

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

Сахарный диабет

Diabetes mellitus

ТОМ 23
выпуск 6 (2020)

научно-практический
медицинский журнал



ЭНЦ Эндокринологический
научный центр



РОССИЙСКАЯ
АССОЦИАЦИЯ
ЭНДОКРИНОЛОГОВ

<https://www.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 15.01.2021 г.
Подписано в печать 07.02.2021 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, №6

Ноябрь-Декабрь

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)
СУПЛОВА 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
(Emerging 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 6 November-December 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
М.В. Шестакова, И.В. Кононенко, З.А. Калмыкова, А.В. Железнякова, Н.Г. Мокрышева ПОВЫШЕННЫЙ УРОВЕНЬ ГЛИКИРОВАННОГО ГЕМОГЛОБИНА (HbA_{1c}) У БОЛЬНЫХ С COVID-19 ЯВЛЯЕТСЯ МАРКЕРОМ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИИ, НО НЕ ИНДИКАТОРОМ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕГО САХАРНОГО ДИАБЕТА	504	Shestakova M.V., Kononenko I.V., Kalmykova Z.A., Zheleznyakova A.V., Mokrysheva N.G. HIGH LEVEL OF GLYCATED HEMOGLOBIN (HbA_{1c}) IN PATIENTS WITH COVID-19 IS A MARKER OF THE SEVERITY OF THE INFECTION BUT NOT AN INDICATOR OF PREVIOUS DIABETES MELLITUS
Н.А. Демидов, М.Б. Анциферов, А.В. Зилов РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ВИЛДАГЛИПТИН+МЕТФОРМИН В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ В РОССИИ (ИССЛЕДОВАНИЕ МАСТЕР)	514	Demidov N.A., Antsiferov M.B., Zilov A.V. RESULTS OF A CLINICAL TRIAL OF THE EFFICACY AND SAFETY OF VILDAGLIPTIN AND METFORMIN FIXED COMBINATION IN REAL CLINICAL PRACTICE IN RUSSIA (MASTER STUDY)
О.В. Васюкова, П.Л. Окороков, В.А. Петеркова УРОВЕНЬ ГЛИКЕМИИ НА 60-Й МИНУТЕ СТАНДАРТНОГО ПЕРОРАЛЬНОГО ГЛЮКОЗОТОЛЕРАНТНОГО ТЕСТА КАК НОВЫЙ КРИТЕРИЙ ОЦЕНКИ ИНСУЛИНОСЕКРЕЦИИ У ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ	523	Vasyukova O.V., Okorokov P.L., Peterkova V.A. ONE-HOUR POSTLOAD PLASMA GLUCOSE LEVELS AS A NEW CRITERION FOR ASSESSING INSULIN SECRETION IN OBESE CHILDREN
Е.Л. Зайцева, В.М. Жилыев, Г.Р. Галстян ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ РАН СТОП РЕКОМБИНАНТНЫМ ЧЕЛОВЕЧЕСКИМ ЭПИДЕРМАЛЬНЫМ ФАКТОРОМ РОСТА У ПАЦИЕНТОВ С ОСЛОЖНЕНИЯМИ САХАРНОГО ДИАБЕТА	532	Zaitseva E.L., Zhilyaev V.M., Galstyan G.R. LONG-TERM FOLLOW-UP OF TREATMENT OF CHRONIC FOOT WOUNDS WITH RECOMBINANT HUMAN EPIDERMAL GROWTH FACTOR IN PATIENTS WITH DIFFERENT COMPLICATIONS OF DIABETES MELLITUS
ОБЗОРЫ		REVIEWS
Е.В. Покровская, И.А. Скляник, Е.А. Шестакова, М.В. Шестакова ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ФЕКАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА С ЦЕЛЬЮ СНИЖЕНИЯ ВЕСА И УЛУЧШЕНИЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ИНСУЛИНУ	541	Pokrovskaya E.V., Sklyanik I.A., Shestakova E.A., Shestakova M.V. PROSPECTS FOR THE USE OF FECAL MICROBIOTA TRANSPLANTATION IN OBESE PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS FOR WEIGHT LOSS AND IMPROVEMENT OF INSULIN SENSITIVITY
Р.Р. Ниязов, М.А. Драницына, А.Н. Васильев, Е.В. Гавришина БИОАНАЛОГИ: РАЗРАБОТКА И ИЗУЧЕНИЕ С ПОМОЩЬЮ СОВРЕМЕННЫХ BIOTEХНОЛОГИЙ	548	Niyazov R.R., Dranitsyna M.A., Vasiliev A.N., Gavrishina E.V. BIOSIMILARS: DEVELOPMENT AND INVESTIGATION USING ACHIEVEMENTS IN MODERN BIOTECHNOLOGY

