь, которую больные носят постоянно) была представлена ортопедической обувью различных типов и производителей (9 человек, 45%), не ортопедической обувью с индивидуально изготовленными стельками (4 человека, 20%) и обычной обувью (7 человек, 35%). Среди пациентов, пользовавшихся обычной обувью, 4 человека заказали сложную ортопедическую обувь на фабрике ортопедической обуви (г. Санкт-Петербург), но еще ее не получили. Таким образом, 85% обследованных были обеспечены тем или иным ортопедическим пособием.

Основной исход исследования

В качестве основных исходов исследования нами были выбраны следующие.

1. Изменение нагрузки (максимальное пиковое давление (МПД, кПа) под разными областями стопы в испытуемой обуви в сравнении с контрольной (в % от величины в повседневной обуви)).
2. Достижение в испытуемой обуви критериев биомеханической эффективности ортопедической обуви в контексте измерения давления под стопой при ходьбе: снижение МПД в зоне интереса менее 200 кПа или на 25% и более от давления, зарегистрированного в повседневной носимой обуви [16].

Таким образом, исход исследования считался положительным, если при измерении в испытуемой обуви в сравнении с повседневной обувью в зонах интереса достигались указанные пороговые значения.

Под зонами интереса понимались плантарные области стопы с наибольшим риском развития язвенного дефекта вследствие повышенной нагрузки (на одной стопе могли присутствовать несколько таких зон): места предыдущих язв, локализованные гиперкератозы в проекции деформаций или давление более 200 кПа (что почти всегда совпадало с клиническими признаками высокой нагрузки). На обследованных стопах (n=40) определены следующие зоны интереса.

- Медиальная часть переднего отдела стопы (проекция головок I–II ПФС) — 31 стопа (78%).
- Латеральная часть переднего отдела стопы (проекция головок III–V ПФС) — 29 стоп (73%).
- Большой палец — 14 стоп (35%).
- Средняя область стопы (наряду с другими зонами) — 4 стоп (10%).

Дополнительные исходы исследования

Дополнительным результатом исследования являлась оценка врачом и пациентом общего восприятия испытуемой обуви. Свои впечатления они оценивали по 5-балльной системе: «затрудняюсь ответить» (1), «плохо» (2), «удовлетворительно» (3), «хорошо» (4), «отлично» (5). При этом врач ориентировался на объективные критерии эффекта испытуемой обуви (пороговые значения, см. п. 2 основных исходов), а пациент — в основном на свои ощущения и эстетические предпочтения.

Анализ в подгруппах

С клинической точки зрения представлялось важным определить различия между пациентами, достигшими

целевых показателей биомеханической эффективности обуви, и пациентами, у которых изменение нагрузки не было оптимальным. В связи с этим был произведен анализ исследуемых параметров в этих двух подгруппах.

Методы регистрации исходов

Регистрировались МПД (кПа) и время контакта (мс). Последнее учитывалось в связи с данными ранее опубликованных исследований, которые показали, что продолжительность контакта стопы с поверхностью ходьбы у пациентов с диабетической полинейропатией и высоким риском развития СДС увеличена [17]. Поэтому представлялось важным оценить, как влияет «перекатная» подошва на время контакта. Параметры рассчитывались для стопы в целом, медиального и латерального отделов пятки, среднего отдела, медиальной и латеральной части переднего отдела, большого пальца, II–V пальцев. Медиальная и латеральная части стопы определялись по биссектрисе длинного плантарного угла. Полученная информация обрабатывалась в программе novel projects (novel GmbH, Германия), с формированием числовых значений в табличной форме и гистограммах, а также в виде двухмерной и трехмерной картин распределения нагрузки.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено Этическим комитетом при ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (протокол №128 от 12.06.2018). Все пациенты подписывали информированное согласие на лечебно-диагностические мероприятия в рамках врачебного приема в СПб ГБУЗ «Городской консультативно-диагностический центр №1».

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Анализ данных проводился с помощью программы Statistica for Windows 10 (StatSoft, США) и Biostat (McGraw Hill, США). С учетом отсутствия нормального распределения данных по большинству показателей, количественные параметры представлены в виде медианы и минимума-максимума (Me; min-max). Для оценки статистической значимости различий между несколькими подгруппами использовался однофакторный дисперсионный анализ, а для оценки статистической значимости различий между двумя группами — критерий Вилкоксона–Манна–Уитни для количественных переменных и метод χ^2 Пирсона для таблиц сопряженности для качественных признаков. Уровень значимости α при проверке достоверности различий между группами был принят равным 0,05. Взаимосвязь количественных показателей оценивалась с помощью коэффициента корреляции Пирсона (r). Мету связи для неколичественных переменных оценивали с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В табл. 1 представлена клиническая характеристика обследованных больных. У всех пациентов установлен высокий риск развития язвенного дефекта стопы (анамнез язвы стопы или ампутации), и только одна пациентка с артропатией Шарко в среднем отделе не имела подобных проявлений СДС. Соответственно, у всех пациентов

Таблица 1. Характеристика обследованной группы пациентов (n=20)

Параметр	Величина
Пол (М : Ж), n (%)	9 : 11 (44 : 56)
Возраст, лет	58 (23–73)
Длительность сахарного диабета, лет	23 (1–52)
Типы сахарного диабета (1 : 2), n (%)	10 : 10 (50 : 50)
Терапия инсулином (среди всех больных), n (%)	16 (78)
Вес, кг	80 (52–113)
Индекс массы тела, кг/м ²	27 (19–35)
Язвы стопы в анамнезе (не приведшие к ампутации), n (%)	18 (89)
В т.ч. двусторонние, n (%)	4 (20)
Ампутации в пределах стопы в анамнезе, n (%)	9 (44)
В т.ч. двусторонние, n (%)	1 (5)
Диабетическая остеоартропатия Шарко в переднем отделе стопы, n (%)	3 (15)
Диабетическая остеоартропатия Шарко в среднем отделе стопы (наряду с деформациями переднего отдела), n (%)	3 (15)

Примечание: количественные параметры представлены в виде медианы и минимума-максимума (Me; min-max).

были выраженные деформации стоп, и, согласно современным представлениям, они нуждались в обеспечении сложной ортопедической обувью. Обращает на себя внимание большая длительность сахарного диабета, что является одним из факторов, объясняющих тяжесть поражения стоп.

Основные результаты исследования

Анализ результатов внутриобувной педографии показал, что в испытуемой обуви в сравнении с контрольной происходит снижение нагрузки в медиальной и латеральной областях переднего отдела стопы, а также под всеми пальцами, что отражает влияние конструкции обуви на процесс переката. В целом снижение нагрузки в этих областях стопы составило -27% (от -98 до +43%,

$p < 0,0001$) в сравнении с контрольной обувью. Снижение нагрузки на латеральную часть переднего отдела (III–V ПФС) было несколько более выражено в сравнении с медиальными ПФС. Эта тенденция оценивается нами как положительная, так как разгрузка V ПФС обычно является непростой задачей. В то же время эта нагрузка перераспределялась на средний отдел и в большей степени на пятку, где отмечалось ее небольшое увеличение, хотя оно и не было достоверным. Также следует отметить, что снижение нагрузки на большой палец было наименьшим в сравнении с другими областями переднего отдела стопы и пальцев, но значимым ($p = 0,003$).

Изменение МПД под разными областями стоп при педографии в обычной и в испытуемой обуви представлено на рис. 2.

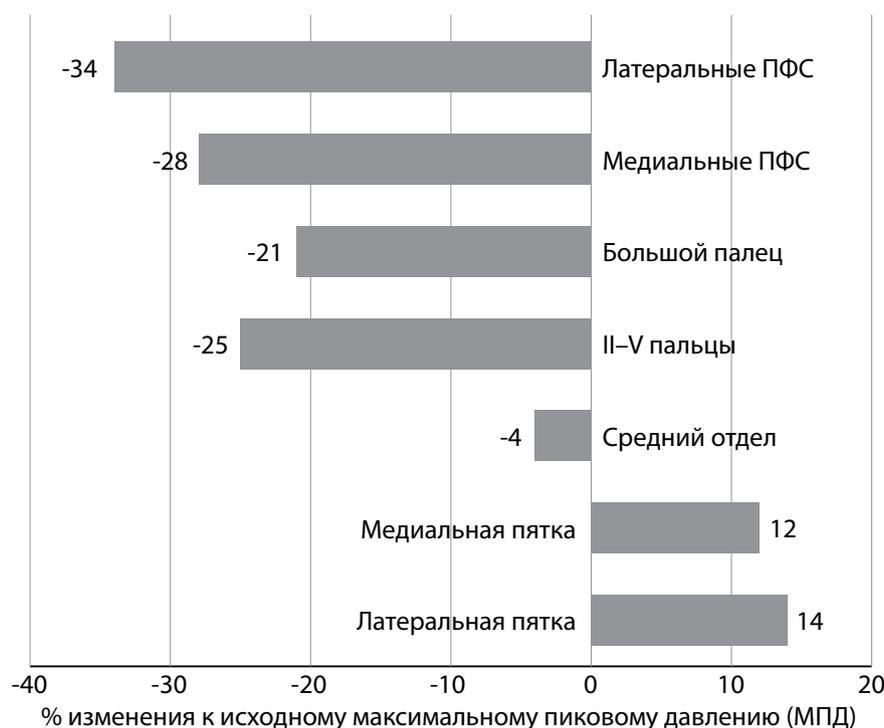


Рис. 2. Изменение максимального пикового давления (в % от исходного) под разными областями стоп в испытуемой обуви в сравнении с обувью пациентов.

Значимых различий во времени контакта для стопы в целом и для ее областей получено не было, что, возможно, говорит о легкой адаптации пациентов к ходьбе на «перекатной» подошве.

Нами также рассчитана степень снижения нагрузки во всех зонах интереса в передних отделах стопы, которая составила -30% (от -99% до +58%).

Пример распределения нагрузки под стопой в испытываемой обуви и в уличной обуви пациента после экзартикуляции большого пальца левой стопы, с сохраненной головкой I плюсневой кости представлен на рис. 3.

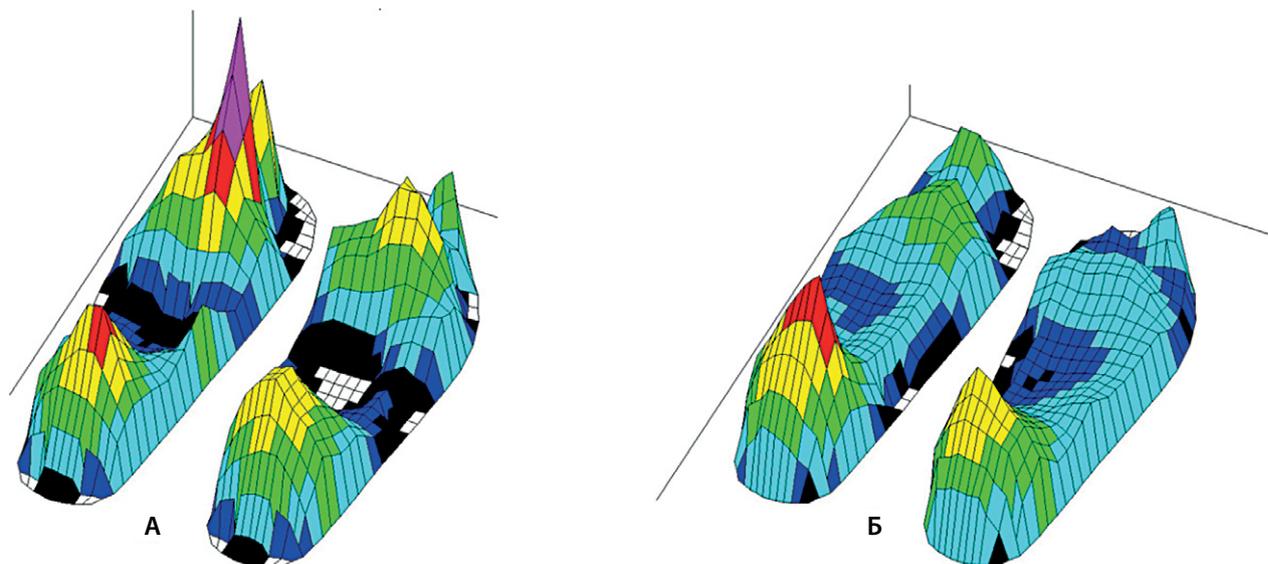


Рис. 3. Распределение нагрузки в уличной обуви и в испытываемой обуви. А — обувь пациента. Б — испытываемая обувь. Отмечается значимое ($p < 0,001$) снижение нагрузки в области интереса (II плюснефаланговый сустав слева) на 43%, в латеральном переднем отделе на 63% на левой стопе и на 49% на правой стопе, под II–V пальцами — на 40% на левой стопе и на 47% на правой стопе. Незначительно возрастает нагрузка под обеими пятками

Таблица 2. Различия между пациентами и их стопами с недостаточным и достаточным эффектом обуви «Сурсил-Орто» или испытываемой обуви по клиническим и педографическим показателям

	Подгруппа с недостаточным эффектом (12 стоп)	Подгруппа с достаточным эффектом (28 стоп)	p
Пол, М : Ж, %	42 : 58	46 : 54	n.s.
Возраст, лет	61 (43–69)	58 (23–73)	n.s.
Тип сахарного диабета, 1 : 2, %	42 : 58	54 : 46	n.s.
Длительность СД, лет	26 (2–33)	23 (1–52)	n.s.
Вес, кг	79 (64–100)	80 (52–113)	n.s.
ИМТ, кг/м ²	28 (24–35)	26 (19–35)	n.s.
Язвы данной стопы в анамнезе, %	75	46	n.s.
Ампутации в пределах данной стопы, %	33	29	n.s.
ДАОП с поражением данной стопы, %	50	21	n.s.
Исходное МПД в передней части стопы, кПа	304 (200–588)	200 (138–449)	0,007
Исходное МПД в «зоне риска», кПа	304 (200–588)	196 (138–449)	0,007
«Зона риска» — большой палец, %	58	25	0,043
«Зона риска» — II–V пальцы, %	0	0	n.s.
«Зона риска» — медиальная зона плюсны, %	75	79	n.s.
«Зона риска» — латеральная зона плюсны, %	42	86	0,005

Примечания: * Критерий хи-квадрат для непараметрических показателей, критерий Манна–Уитни — для параметрических; ДАОП — диабетическая остеоартропатия Шарко. Количественные параметры представлены в виде медианы и минимума-максимума (Me; min-max)

в целевой зоне и в переднем отделе (что вполне ожидаемо). Кроме того, более типичным для этой группы было наличие в качестве зоны интереса большого пальца. Напротив, если зона интереса локализовалась в латеральном переднем отделе, вероятность достижения целевых показателей эффективности обуви повышалась.

Чтобы исключить версию о том, что у больных с расположением зоны интереса в области большого пальца было исходно более высокое МПД (что объясняло бы большую долю таких больных в группе с недостаточным ответом), была проведена оценка меры связи путем расчета коэффициента ранговой корреляции Спирмена, который показал отсутствие взаимосвязи между наличием зоны интереса в области большого пальца и исходным МПД, но наличие связи между расположением зоны интереса и распределением в подгруппы с достаточным эффектом и с недостаточным эффектом. Подобные результаты были получены для зоны интереса в латеральной области плюсны.

Таким образом, исходное МПД и расположение «зоны интереса» в области большого пальца и в латеральной части плюсны являются независимыми факторами риска и антириска (соответственно) недостаточного снижения МПД при ношении исследуемой обуви.

Кроме того, мы не выявили однозначной взаимосвязи между исходным давлением в передних отделах и его снижением. Коэффициент корреляции r между МПД в обуви сравнения и в исследуемой обуви составил 0,32 для «зоны риска» и 0,35 для обоих передних отделов стопы. Коэффициент корреляции между исходным МПД и степенью его снижения под действием исследуемой обуви составил для этих областей 0,42 и 0,43 соответственно (корреляции средней силы). Таким образом, более высокое исходное МПД являлось условием для его более выраженного снижения, но при этом чем выше было исходное МПД, тем выше — конечное.

Дополнительные результаты исследования

Дополнительным результатом исследования являлась оценка врачом и пациентом испытуемой обуви. Оценка производилась по каждой стопе отдельно, и результаты ее представлены в табл. 3.

Согласно полученным данным, впечатление пациента оказалось существенно менее благоприятным, чем мнение врача, что, несомненно, связано с разными для двух сторон критериями оценки. Затруднения в ответе возникли у двух пациентов с тяжелым сенсорным дефицитом, вследствие которого они не могли ощутить перемены в ходьбе, а эстетические требования к обуви у них отсутствовали.

Таблица 3. Оценка испытуемой обуви врачом и пациентом (n=40 стоп)

	Оценка врача	Оценка пациента
Отлично	58%	5%
Хорошо	13%	30%
Удовлетворительно	13%	40%
Плохо	18%	5%
Затруднился ответить	0%	10%
Средний балл	4,3	3,6

Нежелательные явления

Нежелательных явлений не отмечено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Распределение нагрузки под стопами у пациентов с высоким риском СДС в испытуемой обуви оказалось более благоприятным в сравнении с ортопедической и обычной обувью, применяемой пациентами. Это выразилось в более выраженной разгрузке областей интереса. Латеральные (III–V) ПФС разгружались в большей степени, чем медиальные. Нагрузка перераспределялась в основном на пятку и в меньшей степени — на средний отдел, однако увеличение нагрузки под этими отделами не было значимыми. У стоп, не достигших в испытуемой обуви пороговых значений эффективности, исходное МПД было выше в сравнении с теми, у которых был отмечен эффект.

Обсуждение основного результата исследования

Важнейшим направлением профилактики рецидивирования язвенных дефектов стоп у больных сахарным диабетом является адекватная ортопедическая коррекция, в частности, обеспечение ортопедической обувью [3, 18]. Задача ортопедической обуви состоит не только в предотвращении травматизации стопы, но и в перераспределении нагрузки с областей риска на соседние отделы стопы.

Обеспечение ортопедической обувью производится по двум направлениям: обеспечение индивидуально изготовленной (сложной) ортопедической и готовой ортопедической обувью. Практический опыт показывает, что даже при стопе с высоким риском развития язвенного дефекта не всегда требуется обувь индивидуального изготовления. В ряде случаев задача ортопедической коррекции может быть достигнута при помощи готовой ортопедической обуви (с индивидуальной или даже стандартной стелькой), имеющей определенные конструктивные особенности.

В проведенном исследовании мы сопоставили параметры распределения нагрузки в обуви с жестким перекатом производства «Сурсил-Орто» с обувью, применяемой пациентами. Фактически это исследование явилось первой работой подобного плана, проведенной в отечественных условиях в отношении обуви, специально сконструированной для разгрузки переднего отдела и пальцев.

Особенность нашего исследования состоит в том, что у всех пациентов был высокий риск развития язвы стопы, т.е. они имели достаточно тяжелые деформации стоп, включая послеоперационные. С формальной точки зрения все пациенты имели показания для обеспечения сложной обувью индивидуального изготовления. Мы исследовали готовую ортопедическую обувь со стандартной стелькой внутри, и, тем не менее, она показала превосходство над всеми остальными видами обуви, включая индивидуальную ортопедическую.

Среди обследованных были 2 пациента с неактивной артропатией Шарко в среднем отделе, у которых применение обуви «Сурсил-Орто», не предназначенной для таких пациентов, было эффективным в плане разгрузки

переднего отдела, при этом нагрузка в среднем отделе возрастала несущественно. С учетом происходящего с течением времени увеличения нагрузки на I палец и I ПФС у больных с артропатией в среднем отделе (как было показано в работе [19]), применение обуви «Сурсил-Орто» представляется возможным и у этой категории больных, однако только при условии изготовления индивидуальной стельки, разгружающей средний отдел. Впрочем, для проверки этого предположения требуются дополнительные исследования.

Неожиданным оказался тот факт, что эффективность исследуемой обуви была не одинакова для различных «зон риска». Так, среди стоп с «зоной риска» в латеральной области плюсны (проекции головок III–V плюсневых костей) большинство попали в подгруппу с удовлетворительным эффектом исследуемой обуви, а стопы с «зоной риска» в области I пальца стопы преобладали в группе пациентов, не достигших целевых показателей нагрузки. Напротив, стопы с «зоной риска» в медиальной области плюсны встречались в подгруппах «ответивших» и «не ответивших» с одинаковой частотой. Данный феномен требует дальнейшего изучения. Сравнивая стопы по критерию достижения эффекта разгрузки, мы обратили внимание на большую частоту язвы исследуемой стопы в анамнезе и малой ампутации у стоп, не достигших целевых критериев, в сравнении с достигшими таковых. Эти различия не были значимыми, возможно, в силу малочисленности выборки, однако общая тенденция указывает на, как минимум, необходимость дополнения исследованной обуви индивидуальной стелькой или изготовления индивидуальной обуви у пациентов с более тяжелыми деформациями.

Очевидно, что снижение нагрузки под передним отделом и пальцами должно в определенной степени перераспределяться на средний отдел и пятку. По-видимому, при отсутствии артропатии Шарко в среднем отделе предпочтительнее перераспределить нагрузку именно на него. Для этого нужна индивидуальная стелька, но в испытуемой обуви имеется стандартная толстая двуслойная стелька, которая не может должным образом перераспределить нагрузку на свод. Поэтому отмеченное в нашем исследовании небольшое увеличение нагрузки на свод в обуви «Сурсил-Орто» в сравнении с другой обувью не было статистически значимым. В основном нагрузка перераспределилась на пятку, что некритично с точки зрения перспективы развития язвенных дефектов (на подошвенной поверхности пятки имеется мощная амортизирующая жировая «подушка», поэтому вследствие перегрузки этой зоны при ходьбе язвенные дефекты не развиваются). В то же время теоретически этот феномен может быть фактором риска развития или обострения плантарного фасциита (так называемой «пяточной шпоре»). Это утверждение также нуждается в дополнительных исследованиях.

Кроме показателей нагрузки, мы измеряли и время контакта стопы и ее отделов. Очевидно, что увеличение длительности контакта ведет к более продолжительному воздействию повышенных нагрузок. Теоретически наличие пяточного и переднего перекатов должно сопровождаться уменьшением времени контакта, что уменьшило бы длительность действия повышенных нагрузок. По нашим данным, уменьшение длительности контакта

в обуви «Сурсил-Орто» было статистически незначимым в сравнении с другой обувью. Поэтому снижение нагрузки происходило благодаря расположению линии переднего переката.

Практический опыт и данные литературы указывают, что одним из серьезных препятствий к применению ортопедической обуви является восприятие ее пациентом [20, 21]. Эстетическое несоответствие при этом, несомненно, играет важную роль, но нельзя забывать и о том, что при применении «перекатной» обуви может снижаться и устойчивость, особенно при наличии двух перекатов [22]. Нами проведен опрос пациентов в отношении общей оценки обуви «Сурсил-Орто». Негативные оценки («плохо» и «затрудняюсь ответить») были получены по 15% стоп. Большинство пациентов оценили ее положительно. Данный аспект представляется важным, т.к. приверженность к применению ортопедической обуви далека от желаемой [21]. С другой стороны, сравнивая мнение врача и оценку пациента, мы видим, насколько они различаются. Этот факт заставляет нас задуматься о том, какие аргументы необходимо находить для убеждения пациента в регулярном применении ортопедической обуви.

Следует отметить, что среди исходной обуви у 9 пациентов (18 стоп) была ортопедическая обувь разных производителей, в том числе и сложная (т.е. изготовленная индивидуально). Ввиду малого числа наблюдений отдельный анализ для испытуемой обуви и ортопедической обуви не производился, но необходимость такого сравнения при увеличении количества наблюдений представляется очевидной.

Интерпретируя результаты нашего исследования, нужно принять во внимание, что мы не ставили задачу изучить влияние испытуемой обуви на частоту развития язвенных дефектов, а лишь попытались количественно оценить способность этой обуви снижать нагрузку. В целом представляется, что обувь производства «Сурсил-Орто» может применяться при достаточно широком спектре умеренных деформаций, но при этом у не достигших адекватной разгрузки очевидна необходимость замены стандартной стельки индивидуальной и, возможно, смещения линии переката либо индивидуального изготовления ортопедической обуви.

Ограничения исследования

Среди ограничений исследования основным следует считать относительно небольшую выборку. Это было обусловлено трудностями в подборе пациентов в одноцентровом исследовании (предпочтения пациента и ограничения на исследования биомеханики стопы), т.к. для создания большей мощности выборки исследования такого характера должны быть многоцентровыми, что диктует необходимость наличия одинакового диагностического оборудования. В частности, при увеличении размера выборки теоретически может появиться взаимосвязь между расположением «зоны риска» и исходным МПД, что не позволит считать расположение этой зоны независимым фактором, влияющим на эффективность перекатной ортопедической обуви.

Вторым фактором, потенциально влиявшим на результат, была искусственность условий ходьбы и привыкание пациента к ходьбе на «перекатной» подошве.

Возможно, использование для расчетов второй попытки ходьбы частично нивелировало этот эффект, однако полностью им пренебречь нельзя.

Третьим ограничением мы считаем гетерогенность выборки по состоянию стоп. В частности, причины различий в степени эффекта обуви «Сурсил-Орто» на нагрузку под латеральной и медиальной областями переднего отдела стопы, возможно, стали бы более понятны при отдельном анализе больших групп только с ампутациями и язвами в медиальной части стопы или только в латеральной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенном пилотном исследовании нами впервые в отечественной практике изучено распределение нагрузки внутри готовой «перекатной» ортопедической обуви отечественного производства в сравнении с обычно применяемой пациентами обувью. Показано, что испытываемая обувь с жестким предпучковым перекатом способна значимо снижать нагрузку под передним отделом и под пальцами в процессе ходьбы. Степень снижения нагрузки неодинакова: в наибольшей степени разгружаются латеральная часть переднего отдела и II–V пальцы, несколько меньше — большой палец и медиальный передний отдел. Испытуемая обувь в целом положительно

оценивалась пациентами и исследователями, однако оценки врача были более оптимистичны. Целесообразно рассмотреть включение такого типа подошвы и переката в технические требования к изготовлению индивидуальной и готовой ортопедической обуви у больных с диабетической стопой на протезно-ортопедических предприятиях Российской Федерации.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовом обеспечении компанией ООО «Сурсил-Орто», которая предоставила образцы испытуемой обуви.

Конфликт интересов. Представители компании ООО «Сурсил-Орто» не влияли на ход исследования, не принимали участие в обсуждении и трактовке результатов исследования. Иных явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи, нет.

Участие авторов. Бреговский В.Б. — общая концепция исследования, клиническая часть (подбор пациентов, проведение обследования), написание статьи; Удовиченко О.В. — общая концепция исследования, статистическая обработка, написание статьи; Демина А.Г. — клиническая часть (подбор пациентов, проведение обследования), написание статьи; Берсенева Е.А. — статистическая обработка, написание статьи; Карпова И.А. — редактирование статьи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Hicks CW, Canner JK, Mathioudakis N, et al. Incidence and risk factors associated with ulcer recurrence among patients with diabetic foot ulcers treated in a multidisciplinary setting. *J Surg Res.* 2020;246:243-250. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2019.09.025>
- Демина А.Г., Бреговский В.Б., Карпова И.А. Рецидивы язвенных дефектов стоп в практике кабинета «Диабетическая стопа» / Сборник тезисов III Всероссийской конференции с международным участием «Сахарный диабет, его осложнения и хирургические инфекции». Москва. 19-21 ноября 2019 г. М.: ООО «Типография «Печатных дел мастер». — 2019. — 25 с. [Demina AG, Bregovskiy VB, Karpova IA. *Retsidivny yazvennykh defektov stop v praktike kabineta «Diabeticheskaya stopa»*. Sbornik tezisov III Vserossiiskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem «Sakharnyi diabet, ego oslozhneniya i khirurgicheskie infektsii». Moscow. 19-21 November 2019. Moscow: LLC Tipographia Pechatnih del master; 2019. 25 p. (In Russ.)]. Доступно по: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_41398447_78563973.pdf. Ссылка активна на 14.03.2020.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й выпуск // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т.22. — №151. — С.1-144. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY. 9th edition. *Diabetes mellitus*. 2019;22(151):1-144. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM22151>
- Республиканский стандарт. Обувь ортопедическая. Термины и определения. РСТ РСФСР 741-88 Госплан РСФСР, 19.01.1988. [Federal Law of Russian Federation 741-88. *Obuv ortopedicheskaya. Terminy i opredeleniya*. (In Russ.)]. Доступно по <http://gostif.com/normadata/1/4294816/4294816963.pdf>. Ссылка активна на 14.03.2020.
- Schaff P, Cavanagh P. Shoes for the insensitive foot: the effect of a «rocker bottom» shoe modification on plantar pressure distribution. *Foot Ankle.* 1990;11(3):129-40. doi: <https://doi.org/10.1177/107110079001100303>
- Lin S-Y, Su P-F, Chung C-H, et al. Stiffness effects in rocker-soled shoes: biomechanical implications. *PLoS ONE.* 2017;12(1):e0169151. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169151>
- Stöggel T, Haudum A, Birklbauer J, et al. Short and long term adaptation of variability during walking using unstable (Mbt) shoes. *Clin Biomech.* 2010;25(8):816-822. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2010.05.012>
- Sousa AS, Macedo R, Santos R, et al. Influence of prolonged wearing of unstable shoes on upright standing postural control. *Hum Mov Sci.* 2016;45:142-53. doi: <https://doi.org/10.1016/j.humov.2015.11.015>
- Онучина Ю.С., Гурьева И.В. Саркопения и периферическая полинейропатия: взаимосвязи и последствия / Сборник тезисов III Всероссийской конференции с международным участием «Сахарный диабет, его осложнения и хирургические инфекции». Москва. 19-21 ноября 2019 г. — М. ООО «Типография «Печатных Дел Мастер», 2019. — С. 53. [Onuchina YS, Gurieva IV. *Sarcopenia I perifericheskaya polyneuropathia: vsaimosviasi I posledstvia*. In: Proceedings III Vserossiiskoy konferentsii s mezhdunarodnim uchastiem «Sakharnyi diabet, ego oslozhneniya i khirurgicheskie infektsii». Moscow. 19-21 November 2019. Moscow: LLC Tipographia Pechatnih del master; 2019. P. 53. (In Russ.)]. Доступно по: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_41398473_82394082.pdf. Ссылка активна на 14.03.2020.
- Bus SA, Waaijman R, Arts M, et al. Effect of custom-made footwear on foot ulcer recurrence in diabetes: a multicenter randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2013;36(12):4109-4116. doi: <https://doi.org/10.2337/dc13-0996>
- Lopez-Moral M, Lazaro-Martinez J, Garcia-Morales E, et al. Clinical efficacy of therapeutic footwear with a rigid rocker sole in the prevention of recurrence in patients with diabetes mellitus and diabetic polyneuropathy: A randomized clinical trial. *PLoS ONE.* 2019;14(7):e0219537. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219537>
- van Schie C, Ulbrecht JS, Becker MB, Cavanagh PR. Design criteria for rigid rocker shoes. *Foot Ankle Int.* 2000;21(10):833-844. doi: <https://doi.org/10.1177/107110070002101007>
- Chapman JD, Preece S, Braunstein B, et al. Effect of rocker shoe design features on forefoot plantar pressures in people with and without diabetes. *Clin Biomech.* 2013;28(6):679-685. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2013.05.005>
- Preece SJ, Chapman JD, Braunstein B, et al. Optimisation of rocker sole footwear for prevention of first plantar ulcer: comparison of group-optimised and individually-selected footwear designs. *J Foot Ankle Res.* 2017;10:27. doi: <https://doi.org/10.1186/s13047-017-0208-3>

15. Arts ML, Bus SA. Twelve steps per foot are recommended for valid and reliable in-shoe plantar pressure data in neuropathic diabetic patients wearing custom made footwear. *Clin Biomech.* 2011;26(8):880-884. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2011.05.001>
16. Bus SA, Haspels R, Busch-Westbroek TE. Evaluation and optimization of therapeutic footwear for neuropathic diabetic foot patients using in-shoe plantar pressure analysis. *Diabetes Care.* 2011;34:1595-1600. doi: <https://doi.org/10.2337/dc10-2206>
17. Fernando ME, Crowther RG, Pappas E, et al. Plantar pressure in diabetic peripheral neuropathy patients with active foot ulceration, previous ulceration and no history of ulceration: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One.* 2014;9(6):e99050. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099050>
18. Bus SA, van Deursen RW, Armstrong DG, et al. Footwear and off-loading interventions to prevent and heal foot ulcers and reduce plantar pressure in patients with diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016;32(1):99-118. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.2702>
19. Демина А.Г., Бреговский В.Б., Карпова И.А., Цветкова Т.Л. Изменения распределения нагрузки под стопой Шарко в отдаленные сроки неактивной стадии // *Сахарный диабет.* — 2018. — Т. 21. — №2. — С. 99–104. [Demina AG, Bregovskiy VB, Karpova IA, Tsvetkova TL. Changes in loading distribution in patients with Charcot foot during long-term follow-up. *Diabetes Mellitus.* 2018;21(2):99-104. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM9388>
20. van Netten J, Jannink M, Hijmans J, et al. Patients' expectations and actual use of custom-made orthopaedic shoes. *Clin Rehabil.* 2010;24(10):919-927. doi: <https://doi.org/10.1177/0269215510367991>
21. 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>
22. Bus SA, Maas JC, Otterman MN. Lower-extremity dynamics of walking in neuropathic diabetic patients who wear a forefoot-offloading shoe. *Clin Biomech.* 2017;50:21-26. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2017.10.003>

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

Бреговский Вадим Борисович, д.м.н. [Vadim B. Bregovskiy, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5285-8303>; eLibrary SPIN: 2547-3330; e-mail: podiatr@inbox.ru

Удовиченко Олег Викторович, д.м.н. [Oleg V. Udovichenko, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2991-7130>; eLibrary SPIN 7725-8766; e-mail: ovu2003@mail.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

Берсенева Евгения Александровна, д.м.н. [Evgeniya A. Berseneva, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3481-6190>; eLibrary SPIN 7361-9544; e-mail: eaberseneva@gmail.com

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:

Бреговский В.Б., Удовиченко О.В., Демина А.Г., Берсенева Е.А., Карпова И.А. Педографическая оценка влияния готовой ортопедической обуви на распределение нагрузки под стопами у пациентов с высоким риском развития синдрома диабетической стопы // *Сахарный диабет.* — 2020. — Т. 23. — №5. — С. 442–451. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12401>

TO CITE THIS ARTICLE:

Bregovskiy VB, Udovichenko OV, Demina AG, Berseneva EA, Karpova IA. Pedographic assessment of the impact of off-the-shelf orthopedic shoes on the load distribution under the feet in patients with a high risk of developing diabetic foot syndrome. *Diabetes Mellitus.* 2020;23(5):442-451. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12401>

ВЫПОЛНЕНИЕ ФАКОЭМУЛЬСИФИКАЦИИ НАЧАЛЬНОЙ КАТАРАКТЫ У ПАЦИЕНТОВ С ДАЛЕКОЗАШЕДШЕЙ СТАДИЕЙ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ ВТОРЫМ ЭТАПОМ ПОСЛЕ ВИТРЕОРЕТИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ



© К.И. Коновалова*, М.М. Шишкин, Р.Р. Файзрахманов

Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Золотым стандартом хирургического лечения пациентов с далекозашедшей стадией пролиферативной диабетической ретинопатии (ПДР) является витреоретинальная хирургия (ВРХ). При этом вопрос о сроках удаления начальной катаракты у данной категории больных остается открытым до настоящего времени.