ПОВЫШЕННЫЙ УРОВЕНЬ ГЛИКИРОВАННОГО ГЕМОГЛОБИНА (HbA_{1c}) У БОЛЬНЫХ С COVID-19 ЯВЛЯЕТСЯ МАРКЕРОМ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИИ, НО НЕ ИНДИКАТОРОМ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕГО САХАРНОГО ДИАБЕТА



© М.В. Шестакова, И.В. Кононенко, З.А. Калмыкова*, А.В. Железнякова, Н.Г. Мокрышева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Прошло менее года с начала пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Первые опубликованные результаты исследований демонстрируют частое повышение показателей гликемии у пациентов без предшествующих нарушений углеводного обмена, обсуждается связь состояния углеводного обмена и течения COVID-19.

ЦЕЛЬ. Выявить частоту ранее установленного и впервые выявленного сахарного диабета (СД) у пациентов, госпитализированных в связи с COVID-19. Оценить взаимосвязь уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) с маркерами воспалительного процесса и тяжестью инфекционного заболевания.

МЕТОДЫ. В одноцентровое одномоментное ретроспективное исследование были включены 155 пациентов, госпитализированных в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ с клинико-лабораторной картиной COVID-19 и двусторонней полисегментарной вирусной пневмонией. Для диагностики нарушений углеводного обмена всем больным проводилось определение глюкозы крови при поступлении (ГКПП), глюкозы плазмы натощак (ГПН) и гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). В зависимости от наличия СД в анамнезе пациенты были разделены на 2 группы: 1) без ранее установленного СД и 2) с СД в анамнезе (Группа D). Пациенты без СД в анамнезе по уровню HbA_{1c} были подразделены на подгруппы: с HbA_{1c} ≤6,0% (Группа А), с HbA_{1c} >6,0% и <6,5% (Группа В), с HbA_{1c} ≥6,5% (Группа С). Дополнительно у всех пациентов оценивали маркеры воспаления (скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин-6 (ИЛ-6)), степень поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии легких, степени насыщения крови кислородом (SpO₂) по данным пульсоксиметрии, длительность госпитализации, исходы лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Больные с ранее установленным диагнозом СД 2 типа (СД2) составили 16,7% (n=26). Из пациентов без СД в анамнезе по совокупности показателей HbA_{1c}, ГПН и ГКПП впервые диагноз СД2 был установлен у 8 больных (5,2%), у 66 больных (42,6%) все три показателя соответствовали нормальным значениям углеводного обмена. У остальных больных (n=55) интерпретация состояния углеводного обмена была затруднена в связи с обнаруженным фактом несоответствия уровня HbA_{1c} показателям ГПН и ГКПП: в частности, уровень HbA_{1c} ≥6,5% (что соответствует диагностическому порогу СД) был выявлен у 19 больных (12,2%) при нормальных показателях ГПН и ГКПП. Стрессовой гипергликемией при поступлении и по состоянию гликемии натощак зарегистрировано не было. Вне зависимости от наличия подтвержденного СД отмечалась значимая положительная корреляция уровня HbA_{1c} с маркерами воспаления (СОЭ, СРБ, ИЛ-6) и отрицательная — со степенью сатурации кислорода (SpO₂). Пациенты с HbA_{1c} ≥6,5% без СД в анамнезе имели наиболее тяжелое течение заболевания: самую большую длительность госпитализации, наибольшее поражение легочной ткани, высокую летальность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Частота СД среди госпитализированных с COVID-19 больных составила 21,9% (из них у 16,7% диагноз СД был установлен ранее, у 5,2% — выявлен впервые). Это в 1,5 раза выше, чем в общей популяции в сопоставимой возрастной категории. У пациентов без СД в анамнезе диагностика нарушений углеводного обмена в остром инфекционном периоде затруднена. Повышенный уровень HbA_{1c} (≥6,5%), впервые выявленный в остром периоде инфекции, в сочетании с нормальными показателями ГПН и при ГКПП не может являться диагностическим критерием СД и требует динамического наблюдения. Уровень HbA_{1c} вне зависимости от наличия СД может рассматриваться как прогностический фактор в отношении тяжести новой коронавирусной инфекции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19; сахарный диабет, стресс-индуцированная гипергликемия; HbA_{1c}; маркеры воспаления

HIGH LEVEL OF GLYCATED HEMOGLOBIN (HbA_{1c}) IN PATIENTS WITH COVID-19 IS A MARKER OF THE SEVERITY OF THE INFECTION BUT NOT AN INDICATOR OF PREVIOUS DIABETES MELLITUS

© Marina V. Shestakova, Irina V. Kononenko, Zilya A. Kalmykova*, Anna V. Zheleznyakova, Natalia G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: Less than a year has passed since the start of the new coronavirus infection COVID-19 pandemic caused by SARS-CoV-2. First published research results demonstrate a frequent increase in glycemia in patients without previously diagnosed carbohydrate metabolism disorders. A possible relationship between the carbohydrate metabolism state and the course of COVID-19 is considered.

AIM: To identify the incidence of known and newly diagnosed diabetes mellitus (DM) in hospitalized patients with COVID-19 and evaluate the relationship between glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}), inflammation markers and infectious disease severity.

METHODS: A single-center, cross-sectional, retrospective study included 155 patients with confirmed COVID-19 and bilateral polysegmental viral pneumonia hospitalized in the Endocrinology Research Centre, Russian Federation. Diagnosis of carbohydrate metabolism disorders was based on the HbA_{1c} level, blood glucose level at admission (BGA) and fasting plasma glucose (FPG). Patients were divided into 2 groups: without the previously diagnosed DM (n=129, 83.3%) and with known history of DM (n=26, 16.7%). Patients without previously diagnosed DM were divided into subgroups according to HbA_{1c} levels: ≤6.0% (Group A), >6.0% HbA_{1c} <6.5% (Group B), ≥6.5% (Group C). Additionally, insulin, interleukin 6 (IL-6) and D-dimer levels were measured in all patients. Blood oxygen saturation (SpO₂) was measured by pulse oximetry, computerized tomography of lungs with calculation of lung parenchyma damage percentage.

RESULTS: Type 2 DM was previously established in 16.7% of all included patients. Among patients without DM history, DM was revealed in 8 patients (5.2%), based on HbA_{1c}, FPG and BGA. In 66 patients (42.6%) we observed no changes in carbohydrate metabolism. In 55 patients, the interpretation of carbohydrate metabolism state was difficult due to inconsistency of HbA_{1c} level with FPG and BGA: in particular, the level of HbA_{1c} ≥ 6.5% (which corresponds to the diagnostic threshold of the DM) was detected in 19 patients (12.2%) with normal FPG and BGA. No true stress hyperglycemia on admission and according to FPG was reported. Despite the presence of confirmed DM, HbA_{1c} levels positively correlated with inflammatory markers (erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, IL-6) and SpO₂. Patients with a HbA_{1c} ≥6.5% without DM history had the most severe course of the disease: longest duration of hospitalization, largest damage of the pulmonary tissue, and high lethality.

CONCLUSION: The incidence of DM among patients hospitalized with COVID-19 was 21.9% (16.7% had previous diagnosis of DM, 5.2% — newly diagnosed), which is 1.5 times higher than in general population in a comparable age category. It is difficult to assess the carbohydrate metabolism disorders in patients in acute infectious period. An increased level of HbA_{1c} (≥6.5%), first detected in the acute period of infection, in combination with normal FPG and BGA parameters, cannot be a diagnostic criterion and requires dynamic monitoring. HbA_{1c} level can be considered as a predictive factor of COVID-19 severity, independent of DM.

KEYWORDS: COVID-19; SARS-CoV-2; stress hyperglycemia; HbA_{1c}; inflammation markers

Пандемия новой коронавирусной инфекции (**CO**rona**VI**rus**D**isease 2019, COVID-19), начавшаяся в декабре 2019 г. и продолжающаяся по сей день, унесла жизни более миллиона человек во всем мире [1]. Основной и быстро достижимой мишенью вируса являются альвеолярные клетки 2 типа (AT2) легких, в связи с чем наиболее распространенным клиническим проявлением нового варианта коронавирусной инфекции является двусторонняя пневмония, у 3–4% пациентов зарегистрировано развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Ведущей теорией, объясняющей особенности клинической картины заболевания, является высокая аффинность S-гликопротеинов коронавируса к рецепторам ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ2) [2]. Установлено, что наиболее тяжелое течение COVID-19 наблюдается у лиц с хроническими заболеваниями, в том числе у больных с сахарным диабетом (СД). При СД повышаются не только экспрессия рецептора АПФ2 (во многих тканях), но и его связываемость с вирусом, что может объяснять более тяжелое течение коронавирусной инфекции [3]. Вместе с тем описаны случаи гипергликемии, впервые зарегистрированные на фоне коронавирусной инфекции [4, 5]. Такие случаи могут соответствовать следующим ситуациям:

1. впервые выявленному СД (ранее не диагностированному), когда показатели глюкозы плазмы соответствуют критериям СД и сохраняются таковыми и после выписки из стационара;

2. впервые выявленному COVID-индуцированному СД, природа которого еще не ясна [4, 5];
3. стресс-индуцированной гипергликемии (СИГ), «связанной со стационаром», которая может нормализоваться после разрешения острой ситуации [6, 7]. Дополнительное определение HbA_{1c} в этом случае позволяет дифференцировать СИГ и ранее не диагностированный СД [6–8].