ЦЕЛЬ. Изучить эффективность выполнения фakoэмульсификации катаракты (ФЭК) вторым этапом при удалении силиконового масла (СМ) после ВРХ у пациентов с далекозашедшей стадией ПДР.

МЕТОДЫ. В исследование включены 67 пациентов с ПДР и осложненной начальной катарактой, разделенных на две группы. I группа: первый этап — ВРХ с силиконовой тампонадой, второй этап — ФЭК с имплантацией интраокулярной линзы (ИОЛ) одновременно с плановым удалением СМ. II группа: первый этап — ФЭК с имплантацией ИОЛ одновременно с ВРХ+силиконовая тампонада, второй этап — удаление СМ из витреальной полости.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Улучшение зрительных функций в I группе достигнуто у 88,6%, во II — у 68,7% пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Результаты предварительных исследований свидетельствуют об эффективности выполнения ФЭК вторым этапом после ВРХ во время удаления СМ у пациентов с далекозашедшей стадией ПДР и осложненной начальной катарактой. Это обеспечивает более щадящее отношение к анатомическим структурам глаза во время первого этапа (ВРХ), способствуя уменьшению числа интра- и послеоперационных осложнений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пролиферативная диабетическая ретинопатия; витреоретинальная хирургия; фakoэмульсификация

PHACOEMULSIFICATION OF PRIMARY CATARACT BY THE SECOND STAGE AFTER VITREORETINAL SURGERY OF PROLIFERATIVE DIABETIC RETINOPATHY PATIENTS

© Karina I. Konovalova*, Mihail M. Shishkin, Rinat R. Fayzrakhmanov

N.I. Pirogov Russian National Medical Surgical Center, Moscow, Russia

BACKGROUND: The «gold standart» for surgical treatment of patients with proliferative diabetic retinopathy (PDR is vitreoretinal surgery. However, the question of the timing of the removal of primary cataract in this category of patients remains open.

AIM: To evaluate the efficacy of phacoemulsification of primary cataract by the second stage after vitreoretinal surgery of PDR patients

METHODS: 67 cases of surgery treatment of patients with PDR and complicated primary cataract were enrolled. This patients were divided into two groups depending on the treatment tactics. In the 1st group patients were subjected to a two-step surgical procedure: vitreoretinal surgery with silicone oil tamponade performed as the 1st step in their treatment; followed by the 2d step, phacoemulsification surgery and silicone oil removal, and the IOL implantation, respectively. In the 2d group phacoemulsification performed simultaneously with vitreoretinal surgery: phacoemulsification, IOL implantation, vitreoretinal surgery with silicone oil tamponade. The second step differed in the removal of silicone oil from the vitreous cavity.

RESULTS: Visual functions improved in 88.6% of cases in group 1, and in 68.7% in group 2.

CONCLUSIONS: Outcomes of the preliminary studies suggest that it is more viable to perform phacoemulsification surgery sometime later along with silicone oil removal on PDR patients with complicated primary cataract. This sequence of treatment procedure ensures a more gentle approach to the anatomic structures of the eye during the first stage (vitreoretinal surgery) and contributes to the reduction in the number of intraoperative and postoperative complications.

KEYWORDS: proliferative diabetic retinopathy; vitreoretinal surgery; phacoemulsification

Диабетическая ретинопатия (ДР) — одно из наиболее тяжелых осложнений сахарного диабета (СД), которое остается одной из основных причин потери зрения у данной категории пациентов, несмотря на совершенствование методов его хирургического лечения [1–3]. Согласно Атласу Международной диабетической федерации (9-е издание), в мире около 463 млн человек в возрасте 20–79 лет страдают СД [4]. При этом у 35% из них диагностируются различные стадии ДР, из которых 7% — это пациенты с пролиферативной стадией, угрожающей потерей зрения [5].

Золотым стандартом хирургического лечения пациентов с далекозашедшей стадией пролиферативной диабетической ретинопатии (ПДР) стала витреоретинальная хирургия (ВРХ) [6]. Но в то же время у большинства из них имеется сопутствующее помутнение хрусталика. При этом вопрос о сроках удаления начальной катаракты у данной категории больных, которым планируется ВРХ, остается дискуссионным до настоящего времени. Исторически сложившееся сдержанное отношение к удалению катаракты одновременно с ВРХ у пациентов с СД [7, 8] по мере совершенствования микрохирургической техники сменилось тенденцией к выполнению комбинированной факоэмульсификации [9, 10]. Сторонники данного подхода обосновывают это лучшей визуализацией глазного дна во время и после оперативного лечения [10], сокращением срока реабилитации пациентов, наличием технических сложностей при удалении катаракты на авитреальном глазу, сокращением общего числа хирургических вмешательств. В определенной степени с таким подходом можно согласиться при лечении пациентов с отслойкой сетчатки, патологией макулы, достаточно большое количество публикаций могут служить подтверждением этому [9, 11]. В то же время, такой объем хирургического лечения у пациентов с СД, по мнению многих авторов, сопровождается значительным повреждением гематоофтальмического барьера и высоким риском развития послеоперационных осложнений, таких как вторичная неоваскулярная глаукома (НВГ), рецидив гемофтальма, увеит, кистозный макулярный отек (КМО) [7, 8, 12].

В связи с чем актуальным остается изучение эффективности выполнения факоэмульсификации начальной катаракты как операции второго этапа у пациентов с далекозашедшей стадией ПДР после первого этапа хирургического лечения — ВРХ.

ЦЕЛЬ

Оценить эффективность выполнения факоэмульсификации катаракты (ФЭК) вторым этапом при удалении силиконового масла (СМ) после ВРХ у пациентов с далекозашедшей стадией ПДР и осложненной начальной катарактой.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено наблюдательное одноцентровое ретроспективное выборочное неконтролируемое исследование.

Критерии соответствия

Нами были проанализированы результаты хирургического лечения 67 пациентов с далекозашедшей стадией ПДР и осложненной начальной катарактой. Формулировку диагноза «далекозашедшая стадия» ПДР использовали исходя из «Модифицированной классификации диабетической ретинопатии ETDRs». Критерии включения: наличие далекозашедшей стадии ПДР и осложненной начальной катаракты; СД в стадии компенсации/субкомпенсации (целевое значение $HbA_{1c} < 7,5\%$); пациенты, которым в ходе ВРХ вводили СМ. Критерии исключения: СД в стадии декомпенсации (целевое значение $HbA_{1c} > 7,5\%$); ранее выполненная ВРХ в анамнезе; декомпенсированная артериальная гипертензия (артериальное давление $> 160/100$ мм рт.ст.); менее чем 6 мес после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК).

Условия проведения

Набор пациентов осуществлялся в центре офтальмологии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Продолжительность исследования

Исследование проводилось в период с 2016 по 2019 гг. Отдаленные результаты хирургического лечения пациентов обеих групп оценивали через 6 мес после заключительного этапа.

Описание медицинского вмешательства

Всем пациентам, включенным в исследование, были выполнены стандартные предоперационные обследования, такие как визометрия, тонометрия, В-сканирование в режиме кинетической эхографии, расчет интраокулярной линзы (ИОЛ). Расчет ИОЛ производили на оптическом биометре OA-2000 Tomey по формулам Barrett UII и SRK-T. При наличии на оперируемом глазу витреоретинальной патологии в макулярной области, такой как КМО и отслойка сетчатки, для расчета ИОЛ использовались параметры парного глаза. Особенностью предоперационной подготовки пациентов I группы, где ФЭК выполнялась вторым этапом одновременно с удалением СМ, была возможность расчета ИОЛ перед вторым этапом на фоне силиконовой тампонады, что позволяло использовать параметры именно оперируемого глаза, а не парного.

Операции выполнялись двумя хирургическими бригадами с использованием многофункциональной витреоретинальной системы Constillation Vision System, Alcon (США).

Всем пациентам была выполнена 3-портовая микроинвазивная витрэктомия 25G с сегментацией и деламинацией фиброваскулярных мембран, эндолазеркоагуляцией сетчатки, тампонадой витреальной полости СМ. У всех пациентов при отсутствии изменений на крайней периферии мы избегали выполнения ее санации, что позволило избежать возможного повреждения хрусталика. Пациентам обеих групп второй этап — удаление СМ — осуществляли с помощью 2-портового доступа с использованием инструментов 25G в сроки от 2 до 6 мес после ВРХ. В I группе второй этап хирургического лечения начинали с установки порта для ирригационной системы в области нижненааружного квадранта склеры. ФЭК

с имплантацией ИОЛ выполняли по стандартной методике. После этого активировали подачу сбалансированного раствора через порт для ирригации, устанавливали второй порт 25G на 11 ч и выполняли активную аспирацию СМ. Завершив удаление СМ, осуществляли ревизию витреальной полости с использованием эндоосветителя и широкоугольной системы BIOM операционного микроскопа. Операцию завершали заменой BSS на стерильный воздух с использованием метода транссклеральной иллюминации. Во II группе ФЭК с имплантацией ИОЛ выполняли первым этапом одновременно с ВРХ.

В послеоперационном периоде все пациенты получали антибактериальную и противовоспалительную терапию. В качестве подготовки ко второму этапу хирургического лечения пациентам обеих групп назначали инстилляции негормональных противовоспалительных препаратов в оперируемый глаз в течение 1–2 мес.

Основной исход исследования

В исследовании оценивались следующие параметры: максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ), внутриглазное давление, данные биомикроскопии, офтальмоскопии и ультразвукового В-сканирования глаза.

Развитие или прогрессирование макулярного отека после ФЭК по данным оптической когерентной томографии (ОКТ) в динамике смогли оценить только у 26 из 67 пациентов, включенных в исследование: I группа (n=14) и II группа (n=12). В остальных случаях наличие тракций в макулярной области, премакулярного фиброза, гемофтальма препятствовало проведению данного исследования до операции.

Анализ в подгруппах

В зависимости от сроков удаления начальной катаракты пациенты были разделены на две группы. I группу (n=35) составили пациенты, которым ВРХ и ФЭК были выполнены поэтапно: первый этап — ВРХ с силиконовой тампонадой, второй этап — ФЭК + имплантация ИОЛ одновременно с плановым удалением СМ. II группу (n=32) составили пациенты, которым ФЭК с имплантацией ИОЛ и ВРХ с силиконовой тампонадой были выполнены одновременно. Второй этап — удаление СМ из витреальной полости. Обе группы сопоставимы по исходным показателям ($p>0,05$).

Методы регистрации исходов

МКОЗ оценивали по таблице Головина–Сивцева до оперативного лечения, после каждого этапа и в отдаленном периоде наблюдения. Оценку частоты развития НВГ, вялотекущего увеита, рецидива гемофтальма и офтальмогипертензии производили по данным тоно-

метрии, биомикроскопии, офтальмоскопии и ультразвукового В-сканирования. Выраженность воспалительной реакции оценивали на 1–7-е сутки после ВРХ по среднему суммарному баллу, который включал в себя оценку степени гиперемии бульбарной конъюнктивы, опалесценции влаги передней камеры [13, 14]. Толщину фовеа оценивали по данным ОКТ до операции, через 1 и 3 мес после выполнения ФЭК. ОКТ выполняли на приборе Optovue Avanti XR в режимах Crossline и Retina Map.

Этическая экспертиза

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом при ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (протокол № 1 от 22.01.2020).

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных. Статистическая обработка материала была выполнена с использованием программ Excel (Microsoft), Statistica 12. Оценка значимости различий средних значений и частоты проявления признаков в анализируемых группах больных проводилась с помощью таких параметрических и непараметрических методов оценки гипотез, как параметрический критерий t-Стьюдента и непараметрический критерий χ^2 Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$. Результаты описательной статистики представлены в виде $M\pm\sigma$, где M — среднее значение, σ — стандартное отклонение. Критический уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование включены 67 пациентов с далекозашедшей стадией ПДР и осложненной начальной катарактой. Исследуемые группы были сопоставимы по длительности и типу СД, его компенсации, возрасту и половой принадлежности (табл. 1). Большинство больных имели серьезное поражение всех органов и систем, обусловленное СД и сопутствующей патологией. Артериальную гипертензию диагностировали у 94,3% пациентов I группы и 90,6% пациентов II группы, ишемическую болезнь сердца — у 37,1% и 34,4% пациентов I и II групп соответственно. Диабетическую нефропатию отмечали у 37,1% пациентов I группы и 37,5% пациентов II группы, из них у 8,6% и 9,4% на стадии хронической почечной недостаточности, требующей проведения программного гемодиализа. ОНМК в анамнезе перенесли 14,2% и 18,7%,

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика обследованных пациентов (n=67)

Показатель	Группа I (n=35)	Группа II (n=32)
Возраст, лет	60,8±10,1	61,4±10,3
Пол (мужской/женский), n	16/19	14/18
Длительность СД, лет	15,7±8,4	17,6±6,9
Тип СД (1/2), n	6/29	4/28
Целевое значение HbA _{1c} , %	6,86±1,22	6,92±1,34

Примечание: группы сопоставимы по перечисленным характеристикам ($p>0,05$). СД — сахарный диабет

ИМ — 5,7% и 9,4%, ампутацию стопы — 5,7% и 6,25% больных I и II групп соответственно.

До хирургического лечения МКОЗ составляла $0,05 \pm 0,01$ в 1-й группе и $0,04 \pm 0,02$ во 2-й. Статистическая разница по исходным функциональным показателям в исследуемых группах не выявлена ($p > 0,05$). По данным ОКТ до оперативного лечения толщина сетчатки в области фовеа у пациентов I группы ($n=14$) соответствовала $458,7 \pm 25,1$ мкм в подгруппе с наличием КМО и $270,1 \pm 18,2$ мкм — в подгруппе без КМО. У пациентов II группы ($n=12$) данный показатель составлял $343 \pm 12,8$ мкм в подгруппе с КМО и $244 \pm 6,3$ мкм в подгруппе без КМО.

Основные результаты исследования

Данные, представленные в табл. 2, свидетельствуют, что в отдаленном периоде средняя МКОЗ улучшилась в обеих группах и достигла в I группе $0,35 \pm 0,04$ против $0,12 \pm 0,03$ в группе II. При сравнении двух групп отмечено, что улучшение МКОЗ чаще регистрировали у пациентов I группы: 88,6% против 68,7% у пациентов II группы. У 5,7% пациентов I группы и 9,4% пациентов II группы МКОЗ осталась без изменений в сравнении с исходными данными. Ухудшение МКОЗ в отдаленном периоде зарегистрировали у 5,7% пациентов I группы и 21,9% пациентов II группы.

Развитие осложнений позднего послеоперационного периода, таких как НВГ и рецидив гемофтальма, наблюдали в сроки 3–6 мес после ВРХ, их хирургическое лечение выполняли в те же сроки. Рецидив гемофтальма был зарегистрирован у 8,6% пациентов I группы и у 12,5% — II группы ($p=0,59$). Повторное хирургическое лечение по поводу рецидива гемофтальма в позднем послеоперационном периоде после удаления СМ потребовалось только во II группе (9,4% случаев), остальные случаи рецидива гемофтальма в обеих группах лечились консервативно. Развитие НВГ достоверно чаще отмечали у пациентов II группы ($n=9$; 28,1%), чем у пациентов I группы ($n=3$; 8,6%), $p=0,037$ (табл. 3). При этом ее хирургическое лечение потребовалось в 18,8% случаев у пациентов II группы и в 2,8% у пациентов I группы.

Признаки выраженной воспалительной реакции в раннем послеоперационном периоде после ВРХ отмечали у 11,4% пациентов I группы, в то время как у пациентов II группы с одномоментным выполнением ВРХ и ФЭК — в 21,9% ($p=0,25$). Как демонстрируют результаты в представленной диаграмме, на 2–3-и сутки наблюдалось нарастание воспалительной реакции у пациентов обеих групп, при этом выраженность воспалительной реакции была достоверно выше у пациентов II группы (рис. 1). На 5–7-е сутки в обеих группах на фоне

Таблица 2. Динамика максимально корригируемой остроты зрения в анализируемых группах, $M \pm \sigma$

Группы	До операции	1 мес	3 мес	6 мес
I группа ($n=35$)	$0,05 \pm 0,01$	$0,15 \pm 0,03^*$	$0,3 \pm 0,02^{* \#}$	$0,35 \pm 0,04^{* \#}$
II группа ($n=32$)	$0,04 \pm 0,02$	$0,08 \pm 0,02^*$	$0,1 \pm 0,02^*$	$0,12 \pm 0,03^*$

Примечание: * — $p < 0,05$ к значениям до лечения; # — $p < 0,05$ к значениям через 1 мес после лечения.

Таблица 3. Частота развития послеоперационных осложнений у пациентов анализируемых групп, абс. (%)

Осложнения	Группа I ($n=35$)	Группа II ($n=32$)	p
Вторичная неоваскулярная глаукома	3 (8,6)	9 (28,1)	0,037
Вялотекущий увеит	4 (11,4)	7 (21,9)	0,25
Рецидив гемофтальма	3 (8,6)	4 (12,5)	0,59
Офтальмогипертензия	4 (11,4)	5 (15,6)	0,61
	Группа I ($n=14$)	Группа II ($n=12$)	
Кистозный макулярный отек	3 (21,4)	7 (58,3)	0,05

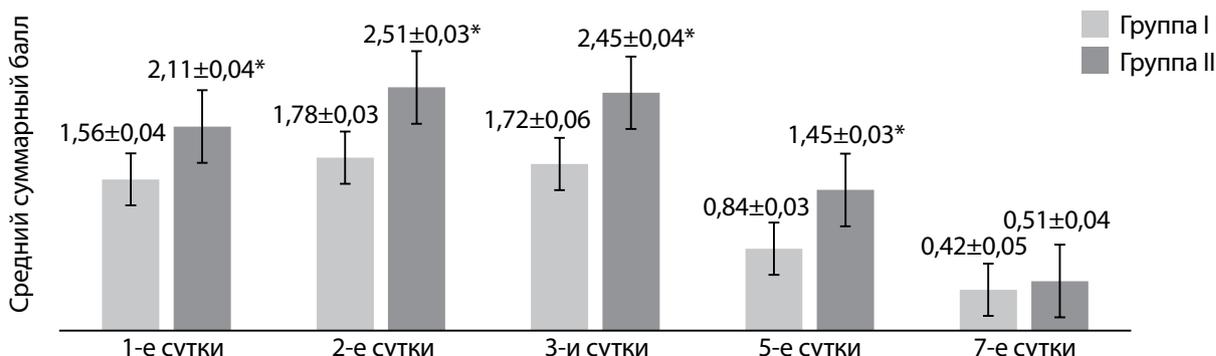


Рис. 1. Динамика воспалительной реакции в анализируемых группах в раннем послеоперационном периоде после витреоретинальной хирургии (средний суммарный балл).

* — $p < 0,05$ по сравнению с показателями I группы

Таблица 4. Средние значения толщины фовеа по данным оптической когерентной томографии в различные сроки после операции (M±σ)

Срок наблюдения	До операции	Через 1 мес	Через 3 мес
Толщина фовеа, мкм I группа (n=14)	КМО (n=6) (458,7±25,1 мкм)	Отек уменьшился (n=5) (338,8±12,4 мкм)	Отек уменьшился (n=5) (280,8±11,3 мкм)
		Отек увеличился (n=1) (467 мкм)	Отек увеличился (n=1) (472 мкм)
Толщина фовеа, мкм II группа (n=12)	Без КМО (n=8) (270,1±18,2 мкм)	Толщина центральной зоны осталась в пределах нормы (n=6) (265,2±10,7 мкм)	Толщина центральной зоны осталась в пределах нормы (n=6) (263,2±11,8 мкм)
		n=2 — появление КМО (375,5±7,5 мкм)	n=2 — отек увеличился (405,5±6,5 мкм)
Толщина фовеа, мкм II группа (n=12)	КМО (n=7) (343±12,8 мкм)	n=3 — отек уменьшился (325,3±7,8 мкм)	n=3 — отек уменьшился (294,3±5,7 мкм)
		n=4 — отек увеличился (437±11,3 мкм)	n=4 — отек увеличился (459,5±16,8 мкм)
Толщина фовеа, мкм II группа (n=12)	Без КМО (n=5) (244±6,3 мкм)	n=3 — появление КМО (372,3±7,1 мкм)	n=3 — отек увеличился (421±5,9 мкм)
		n=2 — толщина центральной зоны осталась в пределах нормы (244,5±6,5 мкм)	n=2 — толщина центральной зоны осталась в пределах нормы (247,5±6,5 мкм)

Примечание: КМО — кистозный макулярный отек.

противовоспалительной терапии отмечали постепенное угасание воспалительной реакции.

Офтальмогипертензия в раннем послеоперационном периоде (7–14-е сутки) была выявлена в 11,4% у пациентов I группы и в 15,6% случаев у пациентов II группы и купировалась назначением гипотензивных капель (p=0,61).

Согласно данным табл. 4, спустя 3 мес после выполнения ФЭК у 5 пациентов I группы, с наличием КМО до операции, отмечено его уменьшение, у 1 пациента толщина фовеа увеличилась. Еще у 2 пациентов этой группы зарегистрировали появление макулярного отека. Во II группе у 3 пациентов с зарегистрированным макулярным отеком до оперативного лечения отмечалось уменьшение толщины фовеа, у 4 пациентов толщина центральной зоны сетчатки увеличилась. В 2 случаях во II группе наблюдалось появление макулярного отека. Таким образом, в процентном отношении более частое развитие или прогрессирование КМО было зарегистрировано у пациентов II группы: 58,3% против 21,4% в I группе (p=0,05).

Нежелательные явления

В ходе исследования нежелательных явлений (НЯ), таких как эндофтальмит, витреит, гипопион, регматогенная отслойка сетчатки, связанных с проводимым хирургическим вмешательством, зафиксировано не было. Зарегистрированные НЯ представлены в табл. 3.

У пациентов I группы среди системных НЯ после ВРХ и в сроки до 6 мес после заключительного этапа хирургического лечения был зарегистрирован ИМ (n=1; 2,6%), у пациентов II группы — ОНМК (n=1; 3,1%), ИМ (n=2; 6,2%).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В ходе проведенного анализа нами было выявлено, что развитие послеоперационных осложнений после комбинированного выполнения ФЭК и ВРХ у пациентов с начальной катарактой и далекозашедшей стадией ПДР

наблюдается чаще, чем при выполнении ФЭК вторым этапом после ВРХ. Наши наблюдения подтверждаются и работами других авторов [7, 8].

Обсуждение основного результата исследования

Одним из наиболее серьезных осложнений, которое значительно влияет на результаты зрительных функций у данной категории пациентов в отдаленном периоде, является НВГ. По мнению ряда авторов, факовитрэктомия увеличивает риск развития НВГ у пациентов с ПДР за счет разрушения барьера между передним и задним сегментами глаз, что приводит к передней диффузии вазопротрофиеративных веществ, таких как VEGF и воспалительные цитокины, уровень которых в витреальной полости у больных СД достоверно повышен [15, 16]. Chung T.Y. и соавт. (2002) при сравнении комбинированной и последовательной хирургии (ФЭК после ВРХ) у пациентов с СД отметили, что НВГ имела место только после факовитрэктомии в 15,4% случаев [16]. По результатам нашего исследования, у 18,8% пациентов II группы и у 2,8% пациентов I группы развитие НВГ потребовало проведения дополнительного хирургического лечения — антиглаукомной операции с имплантацией дренажа. Следует отметить, что выполнение дополнительных операций у больных с длительно протекающим СД, уже имеющих сердечно-сосудистые изменения, может повысить риск развития серьезных для жизни осложнений [6].

Сторонники комбинированного выполнения ВРХ и ФЭК, казалось бы, оправданно считают, что выполнение ФЭК на авитреальном глазу связано с определенными трудностями, а именно мобильностью хрусталиковой капсулы, нестабильностью глубины передней камеры, слабостью цинновых связок и ригидностью зрачка [11, 17]. Однако разработка технических приемов, направленных на уменьшение риска осложнений ФЭК на авитреальных глазах, позволяет избежать их. Так, в нашем исследовании мы применили модифицированную методику выполнения ФЭК, предложенную проф.

Малюгиным Б.Э. и соавт. (2013), особенностью которой было увеличение выстояния факэмульсификационной иглы относительно ирригационной муфты, уменьшение угла наклона рабочей части чоппера и особая геометрия роговичного тоннельного разреза [18]. Особенностью выполнения второго этапа хирургического лечения у пациентов I группы стало то, что его начинали с установки порта для ирригационной системы, а затем выполняли ФЭК. Наличие ирригационной канюли с включаемой подачей ирригационного раствора оптимизирует постановку второго порта для активной аспирации СМ после ФЭК и исключает опорожнение передней камеры.

В то же время при проведении ФЭК в ходе комбинированной ВРХ у пациентов с ПДР мы отметили трудности при выполнении капсулорексиса из-за отсутствия или ослабления рефлекса с глазного дна вследствие гемофтальма [19]. Как показывают результаты наших исследований, выполнение ФЭК в комбинации с ВРХ сопровождается более выраженной ответной воспалительной реакцией по сравнению с только ВРХ. По наблюдениям Rivas-Aguino P. и соавт. (2009), развитие диффузной фибриноидной реакции передней камеры после одномоментного выполнения ВРХ и ФЭК у пациентов с ПДР зарегистрировано в 32,1% [7]. Это, по нашему мнению, может объяснять более частое развитие или прогрессирование КМО после комбинированного выполнения ФЭК и ВРХ, которое мы выявили в нашем исследовании. Так, по данным табл. 1, у пациентов II группы наблюдалась более высокая частота развития и прогрессирования КМО: 58,3% против 21,4% в I группе ($p=0,05$).

Ограничения исследования

К ограничениям данного исследования относятся сравнительно небольшой объем выборки (67 человек) и не превышающая 6 мес длительность периода динамического наблюдения после заключительного этапа хирургического лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты представленных предварительных исследований свидетельствуют об обоснованности и эффективности удаления начальной ка-

таракты у пациентов с далекозашедшей стадией ПДР после ВРХ вторым этапом во время удаления СМ. С нашей точки зрения, комбинированный подход с выполнением ФЭК и имплантацией ИОЛ с одновременной ВРХ оправдан у пациентов с макулярной патологией без тяжелых сопутствующих заболеваний и оптимистичным прогнозом на высокие зрительные функции. Совсем другая клиническая ситуация у пациентов с далекозашедшей ПДР: наличие серьезных изменений со стороны жизненно важных систем организма, нарушение гематофтальмического барьера с повышенным содержанием провоспалительных цитокинов в полости глаза — все это предполагает более выраженный воспалительный послеоперационный ответ со стороны глаза, как и реальный риск осложнений, в первую очередь со стороны сердечно-сосудистой системы.

Основываясь на нашем опыте последовательного выполнения ФЭК с имплантацией ИОЛ вторым этапом после ВРХ при плановом удалении СМ, мы видим значимо меньшее число специфических для комбинированного метода хирургии осложнений, лучшие функциональные результаты. Тем более, что у многих пациентов данной категории имеется необходимость обязательного выполнения второго этапа хирургического лечения, обусловленная силиконовой тампонадой витреальной полости после ВРХ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы НМХЦ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

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

Участие авторов. Коновалова К.И. — сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста статьи; Шишкин М.М. — концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, хирургическое лечение, редактирование текста статьи; Файзрахманов Р.Р. — анализ полученных данных, хирургическое лечение, редактирование текста статьи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Липатов Д.В., Александрова В.К., Атарщиков Д.С., и др. Эпидемиология и регистр диабетической ретинопатии в Российской Федерации // *Сахарный диабет*. — 2014. — Т.17. — №1. — С. 4-7. [Lipatov DV, Aleksandrova VK, Atarshchikov DS, et al. Current report from Russian Diabetic Retinopathy Register. *Diabetes mellitus*. 2014;17(1):4-7. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/dm201414-7>
2. 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? *Ther Arch*. 2019;91(10):4-13. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.10.000364>
3. Файзрахманов Р.Р., Каланов М.Р., Зайнуллин Р.М. Витректомиа в сочетании с пилингом внутренней пограничной мембраны при диабетическом макулярном отеке // *Вестник Оренбургского государственного университета*. — 2015. — Т. 187. — № 12. — С. 257-259. [Fajzrahmanov RR, Kalanov MR, Zajnullin RM. Vitrektomija v sochetanii s pilingom vnutrennej pogranichnoj membrany pri diabeticheskom makuljarnom oteke. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2015;187(12):257-259. (In Russ.)]
4. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 9th Edition [Internet]. Brussels, Belgium: IDF; 2019. Available from: <http://www.diabetesatlas.org/>
5. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global Prevalence and Major Risk Factors of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35(3):556-564. doi: <https://doi.org/10.2337/dc11-1909>
6. Юлдашева Н.М. *Пролиферативная диабетическая ретинопатия: новые аспекты патогенеза, обоснование системы щадящей витреоретиальной хирургии и комплексной фармакотерапии*: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Москва; 2014. [Yuldasheva NM. *Proliferativnaya diabeticheskaya retinopatiya: novyye aspekty patogeneza, obosnovaniye sistemy shchadyashchey vitreoretinal'noy khirurgii i kompleksnoy farmakoterapii*. [dissertation abstract] Moscow; 2014. (In Russ.)]. Доступно по: <https://search.rsl.ru/record/01005551866>. Ссылка активна на 15.07.2019.