ЦЕЛЬ

Выявить частоту СД (ранее установленного и впервые выявленного) у пациентов, госпитализированных в связи с COVID-19. Оценить взаимосвязь уровня HbA_{1c} с маркерами воспалительного процесса и тяжестью инфекционного заболевания.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Работа выполнена как одномоментное ретроспективное исследование, проведенное в одном центре.

Критерии включения

В исследование были включены пациенты, госпитализированные по скорой медицинской помощи в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с мая по июнь 2020 г. с диагнозом: «Коронавирусная

инфекция, вирус идентифицирован/не идентифицирован. Внебольничная вирусная пневмония». Вирусная пневмония подтверждена при проведении компьютерной томографии легких при поступлении. У 53% диагноз COVID-19 был подтвержден методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Все пациенты дали информированное согласие на обследование согласно требованиям локального этического комитета.

Критерии исключения:

1. прием системных глюкокортикостероидов до госпитализации;
2. химиотерапия и онкологические заболевания в анамнезе в течение последних 6 мес;
3. тяжелые, известные ранее заболевания почек и печени;
4. тяжелая анемия.

Условия проведения

Исследование проведено в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ, функционировавшем как стационар для пациентов с COVID-19 в соответствии с приказом Минздрава России №397 от 01.05.2020 г.

Продолжительность исследования

Исследование проводилось с 5 мая по 5 июня 2020 г. и включало набор пациентов, формирование групп исследования с последующим выполнением лабораторных исследований крови, обработкой полученных результатов.

Описание медицинского вмешательства

Всем включенным в исследование пациентам были определены:

- гликированный гемоглобин (HbA_{1c});
 - глюкоза крови при поступлении (ГКПП);
 - глюкоза плазмы натощак (ГПН);
 - иммунореактивный инсулин натощак (ИРИ);
 - клинический анализ крови (с определением уровня эритроцитов, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы, скорости оседания эритроцитов (СОЭ));
 - биохимические показатели крови (мочевина, креатинин, расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) по формуле СКД-ЕРІ, электролиты, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), билирубин, глюкоза, альбумин, лактатдегидрогеназа, ферритин);
 - С-реактивный белок (СРБ);
 - интерлейкин-6 (ИЛ-6);
 - D-димер.
- Расчетными методами определялись:
- индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR);
 - среднесуточная глюкоза плазмы (ССГП);
 - стресс-индуцированная гликемия (СИГ).

Всем пациентам проводилось антропометрическое исследование, при сборе анамнеза был задан вопрос о наличии предшествующего СД, приеме сахароснижающих препаратов. Всем пациентам проводилась пульсоксиметрия с измерением степени насыщения крови кислородом (SpO₂) и компьютерная томография легких (КТ)

при поступлении с определением процента поражения легочной паренхимы (%).

Оценка тяжести состояния пациентов при поступлении проводилась по шкале NEWS в баллах [9].

Обследование и лечение пациентов осуществлялись согласно временным методическим рекомендациям Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19», версия 6 (28.04.2020).

Методы регистрации исходов

Все лабораторные исследования образцов сыворотки крови проводились в клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