7. Rivas-Aguino P, Garcia-Amaris RA, Berrocal MH. Pars plana vitrectomy, phacoemulsification and intraocular lens implantation for the management of cataract and proliferative diabetic retinopathy: comparison of a combined versus two-step surgical approach. *Arch. Soc. Esp. Ophthalmol.* 2009;84(1):31-38. doi: <https://doi.org/10.4321/s0365-66912009000100005>
8. Lahey JM, Francis RR, Kearney JJ. Combining phacoemulsification with pars plana vitrectomy in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology.* 2003;110(7):1335-1339. doi: [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(03\)00454-8](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(03)00454-8)
9. Villegas VM, Gold AS, Latiff A, et al. Phacovitrectomy. *Developments in Ophthalmology.* 2014;54:102-107. doi: <https://doi.org/10.1159/000360455>
10. Проницкий Д.В. Преимущества и недостатки одномоментной факвитректоми (обзор зарубежной литературы) // *Вестник ТГУ.* — 2017. — Т. 22. — №4. — С. 708-713. [Pronichkin DV. Preimushhestva i nedostatki odnomomentnoj fakovitrrektomii (obzor zarubezhnoj literatury). *Vestnik TGU.* 2017;22(4):708-713. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.20310/1810-0198-2017-22-4-708-713>
11. Rajesh SJ. Phacoemulsification in completely vitrectomized eyes: intraoperative analysis of modified phaco sleeve. *Indian J Ophthalmol.* 2016;64:659-662. doi: <https://doi.org/10.4103/0301-4738.97072>
12. Lei Shi, Yi-Fei Huang. Postvitrectomy diabetic vitreous hemorrhage in proliferative diabetic retinopathy. *J Res Med Sci.* 2012;17(9):865-871.
13. Efron N. *Grading scales for contact lens complications. Appendix A. In: Contact Lens Complications, Second Edition.* Oxford: Butterworth-Heinemann; 2004. P. 239-243.
14. Hogan MJ, Kimura SJ, Thygeson P. Signs and Symptoms of Uveitis. *Am J Ophthalmol.* 1959;47(5):155-170. doi: [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(14\)78239-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(14)78239-X)
15. Kwon J, Jee D, La TY. Neovascular glaucoma after vitrectomy in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(10):e6263. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006263>
16. Chung T-Y, Chung H, Lee JH. Combined surgery and sequential surgery comprising phacoemulsification, pars plana vitrectomy, and intraocular lens implantation. *J Cataract Refract Surg.* 2002;28(11):2001-2005. doi: [https://doi.org/10.1016/S0886-3350\(02\)01354-8](https://doi.org/10.1016/S0886-3350(02)01354-8)
17. Rey A, Jürgens I, Maseras X, et al. Visual outcome and complications of cataract extraction after pars plana vitrectomy. *Clin Ophthalmol.* 2018;12(6):989-994. doi: <https://doi.org/10.2147/OPTH.S161223>
18. Малугин Б.Э., Пантелеев Е.Н., Бессарабов А.Н., и др. Особенности хирургии катаракты после субтотальной витректоми // *Вестник ОГУ.* — 2013. — Т. 153. — №4. — С. 164-166. [Malyugin BE, Panteleev EN, Bessarabov AN, et al. Features of cataract surgery in post-vitrectomy eyes. *Vestnik OGU.* 2013;153(4):164-166. (In Russ.)].
19. Weng CY. A closer look at combined cataract and vitreoretinal surgery. Is together better? *Ret Phys.* 2019;16:20-23.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Коновалова Карина Игоревна**, аспирант [Karina I. Konovalova, MD, PhD student];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5517-9111>; eLibrary SPIN: 2760-1006; Researcher ID: Y-5634-2019;

Scopus Author ID: 57192118899; e-mail: kaleria1992@yandex.ru

Шишкин Михаил Михайлович, д.м.н., профессор [Mikhail M. Shishkin, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5917-6153>; eLibrary SPIN: 2758-9444; e-mail: michail.shishkin@yahoo.com

Файзрахманов Ринат Рустамович, д.м.н. [Rinat R. Fayzrakhmanov, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4341-3572>; eLibrary SPIN: 1620-0083; Researcher ID: E-5448-2015;

Scopus Author ID: 56127588200; e-mail: rinatrf@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Коновалова К.И., Шишкин М.М., Файзрахманов Р.Р. Выполнение факэмульсификации начальной катаракты у пациентов с далекозашедшей стадией пролиферативной диабетической ретинопатии вторым этапом после витреоретинальной хирургии // *Сахарный диабет.* — 2020. — Т. 23. — №5. — С. 452–458. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12256>

TO CITE THIS ARTICLE:

Konovalova KI, Shishkin MM, Fayzrakhmanov RR. Phacoemulsification of primary cataract by the second stage after vitreoretinal surgery of proliferative diabetic retinopathy patients. *Diabetes Mellitus.* 2020;23(5):452-458. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12256>

НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И ДРУГИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ПЕРВИЧНОМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗЕ



© Е.Е. Бибик*, А.К. Еремкина, Ю.А. Крупинова, Н.В. Клементьева, Е.А. Добрева, Н.Г. Мокрышева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

В клинической картине первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ), обусловленного опухолевой трансформацией околощитовидных желез (ОЩЖ), все чаще наблюдаются проявления метаболического синдрома, приводящие к развитию сердечно-сосудистых заболеваний. Согласно клиническим исследованиям, у пациентов с ПГПТ, независимо от формы и степени тяжести основного заболевания, определяется повышенная частота сахарного диабета, инсулинорезистентности, ожирения, дислипидемии, гиперурикемии и других нарушений, значимо влияющих на продолжительность и качество жизни. Фундаментальные научные работы свидетельствуют о неклассических эффектах, которые паратгормон и кальций в повышенных концентрациях могут оказывать на жировую ткань, поджелудочную железу, желудочно-кишечный тракт, почки. Однако патогенетические механизмы формирования нарушений углеводного и других видов обмена при гиперфункции ОЩЖ остаются до конца не ясны ввиду отсутствия адекватных экспериментальных моделей и неоднородности выборок пациентов. Кроме того, неоднозначно влияние хирургического лечения ПГПТ на метаболические изменения. На сегодняшний день необходимо более глубокое изучение данной проблемы, что впоследствии может помочь в разработке оптимальных алгоритмов диагностики и лечения пациентов. В представленной обзорной статье освещены различные аспекты метаболических нарушений на фоне ПГПТ, а также рассмотрены потенциальные ключевые факторы их развития.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *первичный гиперпаратиреоз; паратгормон; гиперкальциемия; сахарный диабет; инсулинорезистентность; ожирение; дислипидемия; гиперурикемия*

IMPAIRED GLUCOSE METABOLISM AND OTHER METABOLIC DISORDERS IN PATIENTS WITH PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

© Ekaterina E. Bibik*, Anna K. Eremkina, Julia A. Krupinova, Natalia V. Klementieva, Ekaterina A. Dobreva, Natalia G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

The clinical picture of primary hyperparathyroidism (PHPT) which caused by parathyroid neoplasms often includes metabolic syndrome leading to the development of cardiovascular diseases. According to clinical studies, an increased incidence of diabetes mellitus, insulin resistance, obesity, dyslipidemia, hyperuricemia and other disorders that significantly affect the life span and quality are observed in patients with PHPT regardless of the form and the severity of the underlying disease. Basic research shows the potential nonclassical effects of high levels of parathyroid hormone and calcium on adipose tissue, pancreas, gastrointestinal tract and kidneys. However, the pathogenetic mechanisms of impaired carbohydrate and other types of metabolism in patients with parathyroid hyperfunction remain unclear because of the lack of relevant experimental models and the heterogeneity of patient groups. Besides, the effect of surgery on metabolic abnormalities is also controversial. Nowadays a deeper understanding of this issue is required, which can subsequently help in the creation of optimal approach to diagnosis and treatment of patients. This review covers different aspects of metabolic disorders in patients with PHPT, as well as potential key factors of their development.

KEYWORDS: *primary hyperparathyroidism; parathyroid hormone; hypercalcemia; diabetes mellitus; insulin resistance; obesity; dyslipidemia; hyperuricemia*

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ), обусловленный опухолевой трансформацией околощитовидных желез (ОЩЖ), — одна из самых распространенных эндокринопатий наряду с сахарным диабетом (СД) и заболеваниями щитовидной железы. Для него характерна гиперсекреция паратгормона (ПТГ) в сочетании с постоянно высоким уровнем кальция в сыворотке крови. Нарушения минерального обмена отражаются на различных системах организма и сопряжены с резким снижением качества жизни и повышенным риском преждевременной смерти пациентов.

В структуре смертности у больных ПГПТ первое место занимают сердечно-сосудистые заболевания, диагностируемые значимо чаще, чем в общей популяции, даже в случае мягкой формы ПГПТ. Многогранный спектр проявлений гиперфункции ОЩЖ расширяется за счет компонентов метаболического синдрома, участвующих в развитии кардиоваскулярных событий. Так, клинические исследования демонстрируют повышение частоты СД и инсулинорезистентности (ИР), ожирения, дислипидемии, артериальной гипертензии и других нарушений в когорте пациентов с ПГПТ.



НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Частота случаев СД при ПГПТ варьирует от 8 до 22%, при этом встречаемость нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) и нарушений гликемии натощак (НГН) достигает 25–40%, что выше их ожидаемой распространенности в общей популяции [1]. Наиболее крупное исследование по данной проблеме проведено группой Ljunghall S. и соавт., в результате которого при обследовании пациентов с ПГПТ ($n=441$; средний возраст $57,8\pm 12,9$ года) СД диагностировали в 8,2% случаев, что соответствует трехкратному превышению заболеваемости относительно контрольной группы (2,7%; $p<0,001$) [2]. Единственное пилотное исследование на российской выборке пациентов с ПГПТ ($n=109$), средний возраст которых составил 56 лет, показало наличие сопутствующего СД 2 типа (СД2) в 7,3% случаев, НГН — в 3%, НТГ — в 12%, что, однако, статистически значимо не превышало частоту данных нарушений в контрольной группе ($p>0,05$), сопоставимой по индексу массы тела (ИМТ) и возрасту (2,8% — СД, 2,9% — НГН и 8,8% — НТГ) [3]. Выявленные несоответствия могут быть обусловлены малочисленностью группы контроля во втором случае, использованием различных подходов к диагностике СД, а также методов статистического анализа данных.

Нарушения углеводного обмена диагностируются при ПГПТ различной степени тяжести [4]. По данным российского исследования выявлена тенденция к повышению частоты развития СД2 при манифестном ПГПТ до 8% по сравнению с больными мягкой формой (4%), у которых встречаемость диабета не отличалась от таковой в контрольной группе. Также при манифестном ПГПТ была намечена тенденция к повышению постпрандиальной гликемии относительно группы с более мягким течением заболевания и ее статистически значимая положительная корреляция с уровнем ПТГ [3].

Результаты исследований о риске развития ИР и отклонений гликемического профиля у пациентов с нормокальциемическим вариантом ПГПТ противоречивы [5, 6]. Proscorio M. и соавт. описывают сходную распространенность метаболического синдрома в целом, НТГ и артериальной гипертензии при нормокальциемическом и гиперкальциемическом ПГПТ, значимо превышающую их частоту в группе контроля [1].

В качестве ключевого звена формирования нарушений углеводного обмена при ПГПТ рассматривают ИР, механизмы развития которой продолжают изучаться. Tassone F. и соавт. показали, что, несмотря на повышенную секрецию инсулина, при ПГПТ имеет место снижение как базальной, так и активной чувствительности тканей к инсулину [7]. В одной из первых фундаментальных работ выявлено, что при хронической гиперкальциемии формируется эндогенная ИР, способствующая повышенной секреции инсулина для поддержания гомеостаза глюкозы в организме. Гиперинсулинемия закономерно способствует уменьшению количества инсулиновых рецепторов, тем самым усугубляя ИР. С другой стороны, инкубация островковых клеток поджелудочной железы животных моделей с очищенным ПТГ *in vitro* не нарушала глюкозоопосредованную секрецию инсулина [8].

Крупное исследование здоровых добровольцев ($n=1182$, женщины в возрасте $42,93\pm 9,98$ года,

мужчины — $39,47\pm 12,65$ года, соотношение 4:1) продемонстрировало значимую положительную корреляцию между уровнем кальция крови, гликемией натощак, а также ИР вне зависимости от пола. Вероятно, кальций способен влиять на периферическую чувствительность за счет снижения сродства гормона к его рецептору [9]. Однако не исключено, что в патогенезе нарушений углеводного обмена при ПГПТ может иметь место относительная гипоинсулинемия. В этой же работе у женщин представлена обратная корреляция между секреторной функцией β -клеток поджелудочной железы и кальциемией. Существующая на фоне гиперкальциемии избыточная активация кальций-чувствительного рецептора (CaSR) может приводить к нарушению толерантности к глюкозе вследствие уменьшения массы островков поджелудочной железы и гипоинсулинемии, а также отсутствия глюкозоопосредованного подавления секреции глюкагона [10].

Положительная корреляция между снижением чувствительности тканей к инсулину и уровнем сывороточного кальция в большинстве исследований выявлена при использовании косвенных методов расчета ИР (индексы HOMA-IR, QUICKI, Matsuda и др.). Тем не менее полученные данные о роли гиперкальциемии в патогенезе нарушений углеводного обмена согласуются с результатами шведского исследования, проведенного в популяции здоровых пожилых людей без патологии ОЦЖ ($n=961$, средний возраст 70 лет) на основе зугликемического гиперинсулинемического клэмп-метода, являющегося золотым стандартом оценки ИР. Авторы выявили значимую взаимосвязь между увеличением уровня кальция крови и уменьшением чувствительности к инсулину [11]. В другой работе при анализе здоровых лиц среднего возраста ($n=881$, 38 ± 1 года) корреляции между уровнем кальциемии и ИР не определялось, но продемонстрирована отрицательная связь уровня сывороточного фосфора с показателями гликемии через 2 ч после нагрузки глюкозой и положительная — с чувствительностью к инсулину независимо от пола, возраста, процентного содержания жировой ткани [12]. В более раннем исследовании Harter H. и соавт. на животных моделях при развитии гипофосфатемии отмечено усиление глюкозостимулированного высвобождения инсулина, а гиперкальциемия вызвала усиленное высвобождение инсулина в ответ на введение толбутамида. Достоверно судить о том, является ли гипофосфатемия причиной или следствием снижения чувствительности к инсулину, пока не представляется возможным [13].

Уровень ПТГ тоже рассматривается в качестве независимой детерминанты, определяющей развитие ИР. В поддержку данной гипотезы выступают результаты исследований, при которых нарушение метаболизма глюкозы и превышение общепопуляционных показателей распространенности СД регистрировались у пациентов с наиболее высокими значениями ПТГ сыворотки [14]. В работе Chang и соавт. показано, что ПТГ-опосредованная активация аденилатцикласного пути приводит к подавлению инсулинового сигнального пути в дифференцированных в адипогенном направлении мышечных клетках линии 3T3-L1. Данный процесс обусловлен фосфорилированием инсулинового рецептора (IRS-1), что ассоциировано со снижением

чувствительности транспортера глюкозы GLUT4 на мембране клеток мышечной и жировой тканей [15]. Эти результаты согласуются с данными других фундаментальных работ, подтверждающих непосредственное влияние ПТГ на гомеостаз глюкозы. Введение рекомбинантного ПТГ 1–34 вызвало двухфазный ответ в клетках остеосарком у крыс UMR 106-01: инсулин-опосредованное поглощение глюкозы увеличивалось в течение 1 ч после инъекции препарата, но уже через 16 ч оно значительно подавлялось [16]. Сходные результаты получены Reusch и соавт., продемонстрировавшими снижение инсулинстимулированного поглощения глюкозы адипоцитами крыс в течение 1 ч после введения рекомбинантного ПТГ [17].

Не исключается влияние на углеводный обмен и продуктов костного метаболизма. Остеокальцин (ОК) может регулировать экспрессию гена адипонектина в адипоцитах, повышая чувствительность инсулинзависимых тканей. На животных моделях подтверждено его влияние на метаболизм углеводов и распределение жировой массы [18]. Уменьшение концентрации ОК ассоциировано с увеличением отложения висцерального жира, НТГ и снижением секреции инсулина [19]. В исследовании Gianotti L. и соавт. было продемонстрировано, что у пациентов с ПГПТ ($n=219$, $59,1\pm 13,2$ года) ОК отрицательно коррелирует с глюкозой натощак и положительно — с индексом HOMA2-S%. Его уровень не различался в подгруппах пациентов с отсутствием отклонений показателей глюкозы и НТГ, но был значимо снижен в подгруппе больных с сопутствующим СД. После проведения паратиреоидэктомии (ПТЭ) снижение уровня ОК не отражалось на значении индекса HOMA2-S%, что, вероятно, говорит о его второстепенной роли в регуляции чувствительности тканей к инсулину [20]. Mendonça M.L. и соавт. сравнили пациентов с ПГПТ ($n=18$), средний возраст которых составлял $51,1\pm 11,3$ года, и группу здорового контроля, показав статистически значимо более высокий уровень ОК и тенденцию к повышению инсулина сыворотки и индекса HOMA-IR при патологии ОЩЖ в отсутствие различий групп по показателю глюкозы плазмы натощак. Значимой корреляции ОК с перечисленными параметрами углеводного обмена не выявлено [21].

Многочисленные исследования по оценке динамики показателей углеводного обмена после радикального хирургического лечения ПГПТ на различных выборках пациентов противоречивы [2, 22]. В ранее упомянутой работе Ljunghall и соавт. после ПТЭ наблюдалось ухудшение толерантности к глюкозе и чувствительности к инсулину, несмотря на сопоставимые значения гликемии натощак и гликированного гемоглобина в до- и послеоперационном периодах [2]. Bhadada S. и соавт. также не подтвердили эффективность ПТЭ в отношении ИР у лиц без сопутствующего СД и семейного анамнеза заболевания ($n=10$, $32,4\pm 11,4$ года) [23]. В исследовании шведской популяции ($n=323$, средний возраст женщин 69 лет, мужчин — 62 года), в которой отсутствовало улучшение гликемического профиля в послеоперационном периоде, наличие СД коррелировало со снижением относительной выживаемости пациентов с ПГПТ, перенесших ПТЭ, по сравнению с общей популяцией [24]. Напротив, Kautzky-Willer A. и соавт. выявили статистически значимое повышение чувствительности к инсулину и снижение стимулированного выброса инсулина у лиц 50 ± 5 лет ($n=16$) после ради-

кального хирургического лечения, хотя значимых изменений самих показателей гликемии не наблюдалось [25]. Cvijovic G. и соавт., используя эугликемический гиперинсулинемический клэмп, продемонстрировали значительное повышение чувствительности к инсулину через 3 мес после ПТЭ. Однако различия как в параметрах инсулиновой секреции при сравнении показателей до- и послеоперационного периодов, так и при сравнении пациентов с ПГПТ ($n=44$, средний возраст $57,41\pm 8,67$ года) и здорового контроля не выявлены [26]. Схожие результаты были получены ранее в аналогичном исследовании ($n=8$, возраст участников 47 ± 5 лет) с использованием гипергликемического клэмп-теста, позволяющего оценить фазовую секрецию инсулина [27].

Актуальным остается вопрос о возможной дисфункции инкретиновой системы и ее влиянии на углеводный обмен при ПГПТ. В первом пилотном исследовании Antonopoulou V. и соавт. изучалась секреция глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) и гастроинтестинального пептида (ГИП) в ходе перорального глюкозотолерантного теста у 14 пациентов в возрасте $52,93\pm 9,96$ года с бессимптомным ПГПТ и нормогликемией до проведения ПТЭ и через 1,5–2 мес после. Получено статистически значимое повышение концентрации ГПП-1 после хирургического лечения. Тем не менее корреляции параметров фосфорно-кальциевого обмена и инкретинов выявлено не было [28].

Опубликовано несколько исследований, демонстрирующих повышение частоты ИР и нарушений углеводного обмена у пациентов с синдромом множественных эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН-1) по сравнению с их здоровыми родственниками, не имеющими мутации *MEN1*. Наличие гиперкальциемии вследствие гиперпаратиреоза у этих пациентов было значимо ассоциировано с развитием СД или НТГ [29]. По данным van Wijk J.P.H. и соавт., напротив, степень выраженности ИР не зависит от наличия ПГПТ, энтеропанкреатических образований и других гормонпродуцирующих опухолей при МЭН-1 синдроме [30].

НАРУШЕНИЯ ЖИРОВОГО ОБМЕНА

ПГПТ может служить дополнительным фактором риска развития ожирения, что основано на положительной связи повышенного уровня ПТГ с массой тела, региональной и общей жировой массой, процентным содержанием жира в организме [31].

Метаанализ 17 исследований подтвердил, что масса тела пациентов с ПГПТ в среднем на 3,34 кг выше, чем у пациентов группы контроля без патологии ОЩЖ. Большинство оцениваемых работ проведено на малочисленных группах, и выявленные в них изменения массы тела не достигали уровня значимости, но благодаря метаанализу были зафиксированы [32].

В российском исследовании пациентов с впервые выявленным ПГПТ ($n=220$, средний возраст 58 лет) увеличение массы тела наблюдалось лишь в 8% случаев (в среднем на $6,1\pm 3,1$ кг), а в 25% случаев было отмечено ее снижение. Динамика массы тела находилась в зависимости от тяжести патологии ОЩЖ, характеризующейся показателями ПТГ и ионизированного кальция. У пациентов с мягкой формой ПГПТ увеличение массы тела на фоне развития

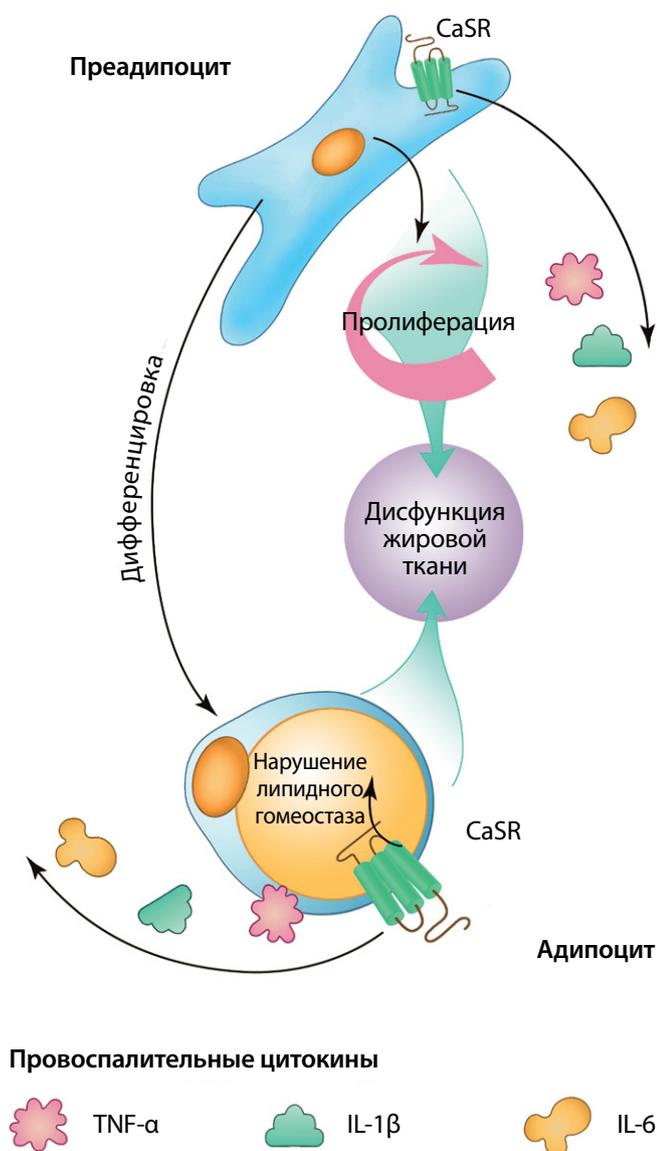


Рис. 1. Развитие воспалительной реакции в жировой ткани при активации CaSR.
 TNF-α — фактор некроза опухоли α; IL-1β — интерлейкин-1β;
 IL-6 — интерлейкин-6

заболевания было зафиксировано в 15% случаев, а при манифестной форме — в 8% случаев. 1/3 пациентов с наиболее тяжелым течением ПГПТ (ПТГ более 500 пг/мл, кальций ионизированный более 1,3 ммоль/л) продемонстрировали снижение массы тела. Причиной несоответствия полученных данных результатам зарубежных исследований могло послужить недостаточное выявление мягких форм ПГПТ среди российских пациентов [33].

В настоящее время изучаются механизмы формирования выявленных изменений. Одна из ключевых ролей отводится гиперкальциемии. Увеличение концентрации кальция в адипоцитах активирует фосфодиэстеразу 3В, опосредующую антилиполитическое действие инсулина, снижает АТФ-зависимую чувствительность рецепторов жировой ткани к инсулину и тормозит процесс липолиза под действием катехоламинов, что в конечном итоге приводит к ИР [34]. ПТГ, вероятно, способен оказывать непосредственное действие на дифференцировку адипоцитов, имеющих с остеобластами общие клетки-предшественники [35].

Имеются данные о том, что активация CaSR в висцеральной жировой ткани связана с повышенной пролиферацией клеток-предшественников и активной дифференцировкой адипоцитов. Кроме того, воздействие на жировые клетки активаторов CaSR *in vitro* повышает экспрессию и секрецию провоспалительных цитокинов (рис. 1). Развитие воспалительной реакции способствует дисфункции белой жировой ткани и формированию ИР [36]. В работе Christensen M.H.E. и соавт. при ПГПТ зафиксировано изменение экспрессии 608 различных генов в жировой ткани, участвующих в иммунных реакциях и метаболических процессах, что может приводить к дисфункции жировой ткани и высвобождению патогенных факторов, повышающих риск сердечно-сосудистых заболеваний [37].

Delfini E. и соавт. обнаружили более высокий уровень лептина среди больных с ПГПТ ($n=67$, $57,9 \pm 12,2$ года) по сравнению с контролем, в том числе при наличии метаболического синдрома. Показатель адипонектина был значимо ниже только у пациентов с ПГПТ и метаболическим синдромом и имел отрицательную корреляцию с окружностью талии и уровнем гликемии натощак [38]. Matsunuma A. и соавт. продемонстрировали значимое повышение ПТГ у мышей с ожирением и недостаточностью лептина (ob/ob) при экзогенном введении лептина [39]. При морбидном ожирении выявлена значимая положительная корреляция между ПТГ и лептином, который, наряду с кальцием, оказывает наибольшее влияние на уровень гормона-регулятора минерального обмена [40]. Обнаружены рецепторы к лептину в главных клетках аденом, гиперплазированных и нормальных ОЦЖ, а также установлено активное поглощение адипокина в культивируемых клетках ОЦЖ и повышение секреции ПТГ в ответ на его введение [41]. Последствия длительной гиперлептинемии остаются неизвестными, однако результаты позволяют предположить связь ожирения с патологией ОЦЖ и вероятность развития ПГПТ при избыточном весе.

Имеются данные, что компонент инкретиновой системы грелин, стимулирующий центр голода, экспрессируется не локально в клетках дна желудка и проксимальной части тонкой кишки, а повсеместно, включая ОЦЖ [42]. Это позволяет предположить участие грелина в ауто- и паракринной регуляции паратироцитов. Не исключается непосредственная секреция данного гормона ОЦЖ в кровоток с формированием пищевого поведения. В то же время возникающие на фоне инъекции ПТГ 1–34 гастропарез, тошнота, запоры могут быть обусловлены снижением секреции грелина и уменьшением моторики желудочно-кишечного тракта вследствие транзиторной гиперкальциемии [43]. Вполне вероятно, подобный механизм активируется при тяжелой форме ПГПТ с выраженной гиперкальциемией, что приводит к анорексии и, как следствие, снижению массы тела пациентов.

Избыточная масса тела может влиять и на сроки манифестации ПГПТ. По данным работы Adam M.A. и соавт., морбидное ожирение ($ИМТ \geq 35$ кг/м²) сопровождается более высокими показателями ПТГ как до, так и после ПТЭ, а само заболевание протекает с частым развитием депрессивных расстройств, миопатии, выраженной общей слабости. У пациентов с ожирением значительно больше масса удаленных ОЦЖ, что, возможно, обусловлено паракринным действием лептина, влиянием избыточной концентрации инсулина или инсулиноподобного

фактора роста 1 [44]. Наличие ожирения у больного ПГПТ ассоциировано не только с более длительным проведением ПТЭ, но и повышенным риском рецидива и повторного хирургического вмешательства вследствие большей встречаемости множественной аденоматозной трансформации небольших по размеру ОЦЖ [45].

С другой стороны, Hedesan O.C. и соавт. показали, что воздействие ПТГ на первично дифференцированные *in vitro* подкожные адипоциты человека вызывает повышенную митохондриальную активность и запускает процесс термогенеза. ПТГ активирует гормончувствительную липазу и тем самым стимулирует липолиз, способствующий наблюдаемым термогенным реакциям [46]. Не Y. и соавт. определили участие ПТГ в превращении белой жировой ткани в бурую при ПГПТ, что приводит к увеличению расхода энергии, снижению содержания жировой и общей массы тела, а также снижению уровня гликемии натощак. Кроме того, они обследовали пациентов с ПГПТ (n=496, медиана возраста 54 года (46; 61,5)) и продемонстрировали корреляцию более высоких уровней интактного ПТГ с более низкой массой тела независимо от функции почек, концентрации кальция и фосфора в крови. У больных ПГПТ также наблюдалась повышенная активность бурой жировой ткани по сравнению с контрольной группой [47].

При ПГПТ различной степени тяжести частота развития дислипидемии (повышение уровней общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ)), в том числе в рамках метаболического синдрома, выше, чем у лиц без патологии ОЦЖ [1]. Нарушение метаболизма липидов может быть следствием ингибирования липопротеинлипазы — ключевого фермента в постпеченочном выведении из кровообращения ЛПНП и ТГ на фоне хронического повышения ПТГ в крови [48]. Снижение активности липопротеинлипазы подтверждается через 24 ч после введения ПТГ в культуру адипоцитов, полученных из клеточной линии 3T3-L1 [49].

В исследовании российской популяции наиболее сильное влияние на развитие проатерогенных изменений липидного спектра крови на фоне ПГПТ отмечено со стороны состояния фильтрационной функции почек. На фоне снижения скорости клубочковой фильтрации до 60–90 мл/мин/1,73 м² отмечалось статистически значимое повышение уровня общего холестерина и ТГ. Роль ПГПТ в формировании выявленных нарушений проявлялась в умеренной связи гиперкальциемии и концентрации ТГ сыворотки. Также у всех пациентов, независимо от ИМТ, выявлена умеренная корреляция индекса атерогенности со скоростью клубочковой фильтрации [33].

У пациентов с мягкой формой и нормокальциемическим ПГПТ, так же, как и при гиперкальциемическом варианте, отмечаются отклонения липидного профиля крови, однако при последнем зафиксировано более выраженное повышение ЛПНП [50, 51].

В настоящее время преимущества ПТЭ в коррекции липидного профиля остаются спорными [3, 52, 53]. После ПТЭ у пациентов как с нормокальциемическим, так и с гиперкальциемическим вариантами заболевания снижалось артериальное давление, уровень общего холестерина сыворотки и показатель НОМА-IR [52]. Hagstrom E. и соавт. продемонстрировали эффективную коррекцию проатерогенной дислипидемии после хирургического лечения при малосимптомном ПГПТ у лиц в возрасте

66±5,8 года (n=49) [50]. Вместе с тем, по данным рандомизированного контролируемого исследования с 5-летним наблюдением в группе, подвергшейся ПТЭ (n=61, медиана возраста на момент включения 61,3 года (57,1; 66,5)), наблюдался более высокий уровень витамина D, в то время как все остальные метаболические параметры оставались неизменными по сравнению с группой, получавшей консервативную терапию [53].

НАРУШЕНИЯ ПУРИНОВОГО ОБМЕНА

Хроническое повышение мочевой кислоты в крови может приводить к неблагоприятным последствиям, а именно к развитию подагры, нефролитиаза и уратной нефропатии. Гиперурикемия также тесно связана с метаболическим синдромом и сердечно-сосудистыми заболеваниями, сопутствуя таким нарушениям, как ИР, артериальная гипертензия, дислипидемия и висцеральное ожирение.

По результатам метаанализа, для пациентов с ПГПТ характерны более высокие показатели мочевой кислоты крови относительно здоровых добровольцев, с разницей около 65 мкмоль/л [54]. В общей популяции уровень ПТГ также положительно коррелирует с уровнем мочевой кислоты [55].

Патофизиологические механизмы вторичных нарушений пуринового обмена при ПГПТ до конца не изучены. Одной из причин считается снижение экскреции солей мочевой кислоты на фоне повышенного ПТГ, который ингибирует работу уратного транспортера ABCG2 и натрий-водородного обменника NHE3 в почках [56, 57]. Другой возможный механизм связан с гиперкальциемией, которая вызывает осмотический диурез и уменьшение экстраваascularного объема жидкости, что способствует реабсорбции мочевой кислоты в почечных канальцах [58].

По данным Christensson T. и соавт., у больных ПГПТ (n=41) гиперурикемия в дооперационном периоде была ассоциирована только с гиперкальциемией, а после проведения ПТЭ взаимосвязи показателей пуринового и минерального обмена не обнаружено [59]. Исследование российской популяции больных ПГПТ (n=192) в возрасте 58,5±12,5 года не выявило статистически значимого повышения мочевой кислоты в крови относительно группы контроля без патологии ОЦЖ. Наибольшее влияние на ее уровень оказывала скорость клубочковой фильтрации, что подтверждается более частой гиперурикемией у пациентов с хронической почечной недостаточностью. Статистически значимая корреляция уровня мочевой кислоты с показателями ПТГ и кальция крови также продемонстрирована на общей группе пациентов [33].

Вероятно, развитию гиперурикемии при ПГПТ может способствовать повышение уровня промежуточного продукта метаболизма витамина D — 1,25-дигидроксивитамина D — за счет активации 25-гидроксивитамина D под действием избыточного ПТГ. Yoneda M. и соавт. у пациентов с идиопатическим гипопаратиреозом обнаружили значительное увеличение содержания мочевой кислоты в сыворотке крови на фоне лечения активными метаболитами витамина D, тогда как инфузия препарата кальция не влияла на уровень мочевой кислоты крови и ее экскрецию с мочой [60].

Гиперурикемия при ПГПТ, как и при других причинах вторичного повышения мочевой кислоты, может быть скорректирована при лечении основного заболевания. Ряд исследований показал положительную динамику биохимических параметров после эффективной ПТЭ [24, 54].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то что в настоящее время метаболические нарушения, такие как СД, ИР, ожирение, дислипидемия и гиперурикемия, все чаще обнаруживаются у пациентов с ПГПТ, проведенные ранее клинические и фундаментальные исследования достаточно разрозненны и не дают ответа на вопрос, что именно лежит в основе развития патологии углеводного, жирового или пуринового обмена на фоне гиперфункции ОЩЖ. Данные о вкладе повышенной секреции ПТГ и гиперкальциемии противоречивы, особенно в отношении обратимости или положительной динамики нарушений обмена веществ после радикального лечения основного заболевания. Современные клинические исследования немногочисленны и в основном проводятся на неоднородных выборках пациентов, что не позволяет устанавливать четкие взаимосвязи. Большинство фундаментальных работ датированы прошлым веком и выполнены при наличии целого ряда технических ограничений, а существующие ныне экспериментальные системы представлены

моделями животного происхождения либо клетками человека, полученными от разных доноров. В нашей стране научные публикации, посвященные проблеме нарушений углеводного обмена при ПГПТ, единичны. Таким образом, патогенетические механизмы метаболических изменений при ПГПТ требуют дальнейшего изучения с созданием адекватных модельных систем. Современные методы биологии, такие как репрограммирование клеток и геномное редактирование, могут предоставить новые возможности не только для изучения фундаментальных основ патологии, но и для практического применения в рамках разработки оптимальных алгоритмов диагностики и лечения пациентов с опухолями ОЩЖ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Финансирование. Исследование проведено при финансовой поддержке РНФ в рамках проекта 20-75-10141.

Участие авторов. Бибик Е.Е. — сбор материалов, написание текста; Еремкина А.К. — написание и проверка текста; Крупинова Ю.А. — сбор и обработка материалов; Клементьева Н.В., Добрева Е.А. — написание текста, подготовка статьи к публикации; Мокрышева Н.Г. — анализ данных, проверка текста и внесение изменений. Все авторы внесли значимый вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Procopio M, Barale M, Bertaina S, et al. Cardiovascular risk and metabolic syndrome in primary hyperparathyroidism and their correlation to different clinical forms. *Endocrine*. 2014;47(2):581-589. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-013-0091-z>
2. Ljunghall S, Palmer M, Akerstrom G, Wide L. Diabetes mellitus, glucose tolerance and insulin response to glucose in patients with primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. *Eur J Clin Invest*. 1983;13(5):373-377. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.1983.tb00116.x>
3. Мокрышева Н.Г., Добрева Е.А., Мирная С.С., Дедов И.И. Нарушения углеводного и жирового обмена у женщин с первичным гиперпаратиреозом: результаты поперечного исследования // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №1. — С. 8-13. [Mokrysheva NG, Dobreva EA, Mirnaya SS, Dedov II. Carbohydrate and lipid metabolism disorders in women with primary hyperparathyroidism: results of cross-sectional study. *Diabetes mellitus*. 2019;22(1):8-13. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM9450>
4. Procopio M, Borretta G. Derangement of glucose metabolism in hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest*. 2003;26(11):1136-1142. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03345264>
5. Tassone F, Maccario M, Gianotti L, et al. Insulin sensitivity in normocalcaemic primary hyperparathyroidism. *Endocrine*. 2013;44(3):812-814. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-013-0059-z>
6. Temizkan S, Kocak O, Aydin K, et al. Normocalcemic hyperparathyroidism and insulin resistance. *Endocr Pract*. 2015;21(1):23-29. doi: <https://doi.org/10.4158/EP14195.0R>
7. Tassone F, Procopio M, Gianotti L, et al. Insulin resistance is not coupled with defective insulin secretion in primary hyperparathyroidism. *Diabet Med*. 2009;26(10):968-973. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2009.02804.x>
8. Kim H, Kalkhoff RK, Costrini NV, et al. Plasma insulin disturbances in primary hyperparathyroidism. *J Clin Invest*. 1971;50(12):2596-2605. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI106760>
9. Sun G, Vasdev S, Martin GR, et al. Altered calcium homeostasis is correlated with abnormalities of fasting serum glucose, insulin resistance, and beta-cell function in the Newfoundland population. *Diabetes*. 2005;54(11):3336-3339. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.11.3336>
10. Babinsky VN, Hannan FM, Ramracheya RD, et al. Mutant Mice With Calcium-Sensing Receptor Activation Have Hyperglycemia That Is Rectified by Calcilytic Therapy. *Endocrinology*. 2017;158(8):2486-2502. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2017-00111>
11. Hagstrom E, Hellman P, Lundgren E, et al. Serum calcium is independently associated with insulin sensitivity measured with euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp in a community-based cohort. *Diabetologia*. 2007;50(2):317-324. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0532-9>
12. Haap M, Heller E, Thamer C, et al. Association of serum phosphate levels with glucose tolerance, insulin sensitivity and insulin secretion in non-diabetic subjects. *Eur J Clin Nutr*. 2006;60(6):734-739. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602375>
13. Harter HR, Santiago J V, Rutherford WE, et al. The relative roles of calcium, phosphorus, and parathyroid hormone in glucose- and tolbutamide-mediated insulin release. *J Clin Invest*. 1976;58(2):359-367. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI108480>
14. Reis JP, Selvin E, Pankow JS, et al. Parathyroid hormone is associated with incident diabetes in white, but not black adults: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Diabetes Metab*. 2016;42(3):162-169. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2015.12.004>
15. Chang E, Donkin SS, Teegarden D. Parathyroid hormone suppresses insulin signaling in adipocytes. *Mol Cell Endocrinol*. 2009;307(1-2):77-82. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2009.03.024>
16. Thomas DM, Rogers SD, Sleeman MW, et al. Modulation of glucose transport by parathyroid hormone and insulin in UMR 106-01, a clonal rat osteogenic sarcoma cell line. *J Mol Endocrinol*. 1995;14(2):263-275. doi: <https://doi.org/10.1677/jme.0.0140263>
17. Reusch JE, Begum N, Sussman KE, Drizin B. Regulation of GLUT-4 phosphorylation by intracellular calcium in adipocytes. *Endocrinology*. 1991;129(6):3269-3273. doi: <https://doi.org/10.1210/endo-129-6-3269>
18. Kanazawa I. Interaction between bone and glucose metabolism [Review]. *Endocr J*. 2017;64(11):1043-1053. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ17-0323>
19. Bao Y, Ma X, Yang R, et al. Inverse relationship between serum osteocalcin levels and visceral fat area in Chinese men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(1):345-351. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2906>

20. Gianotti L, Piovesan A, Croce CG, et al. Interplay between serum osteocalcin and insulin sensitivity in primary hyperparathyroidism. *Calcif Tissue Int.* 2011;88(3):231-237. doi: <https://doi.org/10.1007/s00223-010-9453-1>
21. Mendonca ML, Batista SL, Nogueira-Barbosa MH, et al. Primary Hyperparathyroidism: The Influence of Bone Marrow Adipose Tissue on Bone Loss and of Osteocalcin on Insulin Resistance. *Clinics (Sao Paulo).* 2016;71(8):464-469. doi: [https://doi.org/10.6061/clinics/2016\(08\)09](https://doi.org/10.6061/clinics/2016(08)09)
22. Putnam R, Dhibar DP, Varshney S, et al. Effect of curative parathyroidectomy on insulin resistance. *Indian J Endocrinol Metab.* 2016;20(6):784-789. doi: <https://doi.org/10.4103/2230-8210.192916>
23. Bhadada SK, Bhansali A, Shah VN, Rao DS. Changes in serum leptin and adiponectin concentrations and insulin resistance after curative parathyroidectomy in moderate to severe primary hyperparathyroidism. *Singapore Med J.* 2011;52(12):890-893.
24. Bergenfelz A, Bladstrom A, Their M, et al. Serum levels of uric acid and diabetes mellitus influence survival after surgery for primary hyperparathyroidism: a prospective cohort study. *World J Surg.* 2007;31(7):1392-1393. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-007-9091-6>
25. Kautzky-Willer A, Pacini G, Niederle B, et al. Insulin secretion, insulin sensitivity and hepatic insulin extraction in primary hyperparathyroidism before and after surgery. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1992;37(2):147-155. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1992.tb02299.x>
26. Cvijovic G, Micic D, Kendereski A, et al. The effect of parathyroidectomy on insulin sensitivity in patients with primary hyperparathyroidism — an never ending story? *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2015;123(6):336-341. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0035-1549906>
27. Prager R, Scherthaner G, Niederle B, Roka R. Evaluation of glucose tolerance, insulin secretion, and insulin action in patients with primary hyperparathyroidism before and after surgery. *Calcif Tissue Int.* 1990;46(1):1-4. doi: <https://doi.org/10.1007/bf02555816>
28. Antonopoulou V, Karras SN, Koufakis T, et al. Rising Glucagon-Like Peptide 1 Concentrations After Parathyroidectomy in Patients With Primary Hyperparathyroidism. *J Surg Res.* 2020;245:22-30. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2019.07.019>
29. McCallum RW, Parameswaran V, Burgess JR. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1) is associated with an increased prevalence of diabetes mellitus and impaired fasting glucose. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;65(2):163-168. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02563.x>
30. van Wijk JPH, Dreijerink KMA, Pieterman CRC, et al. Increased prevalence of impaired fasting glucose in MEN1 gene mutation carriers. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;76(1):67-71. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04166.x>
31. Grey AB, Evans MC, Stapleton JP, Reid IR. Body weight and bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *Ann Intern Med.* 1994;121(10):745-749. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-121-10-199411150-00003>
32. Bolland MJ, Grey AB, Gamble GD, Reid IR. Association between primary hyperparathyroidism and increased body weight: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3):1525-1530. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1891>
33. Мокрышева Н.Г. *Первичный гиперпаратиреоз. Эпидемиология, клиника, современные принципы диагностики и лечения: Дис. ... док. мед. наук. — М., 2011. [Mokrysheva NG. Pervichnyi giperparatireoz. Epidemiologiya, klinika, sovremennye principy diagnostiki i lecheniya. [dissertation]. M., 2011. (In Russ.)].* Доступно по: <https://dlib.rsl.ru/01005084680>
34. McCarty MF, Thomas CA. PTH excess may promote weight gain by impeding catecholamine-induced lipolysis-implications for the impact of calcium, vitamin D, and alcohol on body weight. *Med Hypotheses.* 2003;61(5-6):535-542. doi: [https://doi.org/10.1016/s0306-9877\(03\)00227-5](https://doi.org/10.1016/s0306-9877(03)00227-5)
35. Fan Y, Hanai J-I, Le PT, et al. Parathyroid Hormone Directs Bone Marrow Mesenchymal Cell Fate. *Cell Metab.* 2017;25(3):661-672. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.01.001>
36. Bravo-Sagua R, Mattar P, Díaz X, et al. Calcium Sensing Receptor as a Novel Mediator of Adipose Tissue Dysfunction: Mechanisms and Potential Clinical Implications. *Front Physiol.* 2016;7:395. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00395>
37. Christensen MHE, Dankel SN, Nordbø Y, et al. Primary Hyperparathyroidism Influences the Expression of Inflammatory and Metabolic Genes in Adipose Tissue. *Oresic M, ed. PLoS One.* 2011;6(6):e20481. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020481>
38. Delfini E, Petramala L, Caliumi C, et al. Circulating leptin and adiponectin levels in patients with primary hyperparathyroidism. *Metabolism.* 2007;56(1):30-36. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2006.08.019>
39. Matsunuma A, Horiuchi N. Leptin attenuates gene expression for renal 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in mice via the long form of the leptin receptor. *Arch Biochem Biophys.* 2007;463(1):118-127. doi: <https://doi.org/10.1016/j.abb.2007.02.031>
40. Grethen E, Hill KM, Jones R, et al. Serum leptin, parathyroid hormone, 1,25-dihydroxyvitamin D, fibroblast growth factor 23, bone alkaline phosphatase, and sclerostin relationships in obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(5):1655-1662. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2280>
41. Hoang D, Broer N, Sosa JA, et al. Leptin Is Produced by Parathyroid Glands and Stimulates Parathyroid Hormone Secretion. *Ann Surg.* 2017;266(6):1075-1083. doi: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002004>
42. Raghay K, Garcia-Caballero T, Nogueiras R, et al. Ghrelin localization in rat and human thyroid and parathyroid glands and tumours. *Histochem Cell Biol.* 2006;125(3):239-246. doi: <https://doi.org/10.1007/s00418-005-0044-6>
43. Yamamoto K, Isogai Y, Ishida T, Hagihara K. Enhancement of ghrelin-signaling-To attenuates teriparatide-induced pica in rats. *J Pharmacol Sci.* 2018;137(2):137-145. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2018.05.003>
44. Adam MA, Untch BR, Danko ME, et al. Severe obesity is associated with symptomatic presentation, higher parathyroid hormone levels, and increased gland weight in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(11):4917-4924. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0666>
45. Kuo LE, Wachtel H, Fraker D, Kelz R. Reoperative parathyroidectomy: who is at risk and what is the risk? *J Surg Res.* 2014;191(2):256-261. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2014.05.073>
46. Hedesan OC, Fenzl A, Digruher A, et al. Parathyroid hormone induces a browning program in human white adipocytes. *Int J Obes (Lond).* 2019;43(6):1319-1324. doi: <https://doi.org/10.1038/s41366-018-0266-z>
47. He Y, Liu R-X, Zhu M-T, et al. The browning of white adipose tissue and body weight loss in primary hyperparathyroidism. *EBioMedicine.* 2019;40:56-66. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.11.057>
48. Wannamethee SG, Welsh P, Papacosta O, et al. Elevated parathyroid hormone, but not vitamin D deficiency, is associated with increased risk of heart failure in older men with and without cardiovascular disease. *Circ Heart Fail.* 2014;7(5):732-739. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001272>
49. Querfeld U, Hoffmann MM, Klaus G, et al. Antagonistic effects of vitamin D and parathyroid hormone on lipoprotein lipase in cultured adipocytes. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10(10):2158-2164.
50. Hagstrom E, Lundgren E, Lithell H, et al. Normalized dyslipidaemia after parathyroidectomy in mild primary hyperparathyroidism: population-based study over five years. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;56(2):253-260. doi: <https://doi.org/10.1046/j.0300-0664.2001.01468.x>
51. Hagstrom E, Lundgren E, Rastad J, Hellman P. Metabolic abnormalities in patients with normocalcemic hyperparathyroidism detected at a population-based screening. *Eur J Endocrinol.* 2006;155(1):33-39. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.1.02173>
52. Beysel S, Caliskan M, Kizilgul M, et al. Parathyroidectomy improves cardiovascular risk factors in normocalcemic and hypercalcemic primary hyperparathyroidism. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19(1):106. doi: <https://doi.org/10.1186/s12872-019-1093-4>
53. Godang K, Lundstam K, Mollerup C, et al. The effect of surgery on fat mass, lipid and glucose metabolism in mild primary hyperparathyroidism. *Endocr Connect.* 2018;7(8):941-948. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-18-0259>
54. Ponvilawan B, Charoenngam N, Ungprasert P. Primary hyperparathyroidism is associated with a higher level of serum uric acid: A systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis.* 2020;23(2):174-180. doi: <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13740>
55. Paik JM, Farwell WR, Taylor EN. Demographic, dietary, and serum factors and parathyroid hormone in the National Health and Nutrition Examination Survey. *Osteoporos Int.* 2012;23(6):1727-1736. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1776-x>

56. Sugimoto R, Watanabe H, Ikegami K, et al. Down-regulation of ABCG2, a urate exporter, by parathyroid hormone enhances urate accumulation in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2017;91(3):658-670. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.09.041>
57. Girardi AC, Titan SM, Malnic G, Reboucas NA. Chronic effect of parathyroid hormone on NHE3 expression in rat renal proximal tubules. *Kidney Int.* 2000;58(4):1623-1631. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2000.00323.x>
58. Carroll R, Matfin G. Endocrine and metabolic emergencies: hypercalcaemia. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2010;1(5):225-234. doi: <https://doi.org/10.1177/2042018810390260>
59. Christensson T. Serum urate in subjects with hypercalcaemic hyperparathyroidism. *Clin Chim Acta.* 1977;80(3):529-533. doi: [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(77\)90147-4](https://doi.org/10.1016/0009-8981(77)90147-4)
60. Yoneda M, Takatsuki K, Tomita A. [Parathyroid function and uric acid metabolism]. *Nihon Naibunpi Gakkai Zasshi.* 1983;59(11):1738-1751. doi: https://doi.org/10.1507/endocrine1927.59.11_1738

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Бибик Екатерина Евгеньевна [Ekaterina E. Bibik, MD]**; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5952-5846>; eLibrary SPIN: 8522-9466; e-mail: bibikaterina@mail.ru

Еремкина Анна Константиновна, к.м.н. [Anna K. Eremkina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6667-062X>; eLibrary SPIN: 8848-2660; e-mail: a.lipatenkova@gmail.com

Крупина Юлия Александровна [Julia A. Krupinova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7963-5022>; eLibrary SPIN: 6279-8247; e-mail: j.krupinova@gmail.com

Клементьева Наталия Владимировна, к.б.н. [Natalia V. Klementieva, PhD in Biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2742-372X>; eLibrary SPIN: 5318-3774; e-mail: nvklementieva@gmail.com

Добрева Екатерина Александровна, к.м.н. [Ekaterina A. Dobрева, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8916-7346>; eLibrary SPIN: 3405-2467; e-mail: dobrevae@mail.ru

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; eLibrary SPIN: 5624-3875; e-mail: parathyroid.enc@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Бибик Е.Е., Еремкина А.К., Крупина Ю.А., Добрева Е.А., Мокрышева Н.Г. Нарушения углеводного обмена и другие метаболические изменения при первичном гиперпаратиреозе // *Сахарный диабет.* — 2020. — Т. 23. — №5. — С. 459–466. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12436>

TO CITE THIS ARTICLE:

Bibik EE, Eremkina AK, Krupinova JA, Dobрева EA, Mokrysheva NG. Impaired glucose metabolism and other metabolic disorders in patients with primary hyperparathyroidism. *Diabetes Mellitus.* 2020;23(5):459-466. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12436>

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА И ВОЗМОЖНОСТИ ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ ТЕРАПИИ



© Т.Ю. Демидова, С.Г. Зенина*

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

Цель данного обзора заключается в проведении анализа современных данных литературы о молекулярно-генетических особенностях развития сахарного диабета 1 (СД1) и 2 типов (СД2), гестационного СД и специфических типов диабета (диабета взрослого типа у молодых (maturity onset of diabetes of the young), неонатальный СД) и оценке возможности персонализированной терапии.

Этиология СД неоднородна, и значительную роль играет генетическая предрасположенность к его развитию. Генетические исследования, которые активно проводятся в последние несколько десятилетий, позволили выделить ряд генов, непосредственно влияющих на развитие СД. Генетические предпосылки к возникновению СД1 имеют большое прогностическое значение, персонализированное лечение для таких пациентов — всегда инсулинотерапия. Для моногенных специфических типов диабета генетическое тестирование является диагностическим фактором и позволяет назначить адекватную терапию. Молекулярно-генетические особенности развития СД2 и гестационного СД очень сложны и неоднозначны, однако на сегодняшний день уже накоплено много данных, которые в будущем станут основой для создания рекомендаций по профилактике, диагностике заболевания и персонализированному лечению пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: персонализированная медицина; сахарный диабет; MODY-диабет; диабет новорожденных; генетика сахарного диабета; фармакогеномика

MOLECULAR GENETIC FEATURES OF THE DIABETES MELLITUS DEVELOPMENT AND THE POSSIBILITY OF PRECISION THERAPY

© Tatiana Yu. Demidova, Svetlana G. Zenina*

The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

The purpose of this review is to analyze existing data on the molecular genetic features of the development of type 1 and type 2 diabetes mellitus, gestational diabetes and specific types of diabetes (maturity onset of diabetes of the young, neonatal diabetes) and to assess the possibility of precision therapy.

The etiology of diabetes is heterogeneous, and a genetic predisposition plays a significant role in its development. Genetic studies, conducted in the past few decades, allow us to identify a number of genes that directly affect the development of diabetes. The genetic prerequisites indicate high levels of predictability for the occurrence of type 1 diabetes. The only personalized treatment that is known to date for such patients is insulin therapy. For monogenic specific types of diabetes, genetic testing is a diagnostic factor which allows to prescribe adequate therapy. The molecular genetic characteristics of the development of type 2 diabetes and gestational diabetes are very complex and ambiguous, however, the existing rich data will become the basis for future recommendations for the prevention, diagnosis and personalized treatment.

KEYWORDS: precision medicine; diabetes mellitus; MODY diabetes; neonatal diabetes; genetics; pharmacogenomics

Сахарный диабет (СД) представляет собой спектр метаболических нарушений, характеризующихся хронической гипергликемией. Недостаточный контроль гликемии при диабете может привести к микрососудистым и макрососудистым осложнениям, включая ретинопатию, нефропатию, сердечно-сосудистые заболевания. СД и его осложнения считаются одной из серьезнейших медико-социальных и экономических проблем современного здравоохранения.

Классификация СД включает четыре категории:

1. СД 1 типа (СД1);
2. СД 2 типа (СД2);
3. гестационный СД (ГСД);
4. другие специфические типы диабета.

Этиология и клиническое течение разных типов СД имеют существенные различия, и большую роль в этом играют молекулярно-генетические особенности пациентов и эпигенетическое влияние. В последнее время проводится много клинических исследований, в которых изучаются генетическая предрасположенность к развитию СД, возможности профилактики или индивидуальной терапии. Обзор этих исследований позволит показать современное понимание молекулярно-генетических особенностей возникновения диабета и оценить возможности персонализации лечения.



САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 1 ТИПА

СД1 — это аутоиммунное заболевание с прогрессирующим разрушением β -клеток и развитием абсолютной инсулиновой недостаточности [1]. У генетически предрасположенных лиц заболевание развивается при наличии возможных провоцирующих факторов внешней среды. К таким факторам относят вирусы (эпидемического паротита, краснухи), токсические химические вещества и цитотоксические вещества, стрессовые воздействия. Исходно аутоагрессивная иммунная система разрушает панкреатические β -клетки, пытаясь справиться с патологическим агентом.

На данный момент известно около 40 генов, вовлеченных в сложную этиологию СД1 [2]. В основном это гены главного комплекса гистосовместимости, расположенные на коротком плече хромосомы 6. Предполагается, что на долю HLA-локуса приходится около 50% всех генов, участвующих в развитии СД1.

Наиболее важные среди них — гены, кодирующие молекулы HLA класса II — DQ и DR, необходимые для экспрессии антигенов на поверхности макрофагов и В-лимфоцитов. Аллели DR3 и DR4 сопряжены с высоким риском СД1 (присутствуют у 95% больных). Аллели DQ ассоциированы не только с риском СД, но и с защитой от СД1.

В ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» проводились молекулярно-генетические исследования, в результате которых выделены предрасполагающие и протекторные гаплотипы в отношении развития СД1 и рассчитаны относительные риски в зависимости от носительства того или иного гаплотипа в российской популяции [3]. Обнаружены 5 предрасполагающих гаплотипов:

DRB1*4-DQA1*301-DQB1*302 (относительный риск (ОР)=4,7);
DRB1*17-DQA1*501-DQB1*201 (ОР=2,7);
DRB1*4-DQA1*301-DQB1*304 (ОР=4,0);
DRB1*1-DQA1*101-DQB1*501 (ОР=1,9);
DRB1*16-DQA1*102-DQB1*502/4 (ОР=2,4);
и 3 протекторных:
DRB1*15-DQA1*102-DQB1*602/8 (ОР=0,08);
DRB1*11-DQA1*501-DQB1*301 (ОР=0,14);
DRB1*13-DQA1*103-DQB1*602/8 (ОР=0,16).

Эти результаты соответствуют европейским данным, где наиболее высокий риск определяют два гаплотипа: DRB1*4-DQA1*301-DQB1*302, DRB1*17-DQA1*501-DQB1*201 [4]. Стоит учитывать, что имеются этнические различия в ассоциации предрасполагающих гаплотипов с развитием СД1, которые необходимо учитывать при оценке индивидуального риска [4].

Вклад всех остальных генов в формирование СД1 составляет оставшиеся 50%. Каждый из них определяет лишь небольшую долю предрасположенности к болезни. Среди них большее значение имеет ген *IDDM2*, расположенный на хромосоме 11, который может влиять на степень экспрессии инсулина в тимусе, регулируя иммунологическую толерантность к этому гормону. Выделен ряд генов, контролирующих продукцию цитокинов (интерлейкина-1 (ИЛ-1), фактора некроза опухоли (ФНО)) и включающих механизмы деструкции, защиты и восстановления β -клеток, находящихся в локусах *IDDM8*, *IDDM9*, *IDDM10*. Ген *PTPN22* кодирует лимфоидно-специфическую фосфатазу и подавляет активационный сигнал Т-клеточного рецептора [5].

Исследование генетических маркеров имеет только прогностическое, но не диагностическое значение. Для диагностики необходимо проведение иммунологического обследования. При появлении положительных аутоантител на доклинической фазе риск развития СД1 повышается до 40–70%. В настоящее время при скрининге определяют следующие виды аутоантител: островковоклеточные цитоплазматические аутоантитела — ICA, аутоантитела к инсулину — IAA, к глутаматдекарбоксилазе-65 — GAD-65, к тирозинфосфатазам — IA-2 и IA2-бета, к транспортеру цинка 8 — ZnT8. Можно сказать, что постановка правильного диагноза СД1, включая иммунологическую диагностику, а затем назначение инсулинотерапии представляют собой образец применения персонализированной медицины.

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ТИПЫ САХАРНОГО ДИАБЕТА

В категорию специфических типов диабета включены формы с определенной известной генетической и негенетической этиологией, в том числе от 1 до 4% всех случаев диабета, которые вызваны дефектом одного гена. Эти разновидности моногенного диабета часто имеют сходные клинические проявления с СД1 или СД2.

К моногенным формам диабета относят:

1. генетические дефекты β -клеточной функции (диабет взрослого типа у молодых — maturity onset of diabetes of the young (MODY), неонатальный СД, митохондриальный СД и др.);
2. генетические дефекты в действии инсулина (лепечуанизм, синдром Рабсона–Менденхолла, липоатрофический диабет и др.);
3. другие генетические синдромы, сочетающиеся с СД (синдром Вольфрама, атаксия Фридрейха, синдром Дауна и др.) [6].

При некоторых формах моногенного диабета уже есть возможность для реализации подходов персонализированной медицины.

MODY — это группа заболеваний, в основе которых лежат мутации различных генов и дисфункция β -клеток. В настоящее время существует 14 различных типов MODY, классифицированных по дисфункциональному гену, оказывающему влияние на фенотип. MODY, по своему классическому определению, дебютирует у худых людей в возрасте до 25 лет и наследуется по аутосомно-доминантному типу [7].

Считается, что MODY составляет не менее 1% случаев СД [8]. Однако, поскольку пациенты имеют характеристики как СД 1 (раннее начало, нормальная масса тела), так и СД2 (семейный анамнез диабета, сохраняющаяся функция β -клеток поджелудочной железы), он часто неправильно диагностируется, несмотря на то что для его распространенных типов имеются конкретные фармакогенетические рекомендации. Именно MODY изначально посвящено особенно много генетических исследований, в результате которых выявлено несколько генов, отвечающих за развитие данной формы диабета [9].

Наиболее распространенная форма — MODY3 (в Великобритании — 52% всех случаев MODY) [8]. Он вызван мутацией в гене *HNF1A*, кодирующем фактор транскрипции печеночного ядерного фактора 1- α (HNF1- α),

который способствует транскрипции множества генов, связанных с метаболизмом глюкозы и секрецией инсулина. HNF1- α имеет 55% сходства аминокислот с печеночным ядерным фактором 4- α (HNF4- α), который мутирует в MODY1.

Диагностика MODY1 и MODY3 важна для назначения правильной терапии, поскольку обнаружено, что пациенты, страдающие этими типами диабета, особенно чувствительны к препаратам сульфонилмочевины [10]. Такая гиперчувствительность обусловлена гетерозиготными мутациями генов, кодирующих ядерные факторы гепатоцитов HNF1- α и HNF4- α в печени [11].

Высокая чувствительность к сульфонилмочевине делает ее препаратом первой линии для лечения MODY1 и MODY3 [7]. Установление правильного диагноза MODY1 с последующим переходом с инсулина на препараты сульфонилмочевины улучшает гликемический контроль [11].

Другая распространенная причина MODY — мутация в гене *GCK*, кодирующем фермент глюкокиназу. Этот процесс приводит к MODY2 [12], который в Великобритании составляет 32% всех случаев MODY [8]. Мутации *GCK* вызывают снижение функции фермента глюкокиназы, что имеет решающее значение для поддержания уровня глюкозы в крови.

В результате у пациентов с MODY2 наблюдается легкая гипергликемия, в то время как микрососудистые и макрососудистые осложнения, связанные с СД, обычно не прогрессируют. Больные могут не нуждаться в фармацевтической терапии [12, 13].

К моногенным типам диабета также относится неонатальный СД (НСД). НСД диагностируется в течение первых 6 мес жизни, его этиология может зависеть от целого ряда генов, включая *KCNJ11*, *ABCC8*, *GCK*, *INS*, *ZFP57*, *EIF2AK3*, *PTF1A*.

Чаще всего он вызывается наличием мутаций в *KCNJ11* или *ABCC8* — двух генах, кодирующих субъединицы и формирующих АТФ-чувствительный калиевый канал в β -клетках поджелудочной железы. Эти мутации предотвращают деполяризацию мембраны в ответ на пониженное соотношение АТФ:АДФ, что приводит к снижению секреции инсулина [14].

Большинство пациентов с такими мутациями могут успешно лечиться препаратами сульфонилмочевины вместо инсулина, который считается терапией по умолчанию при НСД и является более дорогим и инвазивным, вызывая при этом больший риск гипогликемии [15].

Создание и развитие методов секвенирования генов последнего поколения предоставили возможность для точной диагностики генетических нарушений [16]. До появления полногеномного секвенирования большинство исследований моногенного диабета были сосредоточены на распространенности и характеристиках MODY1, MODY2 и MODY3 [8, 12, 15]. Но, помимо MODY и НСД, существует также много других синдромальных и несиндромальных форм диабета с моногенной этиологией.

Выявление людей, которые могут получить пользу от генетического тестирования на моногенный диабет, — сложная задача из-за клинического совпадения с другими типами диабета, недостаточных знаний фенотипического спектра моногенного диабета и отсутствия общепринятого алгоритма скрининга и диагностики.

Американская диабетическая ассоциация рекомендует рассматривать генетическое тестирование на моногенный диабет у детей в четырех ситуациях:

1. диабет, диагностированный в первые 6 мес жизни;
2. сильная семейная история диабета без факторов риска развития СД2 (ожирения, принадлежности к определенным этническим группам);
3. умеренная гипергликемия натощак (100–150 мг/дл), особенно без ожирения;
4. диабет без аутоантител, ожирения и инсулинорезистентности [17].

Эти критерии не всегда просты для применения на практике и, вероятно, слишком узки, поскольку, например, моногенный диабет может сосуществовать с ожирением, особенно в тех регионах, где распространенность ожирения высока.

Некоторые центры с большим опытом в диагностике и лечении моногенного диабета предоставляют критерии для рассмотрения диагноза моногенного диабета на своих веб-сайтах, например Школа медицины Университета Эксетера (www.diabetesgenes.org) и Диабетический центр Ковлера Университета Чикаго (www.monogenicdiabetes.uchicago.edu/).

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА

Большинство пациентов с диабетом имеют СД2, который представляет собой нарушение углеводного обмена, вызванное комбинацией резистентности к инсулину и нарушения секреции инсулина. Распространенность СД2 быстро растет из-за ускоренного экономического роста и изменения образа жизни людей как в развитых, так и в развивающихся странах. К факторам риска развития СД2 относят возраст более 45 лет, избыточную массу тела или ожирение, семейный анамнез, привычно низкую физическую активность, предиабет, артериальную гипертензию (АГ).

Семейный анамнез диабета подтверждает увеличение частоты его возникновения в 1,5–3,0 раза как в поперечных, так и в продольных исследованиях [18]. Определение генетической предрасположенности к СД2 — трудная задача, так как существует множество генов, которые потенциально могут быть ответственными за его развитие. Пребывание в тех или иных условиях окружающей среды также может способствовать формированию или предотвращать СД2. На данный момент выявлены более 100 генов, которые могут быть ответственны за развитие СД2. Их можно разделить на несколько групп:

1. гены, связанные с дисфункцией β -клеток, — *TCF7L2*, *KCNJ11*, *SLC30A8*, *WFS1*, *HNF1B*, *IGF2BP2*, *CDKN2A-CDKN2B*, *CDKAL1*, *HHEX/IDE*, *KCNQ1*, *THADA*, *TSPAN8/LGR5*, *CDB1R1*, *CDR1*, *CDC1*, *CDF1*, *GCK*, *Prox1*, *ADCY5*, *CPP*, *CENTD2*, *ST6GAL1*, *HNF4A*, *KCNK16*, *FITM2-R3HDM1-HNF4A*, *GLIS3*, *GRB14*, *BCAR1*, *RASGRP* и *TMEM163* [18–23];
2. гены, которые оказывают влияние на действие инсулина, — *PPAR γ* , *ADAMTS9*, *IRS1*, *GCKR*, *PTPRD*, *DUSP9*, *HMG2A*, *KLF14*, *GRB14*, *ANKRD55* и *GRK5* [18, 23];
3. гены, у которых есть ассоциация с СД2, но их точные молекулярные механизмы еще не установлены, — *ACHE*, *PLS1*, *PCNXL2*, *PAPL*, *CR2*, *LPIN2* [24].

Данная классификация весьма условна, так как

у одного и того же пациента могут отмечаться изменения в разных группах генов. Следует также учитывать, что каждый из генов может вносить достаточно ограниченный вклад в развитие СД.

Наибольшее количество исследований связано с ассоциацией СД2 с геном *TCF7L2*, открытым в 2006 г. [25]. *TCF7L2* (Transcription factor 7-like 2 — транскрипционный фактор 7, подобный второму) влияет на пролиферацию, активность и дифференцировку β -клеток. Этот ген кодирует синтез ядерного рецептора β -катенина. Белок *TCF7L2* — активатор Wnt-сигнального пути. Белки Wnt-сигнального пути играют важную роль в эмбриогенезе, делении и дифференцировке клеток.

Взаимодействие *TCF7L2* ядерного рецептора с белками Wnt-сигнального пути регулирует секрецию проглюкагона, что определяет глюкозозависимую секрецию инсулина и регулирует созревание β -клеток поджелудочной железы из полипотентных стволовых клеток. Взаимодействие *TCF7L2* ядерного рецептора с белками Wnt-сигнального пути также имеет большое значение в адипогенезе и дифференцировке клеток жировой ткани. Нарушения в передаче Wnt-сигнала способствуют развитию диабета, что реализуется через пролиферацию β -клеток, экспрессию глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) [26, 27].

В настоящее время известно о существовании нескольких полиморфизмов гена *TCF7L2*. Наиболее сильной ассоциацией с СД2 обладают однонуклеотидные полиморфизмы (Single nucleotide polymorphism, SNP) rs12255372 и rs7903146. Стоит отметить, что эти же два SNP ответственны за развитие инкретинового эффекта, опосредуемого β -клетками, и за подавление процесса глюконеогенеза в печени [28].

Показано, что аллель rs7903146*Т ассоциирован с риском развития СД2, нарушенной секрецией инсулина, действием инкретинов и усиленной продукцией глюкозы печенью. У гомозиготных носителей аллеля rs7903146*Т транскрипционная активность гена *TCF7L2* в панкреатических островках была в 5 раз выше, чем у обладателей других генотипов. Полагают, что транскрипционный фактор, кодируемый геном *TCF7L2*, влияет на экспрессию гена проглюкагона и на синтез ГПП-1 в интестинальных эндокринных L-клетках [29].

ВОЗМОЖНОСТИ ГЕНЕТИЧЕСКИ ОБОСНОВАННОЙ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Исследования последних лет, основанные на применении секвенирования генома человека, позволили сделать большой шаг вперед в понимании патобиологии заболевания. Но для сложных заболеваний, таких как СД2, генетика не является абсолютным доминирующим фактором, нужно учитывать взаимосвязь генетических факторов и образа жизни (особенности питания, физические упражнения, лекарства и стресс), то, как они совместно влияют на транскрипцию и трансляцию генов, а также на фенотипическую экспрессию [30].

Разработки в области геномных технологий открывают новые пути профилактики и лечения СД2, которые соответствуют концепции персонализированной ме-

дицины. Существует по крайней мере четыре способа функционирования концепции:

1. помочь предсказать восприимчивость человека к неблагоприятным воздействиям образа жизни;
2. облегчить стратификацию СД2 на подклассы, некоторые формы из которых можно предотвращать или оптимально лечить с помощью конкретных перемен в образе жизни;
3. помочь открытию прогностических биомаркеров, которые помогают определять сроки и интенсивность прогрессирования СД;
4. прогнозировать ответ на лечение.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ГЕНОВ И ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

Взаимодействие гена и окружающей среды — это взаимодействие генетических и негенетических факторов, влияющих на фенотипический исход. Изменение образа жизни с помощью диеты и физических упражнений — первая профилактическая мера возникновения диабета [31]. Для некоторых этого достаточно, чтобы остановить манифестацию диабета, в то время как у других он развивается, несмотря на смену образа жизни. Исследования взаимодействия генов с окружающей средой могут использоваться для определения наиболее эффективного типа изменения образа жизни на основе расчета генетического риска.

Одним из ведущих исследований, в которых изучалось взаимодействие генов с окружающей средой, считается Diabetes Prevention Program (DPP). В этом большом многоцентровом исследовании оценивалась эффективность изменения образа жизни или терапии метформином для предотвращения прогрессирования СД2 у лиц с факторами риска. Показано, что соблюдение рекомендаций по здоровому образу жизни изменило ассоциацию с СД2 SNP rs12255372 и rs7903146 в локусе *TCF7L2*, как и терапия метформином. В группе плацебо никаких изменений не происходило [32]. Это свидетельствует о том, что генетическая предрасположенность к СД2 может эффективно снижаться при любом виде терапии, в том числе при изменении образа жизни.

В финском исследовании по профилактике диабета Diabetes Prevention Study также изучалось взаимодействие между генетикой и окружающей средой у пациентов с предиабетом в процессе перехода в СД2. Оно показало, что у лиц с более низкой физической активностью, гомозиготных по общим SNP в *SLC2A2* (rs5393, rs5394 или rs5404) или *ABCC8* (rs3758947), был в 2,6–3,7 раза больше риск прогрессирования нарушенной толерантности к глюкозе в СД2.

В этом исследовании также обнаружили сложное взаимодействие с *ADRA2B* полиморфизма 12Glu9. Выявили, что у носителей полиморфизма 12Glu9 снижается риск развития СД2 в ответ на увеличение физической активности. У носителей гомозигот 9Glu9 риск СД2 уменьшался в большей степени из-за изменений в питании [33, 34].

Приведенные результаты иллюстрируют сложность взаимодействия генов с окружающей средой. Научная работа в этом направлении продолжается.

ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОГЕНОМИКИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

Фармакогеномное тестирование для персонализации лечения СД — область интенсивных исследований в последние несколько лет [35]. Поскольку существуют серьезные индивидуальные различия в эффективности и побочных эффектах разных схем терапии, более точные способы прогнозирования индивидуального ответа на лечение могут иметь огромное значение для качества медицинской помощи. Генетическая информация может использоваться для определения подгрупп, которые имеют похожие ответы на различные доступные профилактические и терапевтические методы лечения. Такие разработки будут воплощением персонализированной медицины, которая стремится предоставить правильное лечение каждому пациенту в нужное время.

Неплохо изучен механизм действия метформина, который является препаратом первого ряда для лечения СД2 из-за его профиля безопасности и действия в качестве сенситизатора инсулина. Тем не менее он имеет высокую вариабельность эффективности у разных пациентов, и его часто необходимо дополнять другими сахароснижающими препаратами. В отличие от хорошо исследованного транспорта метформина между типами клеток, механизм действия препарата не был четко определен, а его молекулы-мишени не проанализированы на предмет важных фармакогенетических вариантов.

Метформин активно транспортируется между тканями, но не метаболизируется до выведения. Он абсорбируется в эпителии кишечника через переносчик моноаминов плазматической мембраны (PMAT, кодируемый *SLC29A4*) и транспортер органических катионов-3 (ОСТ3, кодируемый *SLC22A3*). Транспортер органических катионов-1 (ОСТ1) переносит метформин через базолатеральную мембрану эпителия в кровотоки и также ответствен за его поглощение в гепатоцитах. Метформин транспортируется из кровотока в почечный эпителий через транспортер органических катионов-2 (ОСТ2, кодируемый *SLC22A2*). Оттуда метформин выводится с мочой через белки 1 и 2 (MATE1 и MATE2, кодируемые *SLC47A1* и *SLC47A2*) [36].

Эти транспортеры предоставили цели для генетического анализа. Ген, кодирующий ОСТ1 (*SLC22A1*), имеет несколько генетических вариантов, которые связаны со сниженной эффективностью метформина. В некоторых исследованиях показано, что варианты R61C (rs12208357), G401S (rs34130495), G456R (rs34059508) и 420del (rs72552763) снижают эффективность метформина, а также увеличивают почечный клиренс [37]. Однако другое исследование не обнаружило выраженных эффектов для вариантов R61C и 420del [38].

В исследовании DPP найден полиморфизм *SLC22A1* (rs683369), который влиял на эффективность метформина. Основной аллель этого варианта был связан со снижением риска заболеваемости диабетом на 31% у участников, принимавших метформин, по сравнению с таковым у лиц, получавших плацебо. Варианты в *SLC47A1* (rs2289669 и rs8065082) продемонстрировали усиливающий эффект лечения метформином [39]. Эти генетические варианты, связанные с ответом на метформин, могут быть использованы для прогнозирования эффективности лечения им у пациентов с СД2.

Особенности сахароснижающего действия препаратов сульфонилмочевины также хорошо изучены. Они действуют, связывая субъединицу SUR1 (кодируемую *ABCC8*), чтобы закрыть АТФ-чувствительный калиевый внутренний канал, вызывая деполяризацию мембран с последующим притоком кальция и секрецией инсулина. Другая субъединица КАТФ-канала — Kir6.2 кодируется геном *KCNJ11*, который расположен в непосредственной близости от *ABCC8* на хромосоме 11 [40].

Напомним, что высокие дозы сульфонилмочевины используются для лечения НСД, вызванного активацией мутаций в *ABCC8* и *KCNJ11* (низкодозированные препараты сульфонилмочевины — средства первой линии для терапии MODY1 и MODY3). Изучение полиморфизма этих генов обнаружило общий гаплотип E23K в *KCNJ11* и S1369A в *ABCC8*, что также связано с СД2 [41]. Данный гаплотип менее чувствителен к ингибированию сульфонилмочевины. Отдельно полиморфизмы как E23K, так и S1369A имеют спорные ассоциации с эффективностью сульфонилмочевины [42].

Помимо влияния генетических вариантов на гены-мишени, существует влияние вариабельности ферментов, ответственных за метаболизм сульфонилмочевины, на эффективность препарата. CYP2C9 — основной метаболизатор лекарств. Два полиморфизма, CYP2C9*2 (I359L) и CYP2C9*3 (R114C), связаны с увеличенным уровнем сульфонилмочевины в сыворотке. Таким образом, выявлено, что существует повышенный риск гипогликемии у носителей полиморфизма CYP2C9*3 [43].

Тиазолидиндионы — класс сахароснижающих препаратов, который в настоящее время практически не используется из-за повышенного риска побочных эффектов. Тиазолидиндионы являются активаторами PPAR (Peroxisome proliferator-activated receptors — рецепторы, активирующие пролифератор пероксисом), которые улучшают чувствительность к инсулину и снижают уровень глюкозы, уменьшая количество циркулирующих свободных жирных кислот. В коррекции инсулинорезистентности им нет равных. Однако троглитазон был изъят с рынка из-за гепатотоксичности, а пиоглитазон и росиглитазон по-прежнему доступны [44], но их применение связывают с повышенным риском задержки жидкости, сердечной недостаточности и рака мочевого пузыря [45].

Генетические варианты, которые предрасполагают к этим побочным эффектам, уже обнаружены. Аллель T rs296766 *AQP2* (аквапорин 2) и аллель G rs12904216 *SLC12A1* (переносчик натрия/калия/хлорида) связаны с отеком у пациентов, принимающих росиглитазон.

Что касается эффективности тиазолидиндионов, хорошо изученный вариант P12A в PPAR-γ ассоциируется со снижением уровня глюкозы в крови натощак и HbA_{1c} в ответ на прием росиглитазона [46]. Кроме того, у носителей аллеля A rs6467136 в *PAX4* выявлен лучший ответ на росиглитазон. Это важно, так как полиморфизмы *PAX4* связаны с развитием СД2, и мутации в данном гене также ассоциируются с возникновением MODY9.

Каждый из перечисленных классов лекарств имеет различный механизм действия и разные молекулярные взаимодействия, а следовательно, разные генетические варианты, которые влияют на функцию. Что касается генетических вариантов, которые могут изменить ответ на более современные классы противодиабетических препаратов

(инкретиномиметики или ингибиторы натрийглюкозного котранспортера 2 типа), то исследования в этом направлении дали пока достаточно скромные результаты [47].

Разработка персонализированной терапии СД2 должна продолжаться, прежде чем станет возможной ее клиническая реализация, в то время как возможности для персонализированного лечения моногенного диабета уже существуют.

ГЕСТАЦИОННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

ГСД — заболевание, которое характеризуется гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующей критериям манифестного СД. Молекулярно-генетические механизмы патогенеза ГСД и других типов СД схожи. Для состояния беременности характерно наличие инсулинорезистентности. Однако оно может провоцировать развитие ГСД у женщин с генетической предрасположенностью к диабету. Учитывая патогенетическое сходство ГСД с другими типами диабета, можно рассматривать ГСД как мультифакторное заболевание, в развитии которого принимают участие многочисленные генетические и экзогенные факторы. Генетическая предрасположенность в сочетании с повреждающими факторами внешней среды может стать причиной появления заболевания. С развитием ГСД связано несколько десятков генов, многие из которых тождественны генам-кандидатам СД2.

Существуют следующие основные группы генов-кандидатов, ответственных за развитие ГСД [48]:

1. связанные с нарушением секреции инсулина (*KCNJ11*, *ABCC8*, *TCF7L2*, *MTNR1B*);
2. связанные с дефектом синтеза инсулина (*INS*) и ассоциированные с передачей инсулинового сигнала (*INSR*, *IGF2*, *IRS1*);
3. регулирующие углеводный и липидный обмен (*PPARG*, *PPARGC1A*, *ADRB3*, *GLUT1*, *ADIPOQ*, *FOXC2*);
4. ассоциированные с *MODY* (*HNF1A*, *GCK*).

Поиск генетических маркеров является перспективным для выявления беременных с высоким риском ГСД. Это необходимо для проведения эффективных профилактических мероприятий, а в случае ГСД что позволит дать объективную оценку прогрессирования заболевания,

оптимизировать коррекцию нарушений углеводного обмена и исходы как для беременной, так и для ребенка.

Совершенствование подходов к молекулярно-генетическому анализу и внедрение эффективных и достаточно экономичных методов полногеномного секвенирования открывает новые возможности для изучения молекулярных механизмов развития ГСД и выявления индивидуальных особенностей этиологии и патогенеза этого заболевания, что имеет большое значение в разработке эффективных персонализированных способов профилактики и лечения данного осложнения беременности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время распространенность СД во всем мире находится на рекордно высоком уровне. Открытия в области генетики дают возможности для применения персонализированной медицины. По мере расширения базы знаний в идеальной терапии будут использоваться генетическое тестирование и анализ вариантов, чтобы помочь прояснить этиологию СД2 и ГСД, определить подходящую для пациента терапию и провести исследование восприимчивости родственников группы риска и членов популяции.

Есть надежда, что будущее генетическое тестирование сможет помочь узнать, какие пациенты с диабетом и предиабетом могут извлечь выгоду из конкретных изменений в образе жизни и кому может потребоваться фармацевтическое лечение в качестве дополнения к здоровому образу жизни.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Финансирование работы. Работа выполнена за счет личных средств авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Демидова Т.Ю. — редактирование, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Зенина С.Г. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LMB, Peters AL. Type 1 Diabetes Through the Life Span: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2014;37(7):2034-2054. doi: <https://doi.org/10.2337/dc14-1140>
2. Pociot F, Akolkar B, Concannon P, et al. Genetics of Type 1 Diabetes: What's Next? *Diabetes*. 2010;59(7):1561-1571. doi: <https://doi.org/10.2337/db10-0076>
3. Титович Е.В., Кураева Т.Л., Прокофьев С.А., и др. HLA-гаплотипы, аутоантитела к β -клеткам: их роль в прогнозировании СД 1 типа (результаты 11-летнего когортного исследования) // *Сахарный диабет*. — 2010. — Т. 13. — № 4. — С. 12-17 [Titovich EV, Kuraeva TL, Prokofiev SA, et al. HLA haplotypes, autoantibodies to β -cells: their role in predicting type 1 diabetes (results of an 11-year follow-up). *Diabetes Mellitus*. 2010;13(4):12-17 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6051>
4. Кураева Т.Л., Зильберман Л.И., Титович Е.В., Петеркова В.А. Генетика моногенных форм сахарного диабета // *Сахарный диабет*. — 2011. — Т. 14. — № 1. — С. 20-27. [Kuraeva TL, Zilberman LI, Titovich EV, Peterkova VA. Genetics of monogenic forms of diabetes mellitus. *Sakharnyi diabet*. 2011;14(1):20-27. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6246>
5. Petrone A, Spoletini M, Zampetti S, et al. The PTPN22 1858T Gene Variant in Type 1 Diabetes Is Associated With Reduced Residual -Cell Function and Worse Metabolic Control. *Diabetes Care*. 2008;31(6):1214-1218. doi: <https://doi.org/10.2337/dc07-1158>
6. Петеркова В.А., Кураева Т.Л., Прокофьев С.А., и др. Молекулярная генетика и клинические особенности моногенных форм сахарного диабета // *Вестник РАМН*. — 2012. — Т. 67. — № 1. — С. 81-86. [Peterkova VA, Kuraeva TL, Prokofiev SA, et al. Molecular genetics and clinical features of monogenic forms of diabetes. *Vestnik RAMN*. 2012;67(1):81-86. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn.v67i1.115>
7. Hattersley A, Bruining J, Shield J, et al. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2009;10:33-42. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2009.00571.x>
8. Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, Colclough K, Hattersley AT, Ellard S. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? *Diabetologia*. 2010;53(12):2504-2508. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1799-4>
9. Hattersley AT, Patel KA. Precision diabetes: learning from monogenic diabetes. *Diabetologia*. 2017;60(5):769-777. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4226-2>

10. Ješić MD, Sajić S, Ješić MM, Maringa M, Micić D, Necić S. A case of new mutation in maturity-onset diabetes of the young type 3 (MODY 3) responsive to a low dose of sulphonylurea. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;81(1):e1-e3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2008.03.005>
11. Kleinberger JW, Pollin TI. Personalized medicine in diabetes mellitus: current opportunities and future prospects. *Ann N Y Acad Sci.* 2015;1346(1):45-56. doi: <https://doi.org/10.1111/nyas.12757>
12. Ajjan RA, Owen KR. Glucokinase MODY and Implications for Treatment Goals of Common Forms of Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2014;14(12):559. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-014-0559-0>
13. Shehadeh N, Bakri D, Njolstad PR, Gershoni-Baruch R. Clinical characteristics of mutation carriers in a large family with glucokinase diabetes (MODY2). *Diabet Med.* 2005;22(8):994-998. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2005.01555.x>
14. Flanagan SE, Clavin S, Bellanné-Chantelot C, et al. Update of mutations in the genes encoding the pancreatic beta-cell K ATP channel subunits Kir6.2 (KCNJ11) and sulfonylurea receptor 1 (ABCC8) in diabetes mellitus and hyperinsulinism. *Hum Mutat.* 2009;30(2):170-180. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.20838>
15. Dupont J, Pereira C, Medeira A, et al. Permanent neonatal diabetes mellitus due to KCNJ11 mutation in a Portuguese family: transition from insulin to oral sulphonylureas. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012;25(3-4). doi: <https://doi.org/10.1515/jpem-2011-0191>
16. Ellard S, Lango Allen H, De Franco E, et al. Improved genetic testing for monogenic diabetes using targeted next-generation sequencing. *Diabetologia.* 2013;56(9):1958-1963. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-013-2962-5>
17. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38(Supplement_1):S8-S16. doi: <https://doi.org/10.2337/dc15-S005>
18. Lyssenko V, Groop L, Prasad RB. Genetics of Type 2 Diabetes: It Matters From Which Parent We Inherit the Risk. *Rev Diabet Stud.* 2015;12(3-4):233-242. doi: <https://doi.org/10.1900/RDS.2015.12.233>
19. Lyssenko V, Nagorny CLF, Erdos MR, et al. Common variant in MTNR1B associated with increased risk of type 2 diabetes and impaired early insulin secretion. *Nat Genet.* 2009;41(1):82-88. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.288>
20. Boesgaard TW, Grarup N, Jørgensen T, et al. Variants at DGKB/TMEM195, ADRA2A, GLIS3 and C2CD4B loci are associated with reduced glucose-stimulated beta cell function in middle-aged Danish people. *Diabetologia.* 2010;53(8):1647-1655. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1753-5>
21. Nielsen T, Sparsø T, Grarup N, et al. Type 2 diabetes risk allele near CENTD2 is associated with decreased glucose-stimulated insulin release. *Diabetologia.* 2011;54(5):1052-1056. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2054-3>
22. Steinhorsdottir V, Thorleifsson G, Reynisdottir I, et al. A variant in CDKAL1 influences insulin response and risk of type 2 diabetes. *Nature Genetics.* 2007;39(6):770-775. doi: <https://doi.org/10.1038/ng2043>
23. Voight BF, Scott LJ, Steinhorsdottir V, et al. Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis. *Nat Genet.* 2010;42(7):579-589. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.609>
24. Бондарь И.А., Шабельникова О.Ю. Генетические основы сахарного диабета 2 типа // *Сахарный диабет.* — 2013. — Т. 16. — №4. — С. 11-16. [Bondar IA, Shabelnikova OYu. Genetic basis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus.* 2013;16(4):11-16 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM2013411-16>
25. Grant SFA. The TCF7L2 Locus: A Genetic Window Into the Pathogenesis of Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2019;42(9):1624-1629. doi: <https://doi.org/10.2337/dci19-0001>
26. Yi F, Sun J, Lim GE, et al. Cross Talk between the Insulin and Wnt Signaling Pathways: Evidence from Intestinal Endocrine L Cells. *Endocrinology.* 2008;149(5):2341-2351. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2007-1142>
27. Аметов А.С., Камынина Л.Л., Ахмедова З.Г. Клинические аспекты эффективности инкретиновой терапии (wnt-патогенетический путь и полиморфизм гена TCF7L2) // *Российский медицинский журнал.* — 2016 — Т. 22. — №1. — С. 47-51. [Ametov AS, Kamynina LL, Akhmedova ZG. Clinical aspects of the effectiveness of incretin therapy (wnt- pathogenetic pathway and TCF7L2 gene polymorphism). *Russian medical journal.* 2016;22(1):47-51. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18821/0869-2106-2016-22-1-47-51>
28. Ip W, Shao W, Chiang YA, Jin T. The Wnt signaling pathway effector TCF7L2 is upregulated by insulin and represses hepatic gluconeogenesis. *Am J Physiol Metab.* 2012;303(9):E1166-E1176. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00249.2012>
29. Yi F, Brubaker PL, Jin T. TCF-4 Mediates Cell Type-specific Regulation of Proglucagon Gene Expression by β -Catenin and Glycogen Synthase Kinase-3 β . *J Biol Chem.* 2005;280(2):1457-1464. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M411487200>
30. Franks PW, Poveda A. Lifestyle and precision diabetes medicine: will genomics help optimise the prediction, prevention and treatment of type 2 diabetes through lifestyle therapy? *Diabetologia.* 2017;60(5):784-792. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4207-5>
31. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2014. *Diabetes Care.* 2014;37(Supplement_1):S14-S80. doi: <https://doi.org/10.2337/dc14-S014>
32. Florez JC, Jablonski KA, Bayley N, et al. TCF7L2 Polymorphisms and Progression to Diabetes in the Diabetes Prevention Program. *N Engl J Med.* 2006;355(3):241-250. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa062418>
33. Franks PW. Gene \times Environment Interactions in Type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2011;11(6):552-561. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-011-0224-9>
34. Franks PW, Pearson E, Florez JC. Gene-Environment and Gene-Treatment Interactions in Type 2 Diabetes: Progress, pitfalls, and prospects. *Diabetes Care.* 2013;36(5):1413-1421. doi: <https://doi.org/10.2337/dc12-2211>
35. Florez JC. Pharmacogenetics in type 2 diabetes: precision medicine or discovery tool? *Diabetologia.* 2017;60(5):800-807. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4227-1>
36. Zhou K, Yee SW, Seiser EL, et al. Variation in the glucose transporter gene SLC2A2 is associated with glycemic response to metformin. *Nat Genet.* 2016;48(9):1055-1059. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.3632>
37. Engelbrechtsen L, Andersson E, Roepstorff S, et al. Pharmacogenetics and individual responses to treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes. *Pharmacogenomics.* 2015;25(10):475-484. doi: <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000160>
38. Franks PW, Pearson E, Florez JC. Gene-environment and gene-treatment interactions in type 2 diabetes: Progress, pitfalls, and prospects. *Diabetes Care.* 2013. doi: <https://doi.org/10.2337/dc12-2211>
39. Zeevi D, Korem T, Zmora N, et al. Personalized Nutrition by Prediction of Glycemic Responses. *Cell.* 2015;163(5):1079-1094. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.11.001>
40. Wang T, Heianza Y, Sun D, et al. Improving adherence to healthy dietary patterns, genetic risk, and long term weight gain: gene-diet interaction analysis in two prospective cohort studies. *BMJ.* January 2018;j5644. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.j5644>
41. Qi Q, Chu AY, Kang JH, et al. Sugar-Sweetened Beverages and Genetic Risk of Obesity. *N Engl J Med.* 2012;367(15):1387-1396. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1203039>
42. Ingelsson E, McCarthy MI. Human Genetics of Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus. *Circ Genomic Precis Med.* 2018;11(6). doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.118.002090>
43. Ashley EA. Towards precision medicine. *Nat Rev Genet.* 2016;17(9):507-522. doi: <https://doi.org/10.1038/nrg.2016.86>
44. Sagen JV, Raeder H, Hathout E, et al. Permanent Neonatal Diabetes due to Mutations in KCNJ11 Encoding Kir6.2: Patient Characteristics and Initial Response to Sulfonylurea Therapy. *Diabetes.* 2004;53(10):2713-2718. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.10.2713>
45. Mannino GC, Andreozzi F, Sesti G. Pharmacogenetics of type 2 diabetes mellitus, the route toward tailored medicine. *Diabetes Metab Res Rev.* 2019;35(3):e3109. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3109>
46. McCarthy MI, Abecasis GR, Cardon LR, et al. Genome-wide association studies for complex traits: consensus, uncertainty and challenges. *Nat Rev Genet.* 2008;9(5):356-369. doi: <https://doi.org/10.1038/nrg2344>
47. Gaulton KJ, Ferreira T, Lee Y, et al. Genetic fine mapping and genomic annotation defines causal mechanisms at type 2 diabetes susceptibility loci. *Nat Genet.* 2015. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.3437>
48. Демидова Т.Ю., Ушанова Ф.О. Патофизиологические аспекты развития гестационного сахарного диабета // *Российский медицинский журнал.* — 2019. — №10(II). — С. 86-92. [Demidova TYu, Ushanova FO. Pathophysiological aspects of the development of gestational diabetes. *Russian Medical Journal* 2019;10(II):86-92 (In Russ.)].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Зенина Светлана Геннадьевна**, ассистент [**Svetlana G. Zenina**, MD, assistant] адрес: Россия, 109263, Москва, ул. Шкулева, д. 4, кор. 1. [address: 4/1, Shkuleva str., 109263 Moscow, Russian Federation];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1736-3524>; eLibrary SPIN: 7327-6450; e-mail: zenina.sg@gmail.com

Демидова Татьяна Юльевна, д.м.н., профессор [Tatyana Yu. Demidova, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>; eLibrary SPIN: 9600-9796; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Зенина С.Г., Демидова Т.Ю. Молекулярно-генетические особенности развития сахарного диабета и возможности персонализации терапии // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №5. — С. 467–474. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12486>

TO CITE THIS ARTICLE:

Zenina SG, Demidova TYu. Molecular genetic features of the diabetes mellitus development and the possibility of precision therapy. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(5):467-474. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12486>

ИНГИБИТОРЫ SGLT2 И ПОЧКИ: МЕХАНИЗМЫ И ОСНОВНЫЕ ЭФФЕКТЫ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА



© В.В. Салухов*, Ю.Ш. Халимов, С.Б. Шустов, С.И. Попов

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Сахарный диабет 2 типа (СД2) является причиной развития диабетической нефропатии — осложнения, определяющего высокую степень инвалидизации и смертности таких пациентов. Существовавшие до недавнего времени подходы к нормализации уровня глюкозы не имели существенной возможности воздействия на исходы поражения почек при диабете. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT2) представляют собой новый класс сахароснижающих препаратов, которые улучшают гликемический контроль благодаря инсулинонезависимому механизму действия, связанному с увеличением экскреции глюкозы с мочой. В обзоре представлен анализ результатов исследований, посвященных одному из плеiotропных действий этой группы препаратов — нефропротективному. Приведенные материалы позволяют судить о свойствах ингибиторов SGLT2 снижать риск развития, темпы прогрессирования альбуминурии, сохранять скорость клубочковой фильтрации, уменьшать частоту терминальной почечной недостаточности и нуждаемость в заместительной почечной терапии у больных СД2. В статье приводятся и анализируются существующие в настоящее время гипотезы механизма действия этих сахароснижающих препаратов. Рассматривается риск наиболее распространенных почечных осложнений при применении ингибиторов SGLT2. Указаны практические аспекты применения ингибиторов SGLT2 в современных алгоритмах оказания помощи больным СД2, а также перспективы новых рандомизированных клинических исследований.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; диабетическая нефропатия; почечная недостаточность; альбуминурия; скорость клубочковой фильтрации; нефропротекция; ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа

SGLT2 INHIBITORS AND KIDNEYS: MECHANISMS AND MAIN EFFECTS IN DIABETES MELLITUS PATIENTS

© Vladimir V. Salukhov*, Yurii Sh. Khalimov, Sergey B. Shustov, Sergey I. Popov

S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint-Petersburg, Russia

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is the cause of the development of diabetic nephropathy — a complication that determines the high degree of disability and mortality of such patients. Until recently, approaches to normalizing glucose levels did not have a significant possibility of influencing the outcome of kidney damage in diabetes. Type 2 sodium glucose cotransporter inhibitors (SGLT2) are a new class of glucose-lowering drugs that improve glycemic control due to an insulin-independent mechanism of action associated with increased urinary glucose excretion. The review provides an analysis of the results of studies on the assessment of nephroprotective actions — one of the pleiotropic actions of this drugs group. These materials show the properties of SGLT2 inhibitors to reduce the risk of developing and the progression of albuminuria, to save glomerular filtration rate, to reduce the frequency of end-stage renal disease and the need for renal replacement therapy in patients with T2DM. The article gives and analyzes the currently existing hypotheses of the mechanism of action of these glucose-lowering drugs. The risk of the most common renal complications with the use of SGLT2 inhibitors is considered. The practical aspects of the use of SGLT2 inhibitors in modern algorithms for the care of patients with T2DM are indicated, as well as the prospects for new randomized clinical trials.

KEYWORDS: type 2 diabetes mellitus; diabetic nephropathy; end-stage renal disease; albuminuria; glomerular filtration rate; nephroprotection; type 2 sodium glucose cotransporter inhibitors

Диабетическая нефропатия (ДН) — одно из основных осложнений сахарного диабета (СД), обуславливающее снижение выживаемости этой категории больных. Известно, что поражение почек при СД2 развивается у 40–60% больных, а финалом ДН является терминальная почечная недостаточность (ТПН), которая в структуре смертности больных СД2 составляет 1,5–3% [1, 2]. При этом в мире ТПН в более чем 80% случаев вызывается либо СД, либо гипертонической болезнью, либо их комбинацией [3]. Важно отметить, что СД2 в западных странах является самой частой причиной развития по-

чечной недостаточности. В РФ, по данным Федерального регистра сахарного диабета, на 2016 г. средняя частота встречаемости ДН составляет 23% среди больных СД с продолжающейся за последние 4 года тенденцией к увеличению распространенности этого осложнения при СД 1 типа (СД1) в 1,1 раза и СД2 — в 1,3 раза [4].

Наличие СД2 заметно повышает риск развития ишемической болезни сердца, инсульта и заболеваний периферических сосудов. Повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний связано как собственно с самим СД2 (в 2–4 раза), так и с большей распространенностью других



факторов риска (дислипидемия, артериальная гипертензия, избыточная масса тела и др.) у этих больных [1]. Риск смерти от сердечно-сосудистых событий у больных СД в 2 раза выше, чем вероятность развития ТПН, однако прогрессирование ДН увеличивает риск развития патологии сердечно-сосудистой системы у больных СД [4].

Таким образом, с целью уменьшения смертности и инвалидизации больных СД с поражением почек за последние десятилетия сформировалась отдельная стратегия лечения — нефропротективная терапия. Основными задачами нефропротективной терапии пациентов с ДН являются уменьшение альбуминурии, купирование гипертензии (системной и внутриклубочковой), достижение целевых значений гликемии [5].

Первые две задачи из перечисленных в настоящее время достигаются изменением препаратов, блокирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), а также блокаторов кальциевых каналов. Последнюю задачу успешно решали противодиабетические препараты, некоторые из которых рассматривались в качестве нефропротективных. Однако в повседневной практике достаточно часто специалист-эндокринолог или нефролог встречает мультиморбидного пациента, принимающего медикаменты-нефропротекторы всех известных групп, но не достигшего целевых значений артериального давления, гликемии и альбуминурии, с продолжающимся снижением расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ). Появление новых препаратов с возможностью многофакторного воздействия на звенья кардиоренального континуума стало насущной необходимостью. Сегодня ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT2) являются одним из самых инновационных классов сахароснижающих препаратов [6]. Их применение обеспечивает для пациентов ряд значимых клинических преимуществ, к которым, помимо уменьшения уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), можно отнести снижение массы тела и артериального давления. Кроме того, в ходе многочисленных исследований получены убедительные данные об отдаленных эффектах данной группы препаратов во влиянии на сердечно-сосудистую систему и почки. За последние годы проведен ряд рандомизированных клинических исследований (РКИ), результаты которых определили новое понимание патогенетических механизмов СД2 и, наряду с этим, поставили множество вопросов о причинах столь выдающейся эффективности ингибиторов SGLT2 в коррекции почечных исходов [7–9].

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ПОЧЕК И ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНЫХ КОТРАНСПОРТЕРОВ 1 И 2 ТИПА ПРИ НАРУШЕНИЯХ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Механизмам почечной реабсорбции глюкозы в норме и при СД в настоящий момент уделяется большое внимание. Главная роль в них принадлежит SGLT2, кодирующемуся геном *SLC5A*. На сегодняшний день известно 13 типов котранспортеров семейства SGLT, наиболее подробно из которых изучены первые два типа: SGLT1 и SGLT2, имеющие различные функциональные особенности. В проксимальном канальце нефрона в сегменте S1 функционирует механизм вторичного активного транспорта, который в апикальной мембране осуществляется белком-котранспортером

SGLT2. Этот котранспортер обладает низкой аффинностью, но большой емкостью, он одновременно и однонаправленно переносит натрий (Na^+) и глюкозу в соотношении 1:1. Катион натрия, проходящий через апикальную мембрану эпителиальных клеток проксимального канальца, создает электрохимический градиент, который позволяет глюкозе пассивно проникать в клетку. С помощью SGLT2 к концу проксимального извитого канальца реабсорбируется около 90% профильтровавшегося количества глюкозы [10].

Дистальнее по нефрону в S3-сегменте проксимального канальца находится еще один белок-котранспортер — SGLT1, расположенный также на апикальной мембране, но обладающий низкой емкостью и высокой аффинностью. Важной особенностью SGLT1 является способность переносить на одну молекулу глюкозы два катиона натрия. Большее количество энергии за счет большего числа катионов натрия позволяет SGLT1 транспортировать оставшуюся глюкозу более эффективно по более выраженному электрохимическому градиенту, доводя содержание глюкозы во вторичной моче практически до нуля.

Переход глюкозы, поступившей из просвета канальца, в кровь окологанальцевых капилляров является пассивным. Он обеспечивается переносчиком GLUT2, который находится в базальной мембране и движим химическим градиентом глюкозы (так называемая облегченная диффузия). Реабсорбция глюкозы происходит большей частью в начальных отделах проксимального канальца. Если увеличивается профильтровавшееся количество глюкозы, то по мере насыщения переносчиков в начальных отделах проксимального канальца в процесс реабсорбции вовлекаются дистальные сегменты проксимального канальца, и ценная для организма глюкоза практически полностью реабсорбируется [10].

Важную роль в отведении Na^+ из внутриклеточных к внеклеточным пространствам играет натрий-калиевая помпа (натрий-калиевая аденозинтрифосфатаза, Na^+/K^+ -АТФаза), располагающаяся в базальной мембране клетки. Осуществляемый Na^+/K^+ -АТФазой активный перенос Na^+ не только обеспечивает реабсорбцию натрия из канальцев в кровь, но и поддерживает его низкую внутриклеточную концентрацию, что позволяет обеспечивать пассивный транспорт глюкозы из почечного канальца внутрь клетки [11].

Важно отметить, что глюкозурия — это существующий и в некотором смысле физиологичный механизм отведения глюкозы для человека, чей уровень гликемии достигает порогового значения около 10 ммоль/л (так называемый почечный порог). Тем не менее этот порог индивидуален и может находиться в диапазоне приблизительно 5,5–13 ммоль/л, однако наличие СД его повышает до 11–13 ммоль/л и таким образом усугубляет гипергликемию. Причина этого феномена кроется, по-видимому, в увеличении экспрессии SGLT1/2, что подтверждают экспериментальные исследования на мелких лабораторных животных. Вместе с тем у пациентов с СД и ДН в почечной ткани также зарегистрирована повышенная экспрессия SGLT1/2 и мПНК, что определяет более высокую реабсорбционную способность к глюкозе [12]. Повышение экспрессии SGLT1/2, в свою очередь, объясняется тем обстоятельством, что гипергликемия, увеличивая продукцию ангиотензина II, вызывает гиперплазию и гипертрофию проксимальных канальцев с последующей более выраженной реабсорбцией глюкозы и натрия.

Натрийурез — это второй важнейший эффект ингибирования SGLT2, который непосредственно ассоциирован с глюкозурией. Однако можно предположить, что натрийурез может носить преходящий характер, поскольку вызываемая им активация РААС будет способствовать компенсаторному увеличению реабсорбции натрия в дистальных отделах нефрона. Через некоторое время выведение избытка натрия, индуцированное гипергликемией, прекратится, и установится новый — сниженный относительно исходного — баланс натрия в организме [13].

В проксимальном канальце нефрона, помимо натрий-глюкозных котранспортеров, локализуется натрий-водородный обменник 3 типа (NHE3), который также способствует реабсорбции натрия. В экспериментальных исследованиях на мелких лабораторных животных показано, что флоризин, ингибируя SGLT1 и SGLT2, одновременно опосредованно блокировал натрий-водородный обменник, *in vitro* усиливая SGLT1/2-связанный натрийурез [14]. В отсутствие исследований на селективных препаратах, в настоящее время неизвестно, с каким именно котранспортером (SGLT1 или SGLT2) ассоциирован механизм влияния NHE3 на обратный захват натрия, но предполагается большее преобладание связи NHE3 с SGLT2 [15].

Гемодинамическая регуляция в нефроне осуществляется через изменение концентрации натрия, который выступает своеобразным индикатором адекватности почечного кровотока. В случае уменьшения доставки натрия к macula densa (плотное пятно), которое чаще вызывается гипотензией, кровопотерей, снижением объема циркулирующей крови (ОЦК), в канальцевой эпителиальной клетке ухудшается высвобождение аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) через базолатеральную мембрану, вследствие чего снижается выработка аденозина. Деактивация аденозинового рецептора приводит к расширению приносящей артериолы в целях сохранения почечного кровотока и давления в клубочковых капиллярах. Этот адаптивный физиологический феномен получил название канальцево-клубочковая обратная связь (ККОС) и обусловлен необходимостью предотвращать повреждение почки и падение рСКФ в условиях снижения почечной перфузии. Однако на фоне гипергликемии вследствие вышеописанного роста активности SGLT1/2 также происходит снижение натрийуреза, и механизм ККОС вместо защиты почки участвует, таким образом, в формировании внутриклубочковой гипертензии, гиперfiltrации и прогрессирования ДН [16] (рис. 1 А).

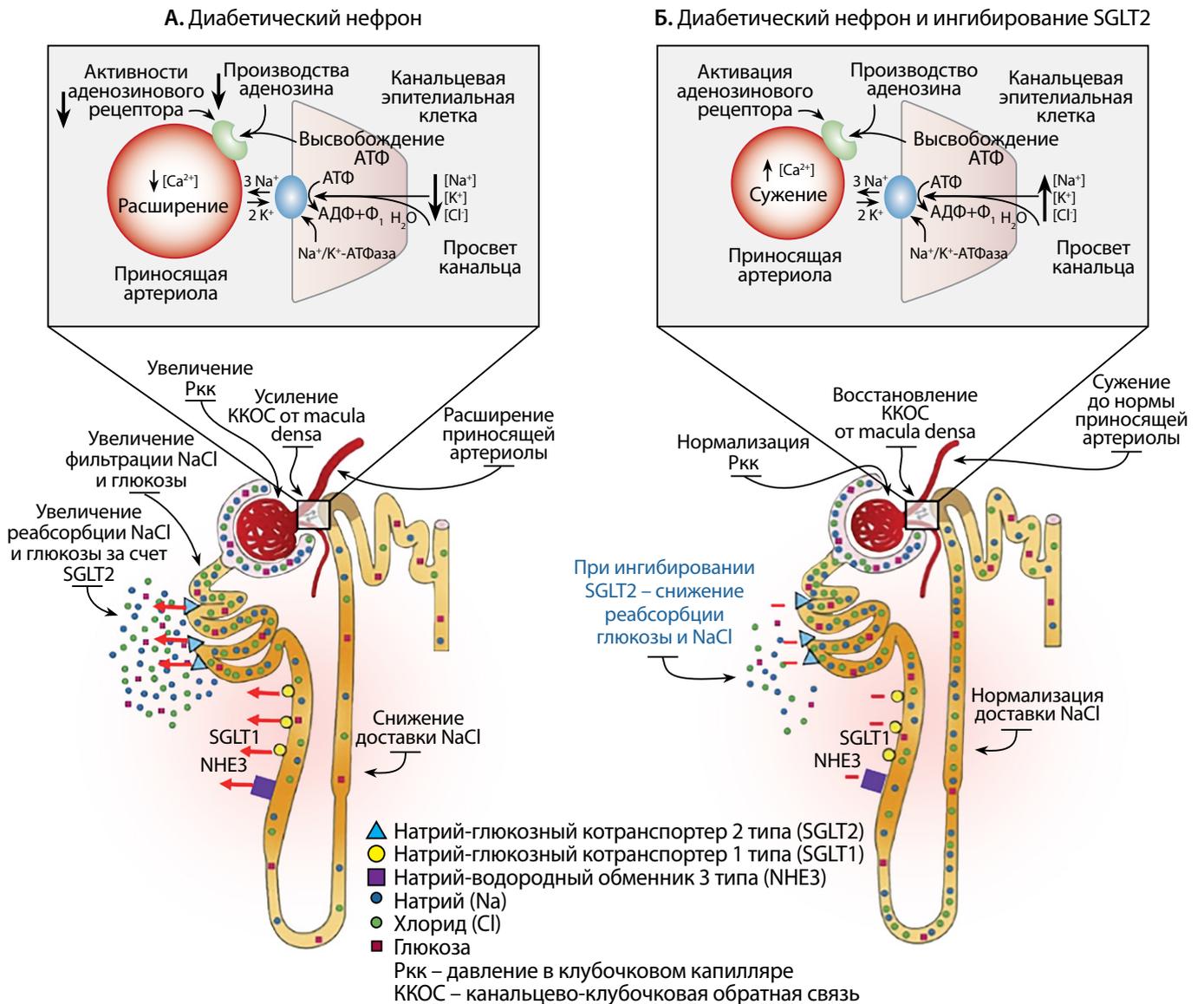


Рис. 1. Гемодинамическая регуляция в нефроне при сахарном диабете и после приема ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 (адаптировано [16]).

ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРОВ SGLT2 НА ПОЧЕЧНЫЕ ИСХОДЫ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ПО ДАННЫМ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КОНТРОЛИРУЕМЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

На настоящий момент завершено 4 крупных РКИ препаратов из класса ингибиторов SGLT2 у больных СД2: EMPA-REG OUTCOME, посвященное эмпаглифлозину, CANVAS Program (CANVAS, CANVAS-R) и CREDENCE, в ходе которых оценивался канаглифлозин, и DECLARE-TIMI 58, изучавшее влияние дапаглифлозина [7–9, 17] (табл. 1).

Все четыре исследования сравнивали ингибиторы SGLT2 с плацебо. Три из них были спланированы для оценки кардиоваскулярной безопасности (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS Program, DECLARE-TIMI 58) — первичной комбинированной точки MACE (нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, кардиоваскулярная смерть), но данные по почечным событиям также документировались и были опубликованы. Исследование CREDENCE планировалось по оценке влияния канаглифлозина на время до наступления первичной конечной почечной точки у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). В перечисленные исследования суммарно вошли 38 723

Таблица 1. Дизайн рандомизированных клинических исследований, посвященных ингибиторам SGLT2 (почечные критерии)

	EMPA-REG OUTCOME	CANVAS Program	DECLARE-TIMI 58	CREDENCE
Препараты исследования	Эмпаглифлозин 10 мг и эмпаглифлозин 25 мг / плацебо	Канаглифлозин / плацебо	Дапаглифлозин / плацебо	Канаглифлозин / плацебо
Популяционная характеристика	СД2 с подтвержденным ССЗ	СД2 с подтвержденным ССЗ или множественными факторами риска	СД2 с подтвержденным ССЗ или множественными факторами риска	СД2 + ХБП
Критерии включения/исключения				
рСКФ (метод оценки)	Не менее 30 мл/мин/1,73 м ² (MDRD)	Не менее 30 мл/мин/1,73 м ² (не менее 60 мл/мин/1,73 м ² для получающих метформин) (MDRD)	Не менее 60 мл/мин (Cockcroft-Gault)	Более 30 мл/мин/1,73 м ² и менее 90 мл/мин/1,73 м ² (СКД-EPI)
Альбуминурия	Любое значение	Любое значение	Любое значение	От 300 до 5000 мг/г
Сопутствующая терапия, влияющая на функцию почек	Отсутствие терапии системными стероидами	Отсутствие иммуносупрессивной терапии	Отсутствие терапии системными стероидами	Наличие сопутствующей терапии иАПФ или БРА. Отсутствие иммуносупрессивной терапии
Дополнительные критерии	-	-	Отсутствие хронического цистита и/или рецидивирующей ИМП в анамнезе	Отсутствие недиабетической нефропатии в анамнезе
Почечные точки				
Комбинированная	Удвоение ККр со снижением рСКФ до 45 мл/мин/1,73 м ² , начало постоянной ЗПТ или смерть от почечных причин; альбуминурия более 300 мг/г	Снижение рСКФ не менее чем на 40%, постоянная ЗПТ или смерть от почечных причин	Снижение рСКФ не менее чем на 40% до менее чем 60 мл/мин/1,73 м ² (СКД-EPI); ТПН или смерть от почечных или кардиоваскулярных причин	Удвоение ККр, ТПН или смерть от почечных или кардиоваскулярных причин
Другие критерии	Прогрессирование нефропатии (развитие альбуминурии впервые в жизни более 30 мг/г или более 300 мг/г)	Развитие альбуминурии более 300 мг/г	-	-

Примечания: СД2 — сахарный диабет 2 типа; ССЗ — заболевание сердечно-сосудистой системы; ХБП — хроническая болезнь почек; ККр — креатинин крови; ТПН — терминальная почечная недостаточность; ЗПТ — заместительная почечная терапия; ИМП — инфекция мочевых путей; иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; БРА — блокаторы рецепторов к ангиотензину II; MDRD — Modification of Diet in Renal Disease, формула Levey A.S.; СКД-EPI — формула Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

пациента, их средний возраст составил 63,0–63,9 года, 35% больных были женского пола. Доля больных с рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² составила от 7,4% в DECLARE-TIMI 58 до 58,9% в исследовании CREDENCE (табл. 2). Во всех исследованиях исходная СКФ у пациентов была выше 30 мл/мин/1,73 м². Большинство участников из трех исследований сердечно-сосудистого профиля отличались низким уровнем альбуминурии — менее 30 мг/г у 59,4–69,1% больных. Высокий уровень альбуминурии (более 300 мг/г) являлся критерием включения только для исследования CREDENCE. В этом же исследовании обязательным критерием включения была терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента или блокаторами рецепторов к ангиотензину II. В других исследованиях указанные препараты принимали около 80% больных [18].

В результате обсуждаемых исследований у больных на фоне приема препаратов были продемонстрированы сердечно-сосудистые преимущества, а в случае применения эмпаглифлозина у больных очень высокого кардиоваскулярного риска произошло 38% снижение относительного риска (ОР) смертности от сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с плацебо, 32% снижение ОР общей смертности по сравнению с плацебо [19].

В рамках темы обзора наиболее интересно влияние ингибиторов SGLT2 на почечные события, продемонстрированные в данных РКИ. Результаты оценивали по комбинированной почечной точке — возникновению нефропатии или ее прогрессированию (с некоторым варьированием суррогатных критериев). Как следует из рис. 2, пациенты, принимавшие эмпаглифлозин,

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов в рандомизированных клинических исследованиях, посвященных ингибиторам SGLT2

Показатель	EMPA-REG OUTCOME	CANVAS Program	DECLARE- TIMI 58	CREDENCE
Количество пациентов, n	7020	10 142	17 160	4 401
Длительность исследования, годы	3,1	3,6	4,2	2,6
Возраст пациентов, годы	63,1	63,3	63,8	62,9
ИМТ, кг/м ²	30,6	31,9	32,1	31,4
HbA _{1c} , %	8,1±0,8	8,2±0,9	8,3±1,2	8,3±1,3
Длительность СД2, годы	—*	13,5	11	15,5
Доля пациентов с подтвержденными ССЗ, %	99	66	41	50,5
Средняя СКФ, %	74	76	85	56
Средняя доля пациентов с альбуминурией > 30 мг/г, %	40,6	30,2	30,2	99,3
Доля пациентов, получающих базальную инсулинотерапию, %	48	50	41	66

Примечание: СД2 — сахарный диабет 2 типа; ИМТ — индекс массы тела; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; * >10 лет — 57%

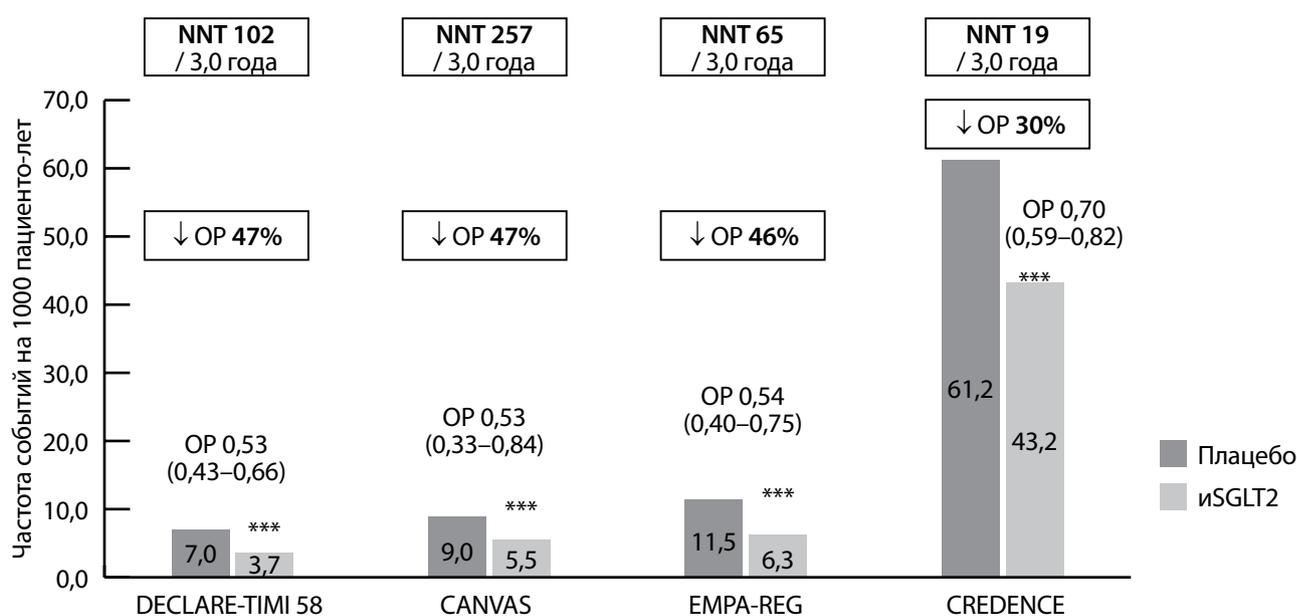


Рис. 2. Влияние терапии ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера на комбинированные почечные точки по результатам рандомизированных клинических исследований (адаптировано [23, 24]).

*** — $p < 0,001$

NNT — число больных, нуждающихся в лечении изучаемым препаратом в течение обозначенного количества лет, чтобы предотвратить один указанный неблагоприятный исход (показатель тем лучше, чем меньше значение и короче срок); ОР — относительный риск

Таблица 3. Основные почечные результаты в исследованиях кардиоваскулярной безопасности ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2

Показатель	EMPA-REG OUTCOME	CANVAS Program	DECLARE- TIMI 58	CREDENCE
ОР достижения комбинированной почечной точки	0,54 (0,4–0,75)	0,53 (0,33–0,84)	0,53 (0,43–0,66)	0,7 (0,59–0,82)
Снижение ОР, %	46	47	47	30
Общая смертность в группе плацебо, на 1000 пациенто-лет	28,6	19,5	16,4	
NNT* комбинированной почечной точки в пересчете за 3,0 года	65	257	102	19
Удвоение креатинина	0,56 (0,39–0,79)	0,5 (0,3–0,84)	-	0,6 (0,48–0,76)
NNT удвоения креатинина в пересчете за 3,0 года	80	278	-	26

Примечания: * NNT — число больных, нуждающихся в лечении изучаемым препаратом в течение обозначенного количества лет, чтобы предотвратить один указанный неблагоприятный исход (показатель тем лучше, чем меньше значение и короче срок); ОР — относительный риск.

или канаглифлозин, или дапаглифлозин, по сравнению с группой плацебо характеризовались значительно более низким риском возникновения нефропатии или ее ухудшения, что позволяет уверенно отнести ингибиторы SGLT2 к препаратам с нефропротективной активностью (табл. 3) [20]. Примечательно, что в исследованиях кардиоваскулярной безопасности у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями эмпаглифлозин имел преимущество во влиянии на вторичную комбинированную почечную точку по сравнению с другими ингибиторами SGLT2: этот препарат характеризовался меньшим числом больных, нуждающихся в лечении изучаемым препаратом в течение 3 лет, что отражает терапевтическую мощь воздействия препарата на данный показатель [21]. Вместе с тем исследование CREDENCE продемонстрировало, что в выборке пациентов с СД2 и выраженной ДН канаглифлозин показал еще более заметное влияние на снижение первичной комбинированной почечной точки, однако так и не достиг значимого эффекта в снижении сердечно-сосудистой смертности [17].

Важно отметить, что исследование CREDENCE было преждевременно остановлено через 2,6 года, поскольку промежуточный анализ показал, что в популяции больных СД2 с высоким риском развития ТПН добавление канаглифлозина к нефропротективной терапии (включая блокаторы РААС в максимально переносимой дозе у всех пациентов) позволяет на 30% снизить риск первичной конечной точки (удвоение креатинина крови, ТПН или летальный исход от почечных/кардиоваскулярных причин). Необходимо акцентировать внимание на нескольких ключевых особенностях полученных результатов в этом исследовании, изучавшем прогностически неблагоприятную когорту пациентов. Во-первых, нефропротективный эффект канаглифлозина сохранялся в подгруппе с ХБП СЗб (рСКФ 30–45 мл/мин; ОР=0,75; ДИ 0,59–0,95), что делает оптимистичной перспективу курации пациентов с выраженной почечной патологией. Во-вторых, влияние препарата на такой маркер прогрессирования ХБП, как удвоение сывороточного креатинина, было еще более существенно по сравнению

с первичной комбинированной почечной точкой и составило 0,60 (ДИ 0,48–0,76). В-третьих, нефропротективный эффект сопровождался устойчивым снижением альбуминурии в группе канаглифлозина на 31% даже через 6 мес после начала терапии, что имеет высокую прогностическую связь с более благоприятными отдаленными почечными исходами. В-четвертых, более медленное снижение рСКФ на канаглифлозине с межгрупповой разницей в 1,52 мл/мин в год по сравнению со стандартным лечением сохранялось в течение всего периода наблюдения, и это убедительно демонстрирует уменьшение выраженности почечного повреждения у пациентов со столь скомпрометированной почечной функцией. Наконец, что весьма важно, нефропротективный эффект был получен у пациентов на оптимальной терапии блокаторами РААС, при этом его выраженность была более существенна по сравнению с результатами исторических исследований, посвященных влиянию РААС на похожую когорту больных [22].

В процессе обсуждаемых исследований 252 пациента достигли конечной почечной точки: у них были выявлены показания к проведению диализа или трансплантации почки, или же больные погибли от почечной патологии. 335 больных достигли ТПН. У 967 пациентов были зарегистрированы существенное снижение функции почек, ТПН или летальный исход от почечной патологии. В 2323 случаях описано существенное снижение функции почек, ТПН или летальный исход от почечной или сердечно-сосудистой патологии. У 943 больных отмечали эпизоды острого повреждения почек [18].

По данным метаанализа В. Neuen и соавт., лечение ингибиторами SGLT2 ассоциировалось с 33% снижением риска диализа, трансплантации или смерти от почечных причин по сравнению с плацебо. Риск ТПН при приеме препаратов исследования снижался на 35%, причем различия между разными ингибиторами SGLT2 отсутствовали. На 42% снижался риск достижения комбинированной почечной точки (существенное снижение функции почек, ТПН или летальный исход от почечной патологии), также без существенных различий между исследованиями. Несмотря на данные об улучшении прогноза

в отношении комбинированной почечной точки у больных с различной альбуминурией, метаанализ показал слишком высокую гетерогенность выборки и отсутствие достоверных данных об уменьшении частоты неблагоприятных исходов у этих больных. Аналогичная ситуация сложилась при сравнении групп пациентов, использовавших и не использовавших блокаторы РААС: несмотря на улучшение прогноза на 10%, значимость этих данных из-за гетерогенности групп подвергнута сомнению и, вероятно, нуждается в дальнейшей оценке [18].

Эффект ингибиторов SGLT2 в отношении сохранения рСКФ у больных СД2 по сравнению с плацебо всегда характеризовался позитивным влиянием, однако в различных исследованиях варьировался по значению. Так, в исследовании CANVAS Program он оценивался в 0,85 мл/мин/1,73 м² в год, тогда как в исследовании CREDENCE в среднем составил 4,59 мл/мин/1,73 м² в год [18]. На примере канаглифлозина это подчеркивает общую тенденцию, характерную для ингибиторов SGLT2: чем более выражены патологические изменения, привнесенные заболеванием, тем более заметное и действенное влияние оказывает препарат за короткий срок его применения.

В одном из ранних исследований дапаглифлозина в течение 104 нед у больных СД2 с умеренным снижением почечной функции была отмечена тенденция к снижению альбуминурии до более низкой категории [25]. В этой работе пациентов разделяли на три категории по соотношению альбумин/креатинин мочи (А/Кр): от 0 до 30 мг/г (А1), от 30 до 300 мг/г (А2) и более 300 мг/г (А3). Среди пациентов, получавших дапаглифлозин (2 группы обследуемых, получавших препарат в дозировке 5 или 10 мг, всего 168 больных), у 38 человек к 104-й неделе наблюдения категория альбуминурии снизилась, хотя у 18 пациентов альбуминурия выросла. В группе больных, получавших плацебо, примерно у равного числа пациентов к 104-й неделе выросла или снизилась альбуминурия (12 и 9 человек соответственно) [26]. Аналогично приведенному выше исследованию, в работе, посвященной изучению больных СД2 с ХБП, было показано, что добавление эмпаглифлозина к обычной терапии ассоциировалось со снижением альбуминурии на протяжении 52 нед наблюдения [27]. В конце периода лечения сравнение групп больных с ХБП 3 стадии показало, что в группе получавших терапию эмпаглифлозином было больше больных, у которых альбуминурия снизилась с категории А3 до А2 или с А2 до А1 по сравнению с группой плацебо (32,6%, n=14 с эмпаглифлозином 25 мг против 8,6%, n=3 с плацебо, или 27,5%, n=14 с эмпаглифлозином 25 мг против 21,4%, n=15 с плацебо соответственно).

Лечение канаглифлозином больных СД2 с ХБП также было ассоциировано с уменьшением тубулоинтерстициального повреждения [28]. В японском исследовании, включавшем 42 больных СД2, на протяжении 52 нед обследуемые получали канаглифлозин в дозе 100 мг в дополнение к обычной терапии. Оценивали показатели альбуминурии и маркеры поражения тубулоинтерстиция (LFABP; N-ацетил-β-D-глюкозаминидаза; β2-микроглобулин). В результате исследователями было продемонстрировано снижение альбуминурии и признаков поражения клеток канальцев.

Таким образом, ингибиторы SGLT2 уменьшают долю пациентов с прогрессирующей альбуминурией и улучшают почечную функцию от макро- до микроальбуминурии, а также замедляют снижение рСКФ у пациентов с СД2. По данным исследований EMPA-REG OUTCOME, CANVAS Program и CREDENCE, а также DECLARE-TIMI 58, назначение иSGLT2 снижает вероятность развития и прогрессирования ДН, что позволяет считать назначение глифлозинов обоснованным на ранних этапах ее формирования, а также в случае выраженного снижения почечной функции [29].

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ИНГИБИРОВАНИЯ SGLT2, ОПРЕДЕЛИВШИЕ ПОЗИТИВНОЕ ВЛИЯНИЕ НА ПОЧЕЧНЫЕ ИСХОДЫ

Важнейшую роль в патогенезе ДН играют повышение рСКФ и увеличение внутриклубочкового давления, инициированные хронической гипергликемией. Повышение рСКФ > 135 мл/мин/1,73 м² обычно определяется как клубочковая гиперфилтратия и отражает ранний этап формирования ДН. Однако при постепенном снижении общего количества функционирующих нефронов рСКФ снижается, еще больше усугубляя гиперфилтратацию на уровне отдельно взятого нефрона. Экспериментально установлено, что для отдельного нефрона гиперфилтратация представляет собой фактор риска прогрессирования ДН и является маркером внутриклубочковой гипертензии. Внутриклубочковая гипертензия, в свою очередь, инициирует механическое раздражение прилежащих структур клубочка, что способствует гиперпродукции коллагена и накоплению его в области мезангиума, начальным склеротическим процессам, нарушению архитектоники и проницаемости базальной мембраны клубочка.

Ингибиторы SGLT2, замедляя снижение почечной функции и уменьшая выраженность альбуминурии, а также ее новые случаи у больных СД2, демонстрируют, таким образом, однозначные нефропротективные свойства всего класса препаратов. Несмотря на большое количество проведенных экспериментальных и клинических исследований, неоднозначными остаются те благотворные механизмы, которые приводят к такому улучшению почечных исходов. В настоящее время существует несколько гипотез, объясняющих положительное воздействие ингибиторов SGLT2 на почечную функцию [30].

Гипотеза преодоления глюкозотоксичности

Нефропротективные эффекты ингибиторов SGLT2 хотя бы отчасти могут быть связаны с их хорошим сахароснижающим действием, поскольку известно, что улучшение гликемического контроля снижает риск микрососудистых осложнений. При этом иSGLT2 снижают глюкозотоксичность и инсулинорезистентность — те факторы, которые отрицательно влияют на состояние структур нефрона и в целом почечной ткани. Следует отметить и то, что снижение реабсорбции глюкозы в проксимальных почечных канальцах приводит к уменьшению прямого повреждения канальцевого эпителия, обусловленного глюкозотоксичностью [31]. Однако снижение гликемии не может полностью объяснить нефропротективные эффекты ингибиторов SGLT2, которые проявляются только через

несколько месяцев их приема. Более того, многие классы противодиабетических препаратов, несмотря на хороший сахароснижающий потенциал, не связаны с долгосрочным положительным влиянием на почечную функцию. Таким образом, по-видимому, нефропротективные механизмы ингибирования SGLT2 лежат за пределами контроля гликемии.

Гемодинамическая (или канальцевая) гипотеза

Наиболее популярной и правдоподобной теорией, объясняющей положительное влияние ингибиторов SGLT2 на почки, является так называемая гемодинамическая, или канальцевая, гипотеза, объясняющая снижение внутриклубочкового давления.

В соответствии с этой теорией расширенная афферентная артериола по механизму, описанному выше, определяет развитие внутриклубочковой гипертензии и гиперфльтрации, а механизм ККОС снижает свою функциональную активность (рис. 1 Б). При ингибировании SGLT2 возрастает натрийурез, и, таким образом, повышается доставка Na^+ к macula densa [16]. Увеличение концентрации Na^+ активирует механизм ККОС, приводя к увеличению продукции аденозина, активации аденозинового рецептора и сужению приносящей артериолы в клубочке. Как следствие этого, происходит снижение внутриклубочковой гипертензии, рСКФ и альбуминурии [32]. По-видимому, быстрым снижением гиперфльтрации после начала приема ингибиторов SGLT2 и объясняется начальная депрессия рСКФ, а уменьшением внутриклубочковой гипертензии — снижение альбуминурии.

Канадские исследователи показали, что в течение 6 нед лечения дапаглифлозин снижал альбуминурию на 43,9% (95% ДИ 30,3–54,8) и рСКФ на 5,1 (95% ДИ 2,0–8,1) мл/мин/1,73 м². Кроме того, прием препарата снижал содержание в моче таких маркеров повреждения, как KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1) и интерлейкин-6, однако NGAL, LFABP и MCP-1 (липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов; белок, связывающий жирные кислоты, печеночная форма; моноцитарный хемотаксический фактор-1 соответственно) оставались неизменными. Уровень альбуминурии коррелировал с рСКФ ($r=0,36$; $p=0,05$) и с уровнем KIM-1 ($r=0,39$; $p=0,05$). Авторы предположили, что действие препарата связано со снижением внутриклубочкового давления и, возможно, снижением повреждения клеток почечных канальцев [33].

Снижение альбуминурии на 30–50%, характерное для применения ингибиторов SGLT2, по-видимому, подтверждает вовлеченность гемодинамических механизмов в формирование этого эффекта, поскольку после прекращения приема iSGLT2 происходит нарастание альбуминурии почти до исходного уровня [32].

Нельзя не отметить и то, что снижение альбуминурии может, со своей стороны, способствовать сохранению почечной функции в долгосрочной перспективе, поскольку исследования показывают, что альбуминурия является не только маркером ДН, но и может усугублять диабетогенное повреждение почек. Таким образом, уменьшение альбуминурии на фоне терапии ингибиторами SGLT2 будет связано со сниженным риском развития ТПН.

Гипотензивная гипотеза

Механизм, присущий всем ингибиторам SGLT2, связан с их системным сосудистым воздействием, поскольку при их применении отмечено снижение АД (в среднем на 3–6 мм рт.ст.) и жесткости сосудистой стенки, которые ассоциированы с нефропротекцией. Однако гипотензивный эффект ингибиторов SGLT2 в отношении почечных исходов, по-видимому, уступает гемодинамическим эффектам. Так, в одном из исследований больных СД1 гемодинамические эффекты эмпаглифлозина приводили к уменьшению гиперфльтрации примерно на 20%, а снижение АД на 3 мм рт.ст. — только на 3% [32]. Более того, даже более агрессивный контроль АД, который был реализован в исследовании ACCORD, не приводил к улучшению почечных исходов у больных СД [34].

Таким образом, оказываемое ингибиторами SGLT2 системное сосудистое воздействие благоприятно влияет на состояние почек, но значение этого механизма в отношении долгосрочных нефропротективных эффектов, вероятно, невелико.

Кетоновая (или топливная) гипотеза

Индукцированный ингибиторами SGLT2 мягкий кетогенез, вероятно, также может замедлять прогрессирующее снижение почечной функции. Действительно, β -гидроксibuтират поглощается многими, включая почечную, тканями, поскольку является эволюционно обусловленным эффективным энергетическим субстратом, роль которого особенно возрастает в условиях голода и/или инсулинорезистентности. Это приводит к улучшению энергетического обмена и снижению почечной гипоксии. Кроме того, β -гидроксibuтират также обладает антиоксидантными и антиаритмическими свойствами [35].

Гипотеза метаболического тюнинга (настройки)

Не очень выраженные, но многочисленные и разнообразные метаболические эффекты препаратов этого класса способны в долгосрочной перспективе как по отдельности, так и в совокупности приводить к улучшению почечных (как, впрочем, и сердечных) исходов [36].

А. Уменьшение массы тела, включая уменьшение висцерального и эпикардального жира. Действительно, стойкое и длительное снижение массы тела (на 2,5%) у больных СД2 с избыточным весом или ожирением связано со снижением частоты ХБП [37]. Важно, что пропорционально уменьшению висцерального жира ингибиторы SGLT2 снижают секрецию лептина, который отрицательно влияет на сердце, способствуя задержке натрия и увеличению объема плазмы, и на почки, усиливая процессы низкоинтенсивного воспаления и фиброз. Кроме того, недавнее исследование показало, что применение канаглифлозина приводит к уменьшению концентрации лептина и интерлейкина-6 и способствует росту адипонектина, отражающего улучшение функции жировой ткани [38]. Тем не менее небольшое снижение массы тела не может полностью объяснить положительное влияние на почечную функцию, которое развивается вскоре после начала применения ингибиторов SGLT2.

Б. Снижение мочевой кислоты в сыворотке крови. Урикозурический эффект, вызываемый ингибиторами SGLT2, может вносить свой вклад в нефропротекцию, поскольку гиперурикемия связана с гипертензией, повреждением сосудистой стенки, развитием гломерулосклероза и нарушением функции почек. В то же время уратснижающие средства демонстрируют гипотензивные свойства, а также замедляют снижение рСКФ у пациентов с гиперурикемией [39].

Это вызывает самое пристальное внимание к избытку мочевой кислоты у пациентов и требует дальнейших исследований, которые прольют свет на ее роль в патогенезе гипертонической болезни и почечной недостаточности [40].

С. Повышение уровня глюкогона. Мягкая гиперглюкогемия, развивающаяся в результате применения ингибиторов SGLT2, может оказывать позитивное влияние на функцию почек за счет стимуляции глюкогоном натрийуреза, калийуреза, а также вазодилатации сосудов почечного русла, приводящих к увеличению рСКФ [41].

Д. Противовоспалительное действие. Ингибирование SGLT2 может непосредственно снижать экспрессию провоспалительных медиаторов или подавлять их высвобождение. Так, эмпаглифлозин ингибировал экспрессию генов таких воспалительных факторов, как макрофагальный хемотаксический фактор-1 и трансформирующий ростовой фактор бета в экспериментальной модели ДН. Кроме того, в исследованиях на животных эмпаглифлозин снижал экспрессию мРНК и циркулирующие уровни интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) в бляшках аорты и в жировой ткани, а также транскрипционный ядерный фактор NF- κ B и уровни интерлейкина-6 в почечной ткани [42]. Аналогично дапаглифлозин подавлял экспрессию ФНО- α , интерлейкина-6 и С-реактивного белка в клетках печени и адипоцитах мышей с СД [43]. Прямое влияние ингибиторов SGLT2 на провоспалительные процессы требует дальнейшего изучения, существует множество доказательств, что цитокины и медиаторы воспаления активно участвуют в развитии и прогрессировании ДН.

Натрийуретическая гипотеза

SGLT2 взаимодействует с NHE3, который играет важную роль в реабсорбции Na в проксимальном канальце нефрона, усиливая натрийурез. Фактически натрийурез, индуцируемый применением ингибиторов SGLT2, позволяет уменьшить гиперволемию, а также преодолеть феномен резистентности к диуретикам, который является серьезной проблемой у пациентов с сердечной недостаточностью. Очевидно, что диуретический эффект у этих пациентов будет более выражен при комбинации ингибиторов SGLT2 с препаратами, влияющими на реабсорбцию натрия в дистальном канальце [44].

Повышенный натрийурез, вызванный ингибиторами SGLT2, действительно приводит к уменьшению объема плазмы крови примерно на 7%, объективизированному с помощью меченого альбумина, что свидетельствует о заметном диуретическом эффекте ингибирования SGLT2.

Вместе с тем недавние работы доказывают важные различия между ингибиторами SGLT2 и традиционными диуретиками. Так, сравнительное исследование дапа-

глифлозина с буметанидом из группы петлевых диуретиков показало, что оба препарата вызывают снижение уровня натрия и уменьшение объема интерстициальной жидкости, но дапаглифлозин при этом почти не влиял на уменьшение внутрисосудистого объема плазмы, в то время как буметанид был связан с заметно большим его снижением [43]. По-видимому, именно эта способность ингибиторов SGLT2 выборочно регулировать объем интерстициальной жидкости с незначительным влиянием на внутрисосудистый объем наделяет их уникальными диуретическими свойствами. Важно отметить, что у больных с застойной сердечной недостаточностью, а также при терминальной почечной недостаточности нередко происходит перераспределение водных секторов с уменьшением внутрисосудистого объема, а петлевые диуретики, таким образом, только усугубляют этот дефект, приводя к более выраженной рефлекторной активации РААС и других нейрогуморальных систем, чем ингибиторы SGLT2 [20].

Гипотеза улучшения почечной оксигенации

В соответствии с этой гипотезой у больного с гипергликемией усиленная работа котранспортеров SGLT1/2 в проксимальных канальцах, приводящая к увеличенной реабсорбции глюкозы (и натрия), связана с ростом потребления кислорода и энергии. В отличие от коркового вещества почки, кровотока в мозговом веществе значительно ниже, что при возросшей на фоне гипергликемии потребности в кислороде может приводить к гипоксии мозгового вещества [18].

Это способствует повреждению эпителиальных клеток канальцев, секреции воспалительных цитокинов с последующим развитием интерстициального фиброза и снижением продукции эритропоэтина (ЭПО).

Таким образом, ингибиторы SGLT2, индуцируя глюкозурию и натрийурез, снижают расход энергии и потребление кислорода, что способствует уменьшению почечной гипоксии и восстановлению эпителиальных клеток канальцев. Помимо этого, применение ингибиторов SGLT2 приводит к активации индуцируемого гипоксией фактора-1 (ИГФ-1), который стимулирует продукцию ЭПО в интерстициальных клетках на границе мозгового и коркового вещества. Так, в исследовании *in vitro* было продемонстрировано, что дапаглифлозин повышал концентрацию ИГФ-1 в ишемизированной почечной ткани у мышей и в культуре клеток почечных канальцев у человека [45]. Повышение ЭПО через стимуляцию эритропоэза и увеличение гематокрита способствуют росту оксигенации почечной ткани, а также улучшают эндотелиальную функцию сосудов, снижают выраженность оксидативного стресса и воспалительного фиброза. Характерное для всех ингибиторов SGLT2 повышение гематокрита в среднем на 2,4% вызвано не только ИГФ-1, но также связано с гемоконцентрацией, обусловленной снижением ОЦК.

Также рост гематокрита имеет кетогенную природу, поскольку в одном из исследований показано, что экспериментальная гиперкетонемия (пероральное введение кетонов здоровым добровольцам) статистически значимо на 30% увеличивает содержание ЭПО в крови и активность костного мозга как отражение стимулированного эритропоэза [46].

Гипотеза активации депрессорной оси ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Ингибирование SGLT2, приводя к усилению осмотического диуреза, уменьшению ОЦК, снижению АД и вазоконстрикции приносящей артериолы в нефроне, активирует интратубулярную и системную РААС с увеличением продукции ангиотензина II со стимуляцией рецепторов ангиотензина II 1-го и 2-го типов. Активация классической «прессорной оси» РААС находит свое подтверждение в повышенных значениях ренина крови, ангиотензина II в исследовании приема дапаглифлозина у больных СД2 [47], а также в повышении уровня альдостерона при обследовании пациентов с СД1 на фоне терапии эмпаглифлозином (вне зависимости от уровня гликемии) [29]. Важно отметить, что большинство пациентов, включенных в исследования EMPA-REG, CANVAS Program, DECLARE, получали блокаторы РААС, чье действие связано с ингибированием рецептора ангиотензина II 1-го типа (AT₁). В этих условиях его фармакологического блокирования активация РААС, вызываемая ингибиторами SGLT2, приводит к стимулированию рецепторов ангиотензина II 2-го типа (AT₂), характеризующегося позитивными кардиоэффектами, а в условиях преобладания ангиотензинпревращающего фермента 2 типа (АПФ2) растет выработка ангиотензина 1–7, получившего название «депрессорный рычаг» РААС, поскольку является эндогенным конкурентным ингибитором нативного ангиотензина II [47]. Депрессорная ось РААС заканчивается активацией ангиотензином 1–7 (AT 1–7) рецептора MAS, что приводит к сосудорасширяющим, антипролиферативным, противоаритмическим,

противовоспалительным и инотропным эффектам, а также реализуется и в уменьшении микроальбуминурии [48] (рис. 3).

К этому следует добавить и то, что блокаторы РААС оказывают свои внутривисцеральные гемодинамические эффекты на гиперфильтрацию и внутриклубочковую гипертензию через дилатацию выносящей артериолы нефрона, что с учетом вышеизложенного позволяет считать совместный прием ингибиторов SGLT2 и блокаторов РААС максимально обоснованным.

Гипотеза снижения гиперсимпатикотонии

Хроническая гиперактивация симпатической нервной системы, характерная для ишемической болезни сердца, гипертонической болезни и т.д., служит основным механизмом нарушения гомеостаза натрия и воды в почках за счет повышения жесткости артериальной стенки и развития эндотелиальной дисфункции [20]. С другой стороны, повышенная реабсорбция глюкозы в почечных канальцах у пациентов с СД способствует симпатической гиперактивации. Таким образом, ингибирование SGLT2 будет уменьшать вегетативный дисбаланс регуляции работы почек параллельно с подавлением активации центральных рефлекторных механизмов, способствующих развитию гиперсимпатикотонии.

Таким образом, несмотря на появившиеся за последние годы многочисленные экспериментальные и клинические данные, касающиеся различных нюансов влияния ингибиторов SGLT2 на почки, количество гипотез, объясняющих столь выдающиеся нефропро-

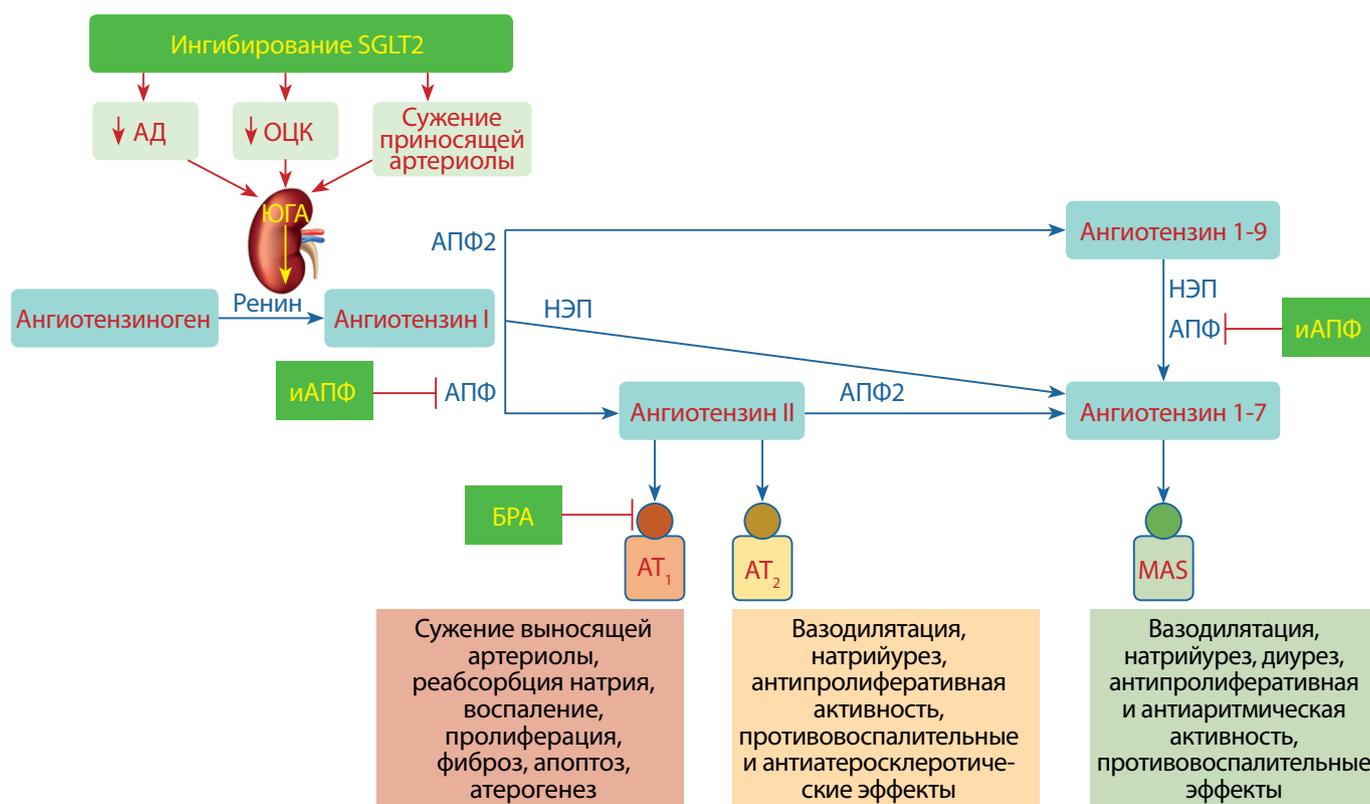


Рис. 3. Влияние ингибирования натрий-глюкозного котранспортера 2 на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Адаптировано [49]. ЮГА — юкстагломерулярный аппарат; иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II; НЭП — нейтральная эндопептидаза

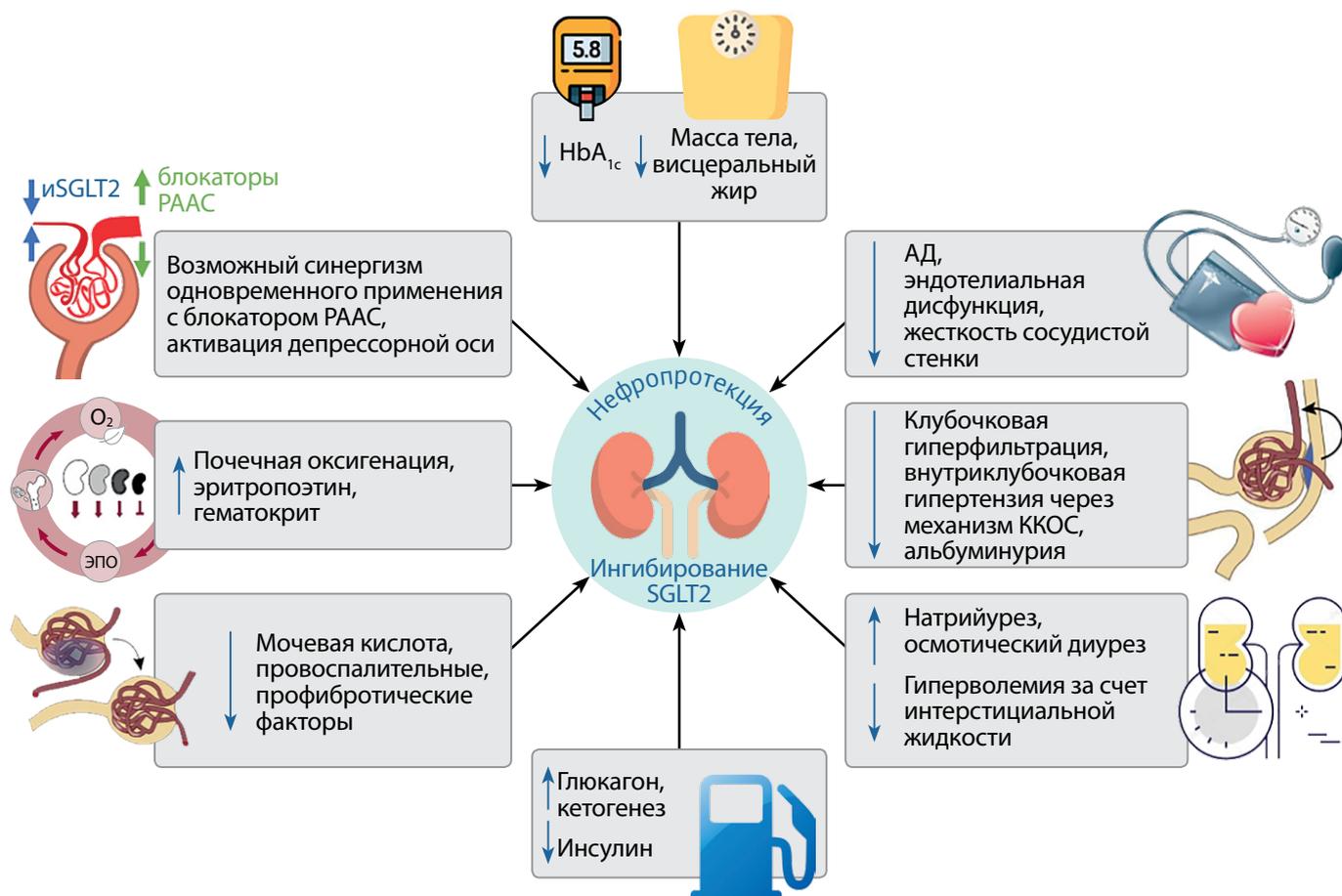


Рис. 4. Нефропротективные эффекты ингибирования натрий-глюкозного котранспортера 2 у больных сахарным диабетом 2 типа.
ККОС — канальцево-клубочковая обратная связь; ↓ — снижается; ↑ — повышается

нефропротективные эффекты класса, не только не уменьшается, а, напротив, растет [36]. В суммированном виде перечисленные эффекты ингибирования SGLT2 и механизмы, обладающие нефропротективным потенциалом, приведены на рис. 4.

Многие из приведенных гипотетических механизмов еще требуют своего подтверждения и детализации в дальнейших исследованиях.

ВЛИЯНИЕ СНИЖЕННОЙ ПОЧЕЧНОЙ ФУНКЦИИ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ SGLT2

С учетом широкой распространенности ДН у больных с СД2, важнейшим вопросом реальной клинической практики является способность ингибиторов SGLT2 влиять на целевые клиничко-лабораторные показатели в условиях сниженной функции почек. D. Cherney и соавт. [50] показали в 24-недельном исследовании, что чем ниже рСКФ у пациентов с СД2, тем ниже сахароснижающее действие эмпаглифлозина, которое становится минимальным при рСКФ 30 мл/мин/1,73 м² и менее (рис. 5 А). Аналогичная тенденция отмечалась и в отношении массы тела, поскольку вес-редуцирующее действие эмпаглифлозина несколько ослаблялось у пациентов с более низкой рСКФ, что, по-видимому, также обусловлено уменьшением выраженности глюкозурии (рис. 5 В). Вместе с тем при снижении фильтрационной функции почек у больных СД2 сохранялось гипотензивное влияние эмпаглифлозина на систолическое и диастолическое ар-

териальное давление и характеризовалось тенденцией даже к незначительному усилению данного эффекта при рСКФ, близкой к 30 мл/мин/1,73 м² (рис. 5 Б).

Сохраняющийся гипотензивный эффект ингибирования SGLT2, несмотря на снижение рСКФ и меньшую экскрецию натрия, может быть связан с нарастающей чувствительностью к канальцевому натрию, которая находится в обратно пропорциональной зависимости от состояния почечной функции.

Не менее интересно влияние почечной функции на урикозурический эффект ингибирования SGLT2, который приводит к 10–15-процентному снижению гиперурикемии с нивелированием эффекта при рСКФ ниже 45 мл/мин/1,73 м².

Важнейшим аспектом нефропротективной эффективности ингибиторов SGLT2 является их способность снижать на 30–50% уровень альбуминурии у больных с ХБП, которая не убывает вплоть до ХБП 4 стадии.

Полиэтиологичный по своей природе феномен увеличения гематокрита на 3–5% относительно фонового значения, как показывают исследования, не зависит от функции почек, однако его изменение не изучено при рСКФ ниже 30 мл/мин/1,73 м².

Таким образом, ингибирование SGLT2 у больных СД2 с существенным снижением функции почек (ХБП 4 ст.) характеризуется нивелированием сахароснижающего действия, снижением влияния на массу тела при сохранении гипотензивного эффекта и позитивного эффекта в отношении снижения альбуминурии [21, 50].

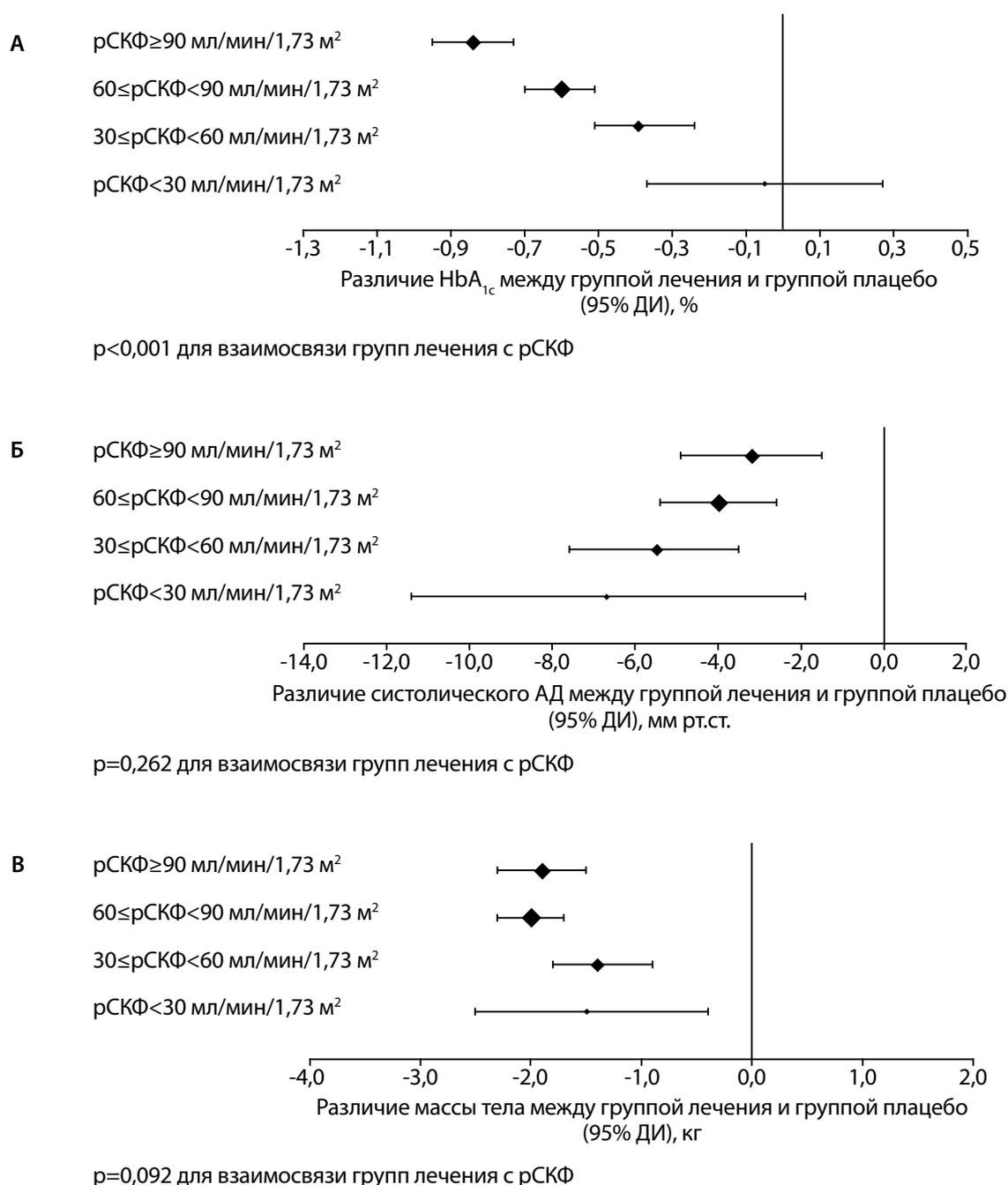


Рис. 5. Влияние снижения почечной функции на сахароснижающий, гипотензивный и вес-редуцирующий эффекты эмпаглифлозина у больных сахарным диабетом 2 типа. Адаптировано [50].

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ В МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЕ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПРИМЕНЕНИЕМ ИНГИБИТОРОВ SGLT2

Острое повреждение почек

Вследствие способности ингибиторов SGLT2 снижать ОЦК, перед назначением этих препаратов рекомендуется оценить факторы риска острого почечного повреждения (ОПП): гиповолемию, ТПН, хроническую сердечную недостаточность и сопутствующую терапию (диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов к ангиотензину II, нестероидные противовоспалительные средства). Американский регулятор FDA (Food and Drug Administration) ранее даже выносил предупреждение о возможном вторичном

снижении функции почек из-за развития гиповолемии и умеренном снижении рСКФ. Однако в дальнейших исследованиях было показано, что небольшие изменения рСКФ после достаточно длительного лечения (52 нед) обратимы и возвращаются к исходным значениям через 3 нед после прекращения приема ингибиторов SGLT2. На сегодняшний день считается, что такая динамика свидетельствует о гемодинамических изменениях как причине снижения рСКФ [51].

Существуют данные метаанализа влияния ингибиторов SGLT2 на ОПП [52]. Так, по результатам оценки 120 исследований, включавших 96 722 пациента, препараты этой группы снижали риск развития ОПП, требующего госпитализации, на 36% (ОР 0,64; 95% ДИ 0,53–0,78; р < 0,001), и любой формы ОПП на 25%. Эмпаглифлозин,

дапаглифлозин и канаглифлозин в целом проявили сравнимую эффективность в профилактике ОПП. При этом проявления гиповолемии встречались на 20% чаще у больных, получавших лечение ингибиторами SGLT2 (ОР 1,20; 95% ДИ 1,10–1,31; $p < 0,001$).

Урогенитальные инфекции при применении ингибиторов SGLT2

Во всех исследованиях, продемонстрировавших безопасность ингибиторов SGLT2, на фоне их применения достоверно чаще, чем в группе плацебо, наблюдались случаи урогенитальных инфекций, которые обусловлены, по всей видимости, хронической глюкозурией, которую вызывают препараты этого класса [53]. Помимо глюкозурии и гипергликемии, сниженный гуморальный и клеточный иммунитет, диабет-ассоциированные нарушения моторики мочевого тракта, большая частота медицинских вмешательств также увеличивают восприимчивость больных СД2 к инфекционным агентам [53].

Figueiredo I.R. и соавт. в 2019 г. выполнили метаанализ клинических исследований, посвященных проблеме инфекции мочевыводящих путей (ИМП) у больных СД 2 типа, получавших ингибиторы SGLT2 [54]. Авторами проанализировано 106 исследований, доступных в медицинских базах данных. В финальную выборку после оценки валидности вошли 23 работы, опубликованные между 2011 и 2016 гг. Частота ИМП оценивалась у пациентов с СД2, получавших ингибиторы SGLT2, по сравнению с контрольными группами, получавшими плацебо или другие противодиабетические средства с доказанной эффективностью. Продолжительность лечения ингибиторами SGLT2 составляла от 6 мес до 2,6 года; препаратами исследований были дапаглифлозин, канаглифлозин, эмпаглифлозин и тофоглифлозин. Общее количество больных в выборке исследований составило 25 736 человек. Обзор публикаций показал, что в группе ингибиторов SGLT2 несколько повышен риск ИМП по сравнению с плацебо (2133 пациента из 23 594 — 0,09% против 0,08% соответственно, ОР=1,18; 95% ДИ 1,03–1,34; $p=0,02$).

В 6 статьях исследователи оценивали больных СД 2 типа, получавших монотерапию ингибиторами SGLT2, в 14 — в комбинации с другими пероральными противодиабетическими препаратами, в основном с метформином. Ни один из вариантов не продемонстрировал статистически значимого преимущества той или иной схемы лечения: ОР развития ИМП как в группе монотерапии ингибиторами SGLT2, так и при комбинации препаратов был несущественно выше по сравнению с плацебо (монотерапия: ОР 1,24; 95% ДИ 0,88–1,77; $p=0,22$; комбинированная терапия: ОР 1,24; 95% ДИ 0,94–1,64; $p=0,13$).

В 2 исследованиях были проанализированы нежелательные явления ингибиторов SGLT2 у пациентов на инсулинотерапии. Обе работы включали пациентов с ожирением. При комбинированном использовании ингибиторов SGLT2 с метформином и инсулином различий с группой плацебо не было (ОР=1,0; 95% ДИ 0,62–1,63; $p=0,48$). Статистически незначимым было и повышение риска в группе больных, получавших ингибиторы SGLT2 и инсулин без дополнительных препаратов (ОР=1,7; 95% ДИ 0,78–3,70; $p=0,48$).

У больных СД2 с наличием сердечно-сосудистой патологии или факторов риска ее развития (в 3 исследованиях) частота ИМП была также незначительно повышена в группе больных, использовавших ингибиторы SGLT2 (ОР=1,17; 95% ДИ 0,81–1,69; $p=0,4$). В то же время выборка больных в этих работах была статистически более гетерогенной ($I^2=72\%$).

Одна из работ была посвящена риску развития ИМП в выборке 3215 пациентов с альбуминурией категорий А2 и А3, получавших ингибиторы SGLT2. Повышения частоты указанных нежелательных явлений выявлено не было (ОР=0,93; 95% ДИ 0,58–1,49; $p=0,75$).

По результатам метаанализа исследований, прием дапаглифлозина, канаглифлозина и тофоглифлозина повышал риск ИМП (ОР 1,67; 95% ДИ 1,35–2,08; $p < 0,00001$; ОР 1,15; 95% ДИ 1,01–1,32; $p=0,04$; ОР 1,63; 95% ДИ 0,20–13,22; $p=0,65$ соответственно). Эмпаглифлозин демонстрировал сходный эффект в дозе 50 мг/сут (ОР 1,57; 95% ДИ 0,25–9,69; $p=0,63$) [54]. Аналогичные данные о повышении риска ИМП были получены и в результате метаанализа, проведенного M. Rizzi и R. Trevisan в 2016 г., однако данные о связи суточной дозы ингибиторов SGLT2 с развитием ИМП зачастую противоречивы [55].

Больные СД2 также подвержены более высокому риску развития генитальных инфекций: теплая и влажная среда в сочетании с глюкозурией и местными факторами создают отличные условия для роста микроорганизмов. В исследовании, проведенном в 2008 г. в Великобритании, показано, что генитальная инфекция у мужчин и женщин с СД2 встречается в 1,9 и 2,3 раза чаще, чем у пациентов без нарушений углеводного обмена [56]. Наиболее частым инфекционным агентом генитальной инфекции, встречающимся у больных СД2, является грибковая микрофлора.

Если связь ИМП с приемом ингибиторов SGLT2 имеет, по данным приведенных исследований, противоречивый характер, то ассоциация применения этого класса препаратов с повышением частоты генитальных грибковых инфекций (ГГИ) (чаще кандидозный вульвовагинит или баланит) достоверно увеличивается и напрямую зависит от дозы лекарства [57].

Наиболее распространенным патогеном в этом случае являются дрожжеподобные грибы рода *Candida*, чаще *Candida albicans*. У пациентов присутствуют такие симптомы, как зуд, покраснение наружных половых органов, раздражение, желтовато-белые выделения, дизурия. По мнению некоторых авторов, в большей степени страдать от инфекций половых органов будут особые группы населения с СД2, прежде всего женщины в постменопаузе и необрезанные мужчины [53].

Наряду с жестким контролем гликемии, лечение включает местное применение противогрибковых мазей и/или пероральных противогрибковых препаратов.

Исследования безопасности использования ингибиторов SGLT2 показали, что возникающие ГГИ, чаще бывая легкими или умеренной степени тяжести, хорошо отвечают на традиционные противогрибковые препараты, достигая лучших результатов при их раннем назначении.

Важным условием, профилактирующим развитие ИМП и ГГИ, является обученность пациентов, принимающих ингибиторы SGLT2, и соблюдение ими надлежащей личной гигиены с употреблением ежедневного достаточного количества воды. Также в большинстве

работ наличие в анамнезе ИМП или ГГИ до начала лечения ингибиторами SGLT2 являлось существенным фактором риска развития такого эпизода в период терапии [53].

Таким образом, применение ингибиторов SGLT2 требует оценки индивидуального риска развития ИМП и ГГИ до начала лечения, в том числе исключения персистенции инфекционных агентов в скрытых и латентных формах. Лечение больных СД2 указанными препаратами сопровождается незначительным увеличением частоты инфекционной патологии, преимущественно генитальных ГГИ. Инфекции в верхних отделах мочевыводящих путей не ассоциированы с приемом ингибиторов SGLT2, а подходы к лечению ГГИ, спровоцированной приемом иSGLT2, аналогичны общепопуляционным и хорошо отвечают на стандартные схемы терапии [53].

ИМПЛЕМЕНТАЦИЯ ДАННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В КЛИНИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ

А. Международные и отечественные рекомендации по лечению СД2, касающиеся применения SGLT2

Нефропротективная направленность действия ингибиторов SGLT2 и их доказанная эффективность в отношении сердечно-сосудистой патологии у больных СД2 позволили Американской диабетической ассоциации (ADA), Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD) в Консенсусе по управлению гипергликемией у больных СД2 (2018) отнести данный класс препаратов в качестве приоритетных при лечении больных СД2 и ХБП [58]. В обновлении этого документа (2019 г.) детализировано, что ингибиторы SGLT2 приоритетны у больных ХБП (в частности, при рСКФ ≥ 30 и ≤ 60 мл/мин/1,73 м² или с альбумин-креатининовым соотношением >30 мг/г, особенно с альбумин-креатининовым соотношением >300 мг/г). При этом сформулировано, что их применение у больных СД2 и ХБП рекомендуется для снижения прогрессирования снижения почечной функции, риска госпитализаций по причине хронической сердечной недостаточности (ХСН) и риска сердечно-сосудистой смерти и MACE [59]. Этой же логики назначения ингибиторов SGLT2 у пациентов с ДН придерживаются и Рекомендации ADA-2020 [60]. При этом важной особенностью новейших подходов является рекомендация назначать ингибиторы SGLT2 пациентам высокого кардиоваскулярного риска с СД2 и ХБП независимо от исходного уровня HbA_{1c} или его целевого значения, поскольку от этого показателя в проведенных исследованиях не зависело снижение MACE, госпитализаций по поводу ХСН, прогрессирование ХБП. Однако ввиду отсутствия данных, касающихся большей пользы более низких значений HbA_{1c} ($<6,5\%$), у пациентов этой категории по-прежнему целесообразно заменять нейтральные препараты на ингибиторы SGLT2 с доказанными преимуществами с достижением индивидуальных гликемических целей.

Аналогичной позиции придерживаются и отечественные эксперты, которые в дополненных «Алгоритмах специализированной помощи больным с сахарным диабетом» в 2019 г. у пациентов с ХБП С1–3а также рекомендуют назначение ингибиторов SGLT2 [61].

Первой линией воздействия в международных и отечественных эндокринологических рекомендациях на больных СД2 остаются коррекция образа жизни и метформин. При выборе средств второй линии или при

одновременной комбинированной терапии рекомендуется стратифицировать пациентов на категории в зависимости от сопутствующей патологии и целей лечения. Для пациентов с преобладанием в клинической картине ХБП или сердечной недостаточности назначаются ингибиторы SGLT2 с доказанными преимуществами (эмпаглифлозин, канаглифлозин или дапаглифлозин); при непереносимости или наличии противопоказаний (в т.ч. по уровню рСКФ) рекомендуется применять агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа с доказанной эффективностью в отношении сердечно-сосудистой патологии.

Таким образом, в настоящее время обсуждаемые представители ингибиторов SGLT2 прочно обосновались в нише кардио- и нефропротекции у больных СД2.

Б. Правила назначения препаратов по рСКФ

Ингибиторы SGLT2 в основном метаболизируются в печени посредством глюкуронидации на неактивные метаболиты, однако часть веществ выводится через почки [10]. Фармакокинетика этих препаратов напрямую связана с сохранностью фильтрационной функции почек, хотя изменений дозы в случае умеренного снижения рСКФ (не ниже 60 мл/мин/1,73 м²) не требуется. У больных с третьей стадией ХБП рекомендуется снижать дозу препаратов или вовсе отменять прием ингибиторов SGLT2, а для пациентов с тяжелой ХБП (С4–5, в т.ч. нуждающихся в диализе) прием этих медикаментов противопоказан [61]. Таким образом, перед началом лечения ингибиторами SGLT2 рекомендуется оценка функции почек. Сахароснижающий эффект данной группы препаратов зависит от фильтрационной функции почек, и экскреция глюкозы с мочой снижается одновременно с прогрессированием ХБП. У больных СД2 с ХБП 1–2 стадии эффективность ингибиторов SGLT2 соответствует таковой у пациентов без поражения почек, а у больных с ХБП 3 стадии и тяжелее эффективность препаратов снижена и повышен риск побочных эффектов [51].

В. Перспективы будущих исследований

Несмотря на завершенные крупные исследования, еще остается поле для изучения дальнейших перспектив применения ингибиторов SGLT2. Так, представляется неясной перспектива применения ингибиторов SGLT2 у больных с низкой рСКФ (менее 30 мл/мин/1,73 м²). Препараты этой группы в большинстве стран не показаны таким пациентам, в основном из-за низкой сахароснижающей эффективности. Однако можно предположить, что ингибиторы SGLT2, снижая альбуминурию и АД при рСКФ менее 30 мл/мин/1,73 м², сохраняют нефропротективную активность независимо от уровня рСКФ [18].

Отсутствие значимой модификации риска конечной почечной точки в ответ на прием ингибиторов SGLT2 в группах с различной степенью альбуминурии контрастирует с данными, полученными в исследованиях блокаторов РААС [18]. Вероятно, это свидетельствует о различающихся механизмах нефропротекции, несмотря на сходный клинический результат в виде снижения альбуминурии. Кроме того, нефропротекция ингибиторами SGLT2 менее зависит от других клинических факторов, в отличие от блокаторов РААС, что также выстраивает тематику дальнейших исследований на эту тему и может поставить вопрос о более широком круге

потенциальных пациентов, которые получают пользу от применения этих препаратов.

Очень интересным является вопрос влияния ингибиторов SGLT2 на нормоальбуминурическую форму хронической болезни почек (НА-ХБП) у больных СД2, встречаемость которой в век все более адекватной сахароснижающей, гипотензивной, гиполипидемической терапии только растет [62]. Если учесть, что не в последнюю очередь нефропротективные эффекты ингибиторов SGLT2 связаны со снижением альбуминурии, их воздействие на НА-ХБП и его выраженность представляется крайне неясной.

В настоящее время продолжают исследования ингибиторов SGLT2, посвященные почечным исходам: EMPA-KIDNEY (эмпаглифлозин, закончится в 2022 г.), уже закончилось в 2020 г. исследование DAPA-CKD (дапаглифлозин). Оба эти исследования включают как больных СД2, так и пациентов без нарушения углеводного обмена, что предполагает в результате оценку гипотезы негликемического нефропротективного эффекта ингибиторов SGLT2 [18]. Кроме того, представляет интерес исследование SCORED, где оцениваются эффекты сотаглифлозина, комбинированного ингибитора SGLT1 и SGLT2, на первичные кардиоваскулярные и вторичные почечные исходы.

Новые патофизиологические сведения о механизмах нефропротекции могут появиться в результате РКИ TRIDENT — проспективного обсервационного исследования для больных с ДН [63]. В плане исследования — выполнение нефробиопсии по показаниям и морфологического исследования биоптата, оценка данных эпигенетики, геномики, гистологии, клиники и профиля биомаркеров, выделение групп больных с быстрым (более 5 мл/мин/год) и медленным (менее 5 мл/мин/год) прогрессированием нефропатии. В результате исследователи предполагают выработать рекомендации по коррекции нефропротективных направлений терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ингибиторы SGLT2 сегодня играют все более важную роль в управлении СД2, существенно расши-

ря возможности персонализации выбора терапии у пациентов и предоставляя при этом преимущества, далеко выходящие за рамки только сахароснижающего действия [64]. Плейотропные гипотензивный, вес- и уратснижающий, а также диуретический эффекты улучшают сердечно-сосудистые исходы, а в случае эмпаглифлозина — даже снижают смертность у больных СД2 с сердечно-сосудистой патологией. Все больше свидетельств, что ингибирование SGLT2 снижает риск прогрессирования почечной недостаточности у данной категории пациентов. В соответствии с этими результатами ингибиторы SGLT2 могут занять одно из ведущих мест в лечении больных СД2 с акцентом на нефропротекцию. Широкий спектр влияния на различные звенья обмена веществ — «метаболический тюнинг» — определяет важнейшую роль ингибиторов SGLT2 в курации коморбидного пациента с СД2. Нефрологический аспект профиля безопасности препаратов содержит незначительный риск урогенитальных инфекций и коррекцию дозы по рСКФ.

Результаты текущих и будущих клинических испытаний помогут пролить свет на роль этого класса препаратов в долгосрочной нефропротекции у пациентов с СД2.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Финансирование работы. Исследование и публикация работы проведены без внешнего финансирования.

Участие авторов. Салухов В.В. — концепция и дизайн статьи, анализ литературы, написание текста, редакционная правка; Халимов Ю.Ш. — анализ литературы, написание текста; Шустов С.Б. — анализ литературы, написание текста; Попов С.И. — анализ литературы, написание текста, подготовка рисунков. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(12):2032-2045. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.11491116>
- Попов С.И., Нагибович О.А., Кицышин В.П., Шустов С.Б. Неинвазивная оценка коронарного кровотока у больных сахарным диабетом 2 типа с нефропатией // Вестник Российской военно-медицинской академии. — 2010. — Т. 4. — № 32. — С. 63-67. [Popov SI, Nagibovich OA, Kitsishin VP, Shustov SB. Non-invasive coronary blood flow estimation in type 2 diabetics with nephropathy. *Vestnik Rossijskoi voenno-meditsinskoi akademii*. 2010; 4(32): 63-67. (In Russ.)].
- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edition [Internet], 2019. Available from <http://diabetesatlas.org>
- Шамхалова М.Ш., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Шестакова М.В., Дедов И.И. Эпидемиология хронической болезни почек в Российской Федерации по данным Федерального регистра взрослых пациентов с сахарным диабетом (2013-2016 гг.) // Сахарный диабет. — 2018. — Т. 21. — №3. — С. 160-169. [Shamkhalova MS, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA, Shestakova MV, Dedov II. Trends in the epidemiology of chronic kidney disease in Russian Federation according to the Federal Diabetes Register (2013–2016). *Diabetes mellitus*. 2018;21(3):160-169. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/DM9687>
- Швецов М.Ю., Бобкова И.Н., Колина И.Б., Камышова Е.С. Хроническая болезнь почек и нефропротективная терапия: методическое руководство для врачей. М.: НОИР, 2012. 83 с. [Shvetsov MYu, Bobkova IN, Kolina IB, Kamyshova ES. *Khronicheskaya bolezni' pochek i nefroprotektivnaya terapiya: metodicheskoe rukovodstvo dlya vrachei*. M.: NONR, 2012. 83 s. (In Russ.)].
- Сергиенко И.В., Бойцов С.А., Шестакова М.В., Салухов В.В. Кардиологические аспекты сахарного диабета 2 типа. СПб.: Фолиант, 2018. 64 с. [Sergienko IV, Boitsov SA, Shestakova MV, Salukhov VV. *Kardiologicheskie aspekty sakharnogo diabeta 2 tipa*. SPb.: Foliant, 2018. 64 s. (In Russ.)].
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-2128. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-657. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347-357. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>
- Ferrannini E. Sodium-Glucose Co-transporters and Their Inhibition: Clinical Physiology. *Cell Metab*. 2017;26(1):27-38. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.04.011>

11. Beitelshes AL, Leslie BR, Taylor SI. Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: A Case Study in Translational Research. *Diabetes*. 2019;68(6):1109-1120. doi: <https://doi.org/10.2337/dbi18-0006>
12. Alsahli M, Gerich JE. Renal glucose metabolism in normal physiological conditions and in diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;133:1-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.07.033>
13. Cherney DZI, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. Renal Hemodynamic Effect of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2014;129(5):587-597. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005081>
14. Pessoa TD, Campos LCG, Carraro-Lacroix L, et al. Functional Role of Glucose Metabolism, Osmotic Stress, and Sodium-Glucose Cotransporter Isoform-Mediated Transport on Na + /H + Exchanger Isoform 3 Activity in the Renal Proximal Tubule. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(9):2028-2039. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2013060588>
15. Kuriyama S. Protection of the kidney with sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors: potential mechanisms raised by the large-scaled randomized control trials. *Clin Exp Nephrol*. 2019;23(3):304-312. doi: <https://doi.org/10.1007/s10157-018-1673-0>
16. Alicic RZ, Neumiller JJ, Johnson EJ, et al. Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibition and Diabetic Kidney Disease. *Diabetes*. 2019;68(2):248-257. doi: <https://doi.org/10.2337/dbi18-0007>
17. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295-2306. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>
18. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(11):845-854. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30256-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30256-6)
19. Шестакова М.В., Бойцов С.А., Драпкина О.М., и др. Резолюция промежуточного совещания экспертного совета по результатам исследования Емпа-Рег Outcome // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2016. — Т. 12. — № 2. — С. 186-190. [Shestakova MV, Boytsov SA, Drapkina OM, et al. The interim experts' council resolution on the emp-a-reg outcome trial issues. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2016;12(2):186-190. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-186-190>
20. Салухов В.В., Котова М.Е. Основные эффекты, вызываемые ингибиторами SGLT2 у больных сахарным диабетом типа 2, и механизмы, которые их определяют // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2019. — Т. 8. — № 3. — С. 61–74. [Salukhov VV, Kotova M.E. Main effects caused by SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and the mechanisms that determine them. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2019;8(3):61-74. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.24411/2304-9529-2019-13007>
21. Cherney DZ, Odutayo A, Aronson R, et al. Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition and Cardiorenal Protection. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(20):2511-2524. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.09.022>
22. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of Losartan on Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345(12):861-869. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011161>
23. Kanda E, Nangaku M. Are SGLT2 inhibitors a targeted treatment for diabetic kidney disease? *Kidney Int*. 2019;96(1):8-10. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.04.005>
24. Kluger AY, Tecson KM, Barbin C, et al. Cardiorenal Outcomes in the CANVAS, DECLARE-TIMI 58, and EMPA-REG OUTCOME Trials: A Systematic Review. *Reviews in Cardiovascular Medicine*. 2018;19(2):41-49. doi: [10.31083/j.rcm.2018.02.907](https://doi.org/10.31083/j.rcm.2018.02.907)
25. Kohan DE, Fioretto P, Tang W, List JF. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney Int*. 2014;85(4):962-971. doi: <https://doi.org/10.1038/ki.2013.356>
26. Халимов Ю.Ш., Агафонов П.В., Кузьмич В.Г. Роль и место дапаглифлозина в управлении сахарным диабетом 2-го типа: от теории к практике // Медицинский совет. — 2017. — № 3. — С. 22-30. [Khalimov YS, Agafonov PV, Kuzmich VG. Role and place of dapagliflozin in the management of 2nd type diabetes: from theory to practice. *Meditsinskii sovet*. 2017;(3):22-30. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM9687>
27. Barnett AH, Mithal A, Manassie J, et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(5):369-384. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70208-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70208-0)
28. Takashima H, Yoshida Y, Nagura C, et al. Renoprotective effects of canagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, in type 2 diabetes patients with chronic kidney disease: A randomized open-label prospective trial. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2018;15(5):469-472. doi: <https://doi.org/10.1177/1479164118782872>
29. Вербовой А.Ф., Пашенцева А.В., Вербовая Н.И., и др. Современные подходы к управлению факторами сердечно-сосудистого риска у больных сахарным диабетом 2-го типа // Терапевтический архив. — 2018. — Т. 90. — № 8. — С. 113-117. [Verbovov AF, Pashentseva AV, Verbovaya NI, et al. Modern approaches to management of cardiovascular risk factors at patients with diabetes. *Terapevticheskii arkhiv*. 2018;90(8):113-117. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/terarkh2018908113-117>
30. Filippatos TD, Tsimihodimos V, Liamis G, Elisaf MS. SGLT2 inhibitors-induced electrolyte abnormalities: An analysis of the associated mechanisms. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2018;12(1):59-63. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2017.08.003>
31. Корбут А.И., Климонтов В.В. Эмпаглифлозин: новая стратегия нефропротекции при сахарном диабете // Сахарный диабет. — 2017. — Т. 20. — №1. — С. 75-84. [Korbut AI, Klimontov VV. Empagliflozin: a new strategy for nephroprotection in diabetes. *Diabetes mellitus*. 2017;20(1):75-84. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM8005>
32. Cherney D, Lund SS, Perkins BA, et al. The effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibition with empagliflozin on microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2016;59(9):1860-1870. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4008-2>
33. Dekkers CCJ, Petrykiv S, Laverman GD, et al. Effects of the SGLT-2 inhibitor dapagliflozin on glomerular and tubular injury markers. *Diabetes, Obes Metab*. 2018;20(8):1988-1993. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13301>
34. Салухов В.В., Халимов Ю.Ш., Шустов С.Б., Кадин Д.В. Снижение кардиоваскулярного риска у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: обзор основных стратегий и клинических исследований // Сахарный диабет. — 2018. — Т. 21. — №3. — С. 193-205. [Salukhov VV, Khalimov Yu.S., Shustov SB, Kadin DV. Decrease of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes: review of the common strategies and clinical studies. *Diabetes mellitus*. 2018;21(3):193-205. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM9570>
35. Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, et al. Shift to Fatty Substrate Utilization in Response to Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibition in Subjects Without Diabetes and Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2016;65(5):1190-1195. doi: <https://doi.org/10.2337/db15-1356>
36. Салухов В.В., Демидова Т.Ю. Эмпаглифлозин как новая стратегия управления исходами у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и высоким кардиоваскулярным риском // Сахарный диабет. — 2018. — Т. 19. — №6. — С. 494-510. [Salukhov VV, Demidova TY. Empagliflozin as a new management strategy on outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2016;19(6):494-510. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM8216>
37. Салухов В.В., Рудаков Ю.В., Шелухин В.А., и др. Обусловленная ожирением болезнь почек: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения (обзор литературы) // Медлайн.Ру. — 2018. — Т. 19. — №4. — С. 861-879. [Salukhov VV, Rudakov VV, Shelukhin VA, et al. Obesity-related kidney disease: modern aspects of pathogenesis, diagnostics and treatment (review of the literature). *Medline.ru*. 2018;19(4):861-879. (In Russ.)].
38. Garvey WT, Van Gaal L, Leiter LA, et al. Effects of canagliflozin versus glimepiride on adipokines and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes. *Metabolism*. 2018;85:32-37. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.02.002>
39. Kumagai T, Ota T, Tamura Y, Chang WX, Shibata S, Uchida S. Time to target uric acid to retard CKD progression. *Clin Exp Nephrol*. 2017;21(2):182-192. doi: <https://doi.org/10.1007/s10157-016-1288-2>
40. Салухов В.В., Калинина Л.В., Кацельник Е.Ю. Гиперурикемия и ее роль в развитии некоторых сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа // Медлайн.Ру (Medline.Ru). — 2018. — Т. 19. — №4. — С. 800-818. [Salukhov VV, Kalinina LV, Katselnik EYu. Hyperuricemia and its role in the development of cardiovascular diseases and type 2 diabetes. *Medline.ru*. 2018;19(4):800-818. (In Russ.)].
41. Bankir L, Bouby N, Speth RC, et al. Glucagon revisited: Coordinated actions on the liver and kidney. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;146:119-129. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.10.004>
42. Han JH, Oh TJ, Lee G, et al. The beneficial effects of empagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on atherosclerosis in ApoE –/– mice fed a western diet. *Diabetologia*. 2017;60(2):364-376. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4158-2>

43. Wilcox CS, Shen W, Boulton DW, et al. Interaction Between the Sodium-Glucose-Linked Transporter 2 Inhibitor Dapagliflozin and the Loop Diuretic Bumetanide in Normal Human Subjects. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(4). doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007046>
44. Салухов В.В. Результаты и значение исследований EMPA-REG OUTCOME и LEADER для современной диабетологии: в поисках идеальной комбинации // *Медицинский совет*. — 2019. — № 4. — С. 44-51. [Salukhov V.V. The results and the meaning of EMPA-REG OUTCOME and LEADER studies for modern diabetology: in search of ideal combination. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(4):44-51. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-44-51>
45. Chang Y-K, Choi H, Jeong JY, et al. Dapagliflozin, SGLT2 Inhibitor, Attenuates Renal Ischemia-Reperfusion Injury. Long D, ed. *PLoS One.* 2016;11(7):e0158810. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158810>
46. Lauritsen KM, Søndergaard E, Svart M, et al. Ketone Body Infusion Increases Circulating Erythropoietin and Bone Marrow Glucose Uptake. *Diabetes Care.* 2018;41(12):e152-e154. doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-1421>
47. Rodrigues Prestes TR, Rocha NP, Miranda AS, et al. The Anti-Inflammatory Potential of ACE2/Angiotensin-(1-7)/Mas Receptor Axis: Evidence from Basic and Clinical Research. *Curr Drug Targets.* 2017;18(11). doi: <https://doi.org/10.2174/1389450117666160727142401>
48. Шестакова М.В. Роль тканевой ренин-ангиотензин-альдостеронового системы в развитии метаболического синдрома, сахарного диабета и его сосудистых осложнений (пленарная лекция) // *Сахарный диабет*. — 2013. — Т. 13. — №3. — С. 14-19. [Shestakova MV. The role of the tissue renin-angiotensin-aldosterone system in the development of metabolic syndrome, diabetes mellitus and its vascular complications. *Diabetes mellitus.* 2010;13(3):14-19. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5481>
49. Simões e Silva A, Silveira K, Ferreira A, Teixeira M. ACE2, angiotensin-(1-7) and Mas receptor axis in inflammation and fibrosis. *Br J Pharmacol.* 2013;169(3):477-492. doi: <https://doi.org/10.1111/bph.12159>
50. Cherney DZI, Cooper ME, Tikkanen I, et al. Pooled analysis of Phase III trials indicate contrasting influences of renal function on blood pressure, body weight, and HbA1c reductions with empagliflozin. *Kidney Int.* 2018;93(1):231-244. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.06.017>
51. Menne J, Dumann E, Haller H, Schmidt BMW. Acute kidney injury and adverse renal events in patients receiving SGLT2-inhibitors: A systematic review and meta-analysis. Taal MW, ed. *PLOS Med.* 2019;16(12):e1002983. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002983>
52. Unnikrishnan A, Kalra S, Purandare V, Vasnawala H. Genital infections with sodium glucose cotransporter-2 inhibitors: Occurrence and management in patients with type 2 diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab.* 2018;22(6):837. doi: https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_159_17
53. Figueiredo IR, Rose SCP, Freire NB, et al. Use of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and urinary tract infections in type 2 diabetes patients: a systematic review. *Rev Assoc Med Bras.* 2019;65(2):246-252. doi: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.65.2.246>
54. Rizzi M, Trevisan R. Genitourinary infections in diabetic patients in the new era of diabetes therapy with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2016;26(11):963-970. doi: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2016.07.006>
55. Grandy S, Fox KM, Hardy E. Prevalence and recurrence of urinary tract and genital infections among adults with and without type 2 diabetes mellitus in the general population: a longitudinal cohort study. *J Diabetes Res Clin Metab.* 2013;2(1):5. doi: <https://doi.org/10.7243/2050-0866-2-5>
56. Puckrin R, Saltiel M-P, Reynier P, et al. SGLT-2 inhibitors and the risk of infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol.* 2018;55(5):503-514. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-018-1116-0>
57. 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/dc18-0033>
58. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* 2020;63(2):221-228. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-019-05039-w>
59. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes 2020. *American Diabetes Care.* 2020;43(Suppl.1):S89-S207. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-S009>
60. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., editors. *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом*. М.: УП ПРИНТ, 2019. С. 68. [Dedov II, Shestakova MV, Maiorov AYU, editors. *Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom*. М.: UP PRINT, 2019. S. 68. (In Russ.)].
61. Климонтов В.В., Корбут А.И. Нормоальбуминурическая хроническая болезнь почек при сахарном диабете // *Терапевтический архив*. — 2018. — Т. 90. — №10. — С. 94-98. [Klimontov VV, Korbut AI. Normoalbuminuric chronic kidney disease in diabetes. *Terapevticheskii arkhiv.* 2018;90(10):94-98. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/terarkh201890104-98>
62. Luciano R. *Transformative Research In Diabetic Nephropathy (TRIDENT)*. Available from: <https://medicine.yale.edu/ycci/clinicaltrials/trial/5511/?tab=healthPro>. (дата обращения: 16.10.2019).
63. Шаронова Л.А., Вербовой А.Ф. Место глифлозинов в управлении сахарным диабетом 2 типа // *Фарматека*. — 2019. — Т. 26. — № 4. — С. 105-110. [Sharonova LA, Verbovoy AF. The place of glyflosins in the management of type 2 diabetes mellitus. *Pharmateca.* 2019;26(4):105-110. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2019.4.105-110>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Салухов Владимир Владимирович, д.м.н. [Vladimir V. Salukhov, MD, PhD]; адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6 [address: 6, Academician Lebedev St., Saint-Petersburg, 194044 Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>; eLibrary SPIN: 4531-6011; e-mail: vlasaluk@yandex.ru

Халимов Юрий Шакатович, д.м.н., профессор [Yurii Sh. Khalimov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7755-7275>; eLibrary SPIN: 7315-6746; e-mail: yushkha@gmail.com

Шустов Сергей Борисович, д.м.н., профессор [Sergey B. Shustov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9075-8274>; eLibrary SPIN: 5237-2036; e-mail: sbs555@mail.ru

Попов Сергей Игоревич, к.м.н. [Sergey I. Popov, MD, PhD]; eLibrary SPIN: 6428-2981; e-mail: sergey.i.popov@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Салухов В.В., Халимов Ю.Ш., Шустов С.Б., Попов С.И. Ингибиторы SGLT2 и почки: механизмы и основные эффекты у больных сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №5. — С. 475–491. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12123>

TO CITE THIS ARTICLE:

Salukhov VV, Khalimov YS, Shustov SB, Popov ST. SGLT2 inhibitors and kidneys: mechanisms and main effects in diabetes mellitus patients. *Diabetes Mellitus.* 2020;23(5):475-491. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12123>

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.