- HbA_{1c} определялся методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Метод сертифицирован NGSP (The National Glycohemoglobin Standardization Program). Значения HbA_{1c} ≤6,0% расцениваются как норма, >6,0%, но <6,5% — как высокий риск СД, ≥6,5% — как СД [10].
- Биохимическое исследование крови проводилось на автоматическом биохимическом анализаторе Architect c8000 (Abbott Laboratories, США) по стандартным методикам с использованием реагентов производителя. Референсные интервалы для биохимических показателей крови составляли: глюкоза — 3,1–6,1 ммоль/л, АЛТ — 0,0–55,0 Ед/л, АСТ — 5,0–34,0 Ед/л, креатинин — 50–98 мкмоль/л, калий — 3,5–5,1 ммоль/л, натрий — 136–145 ммоль/л, лактатдегидрогеназа — 125–220 Ед/л, альбумин — 34–48 г/л.
- ССГП была рассчитана, исходя из уровня HbA_{1c} по формуле: ССГП (ммоль/л) = 1,5944 × HbA_{1c} (%) – 2,594 [11].
- СИГ — это величина, на которую ГКПП превышает среднесуточную гликемию, рассчитанную исходя из уровня HbA_{1c}. СИГ была рассчитана по формуле: Неблагоприятным уровнем СИГ считается >4,0 ммоль/л [12].
- Маркеры воспаления: СОЭ определялась на гематологическом автоматическом анализаторе Sysmex ХЕ-210, СРБ, ферритин, ИЛ-6 — методом иммуноферментного анализа (ИФА) на автоматическом анализаторе Architect c8000 (Abbott Laboratories, США) по стандартным методикам с использованием реагентов производителя. Референсные интервалы составляли: СОЭ — 0–10 мм/ч, СРБ — 0,1–5 мг/л, ИЛ-6 — 0–10 пг/мл, ферритин — 30–300 нг/мл.
- Оценка объема изменений в паренхиме легких проводилась с помощью программы обсчета Thoracic VCAR на рабочей станции AW Server 3.2. компании General Electric. Пораженные участки паренхимы окрашивались выбранным цветом. Отдельно исключались из обсчета сосуды, участки консолидации, бронхи и ткани средостения. Автоматически определялся объем пораженной паренхимы и ее процент относительно неизменной ткани легкого, который высчитывался как для всего легкого, так и для каждой его доли.

Этическая экспертиза

Локальный этический комитет при ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России постановил одобрить возможность проведения данной научно-исследования

тельской работы, выписка из протокола № от 05.05.2020 г. Всеми пациентами подписаны информированные согласия на участие в исследовании.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Принципы расчета размера выборки. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных. Статистический анализ осуществлялся с использованием прикладных программ MS Excel версии 14.7.2 и программы Wizard версии 1.9.42 (267). Для анализа вида распределений применялся критерий Колмогорова–Смирнова. Описание количественных данных представлено в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала [25; 75], массовой доли (%). Сравнение показателей в изучаемых группах осуществляли при помощи U-критерия Манна–Уитни, χ^2 Фишера, в нескольких группах сравнение проводили с помощью критерия Крускала–Уоллиса. Для исследования взаимосвязи между признаками использовался коэффициент корреляции Спирмена с поправкой Бонферрони. Уровень значимости для всех проверяемых гипотез был принят как $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов

Из поступивших в стационар ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» 194 пациентов после применения «критериев исключения» в исследование были включены 155 пациентов. Пациенты были госпитализированы на 6–10-й день от начала появления первых симптомов заболевания (в среднем на 7–8-й день) в связи с ухудшением состояния. У всех пациентов в дебюте заболевания отмечалось повышение температуры до 38–39 градусов, большинство

принимали жаропонижающие препараты до госпитализации (парацетамол). Медиана возраста пациентов составила 59 лет [47; 72], соотношение мужчин/женщин (%) — 49,4/50,6, индекс массы тела (ИМТ) — 28,9 [25,4; 32,9] кг/м². При анализе сопутствующей патологии было установлено: 33,5% больных имели ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²), 41,4% госпитализированных страдали артериальной гипертензией, 8,3% — ишемической болезнью сердца, при этом 7 (4,46%) пациентов ранее перенесли инфаркт миокарда, 5 (3,2%) — вмешательства на коронарных артериях, 6 (3,8%) — острые нарушения мозгового кровообращения, онкологические заболевания в анамнезе отмечались у 5 (3,8%) пациентов. Заболевания легких (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма и др.) наблюдались у 13 (8,3%) больных.

В зависимости от наличия СД в анамнезе пациенты были разделены на 2 группы: без ранее установленного СД — 129 (83,3%) и с СД в анамнезе — 26 человек (16,7%, группа D) (рис. 1).

Пациенты с СД в анамнезе (группа D)

В группу вошли 26 человек: 25 с СД 2 типа (СД2) и 1 — с СД 1 типа (СД1), длительность СД составляла 4–23 года. Инсулинотерапию получали 10 пациентов (5 в виде монотерапии и 5 — комбинацию продленного инсулина с пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП)). Медиана HbA_{1c} составила 8,3% [7,5; 9,4] (табл. 1).

Пациенты без СД в анамнезе

Согласно уровню HbA_{1c} были подразделены на 3 группы (рис. 1):

- с HbA_{1c} $\leq 6,0\%$ (Группа А, n = 66);
- с HbA_{1c} $> 6,0\%$ но $< 6,5\%$ (Группа В, n = 36);
- с HbA_{1c} $\geq 6,5\%$ (Группа С, n = 27).

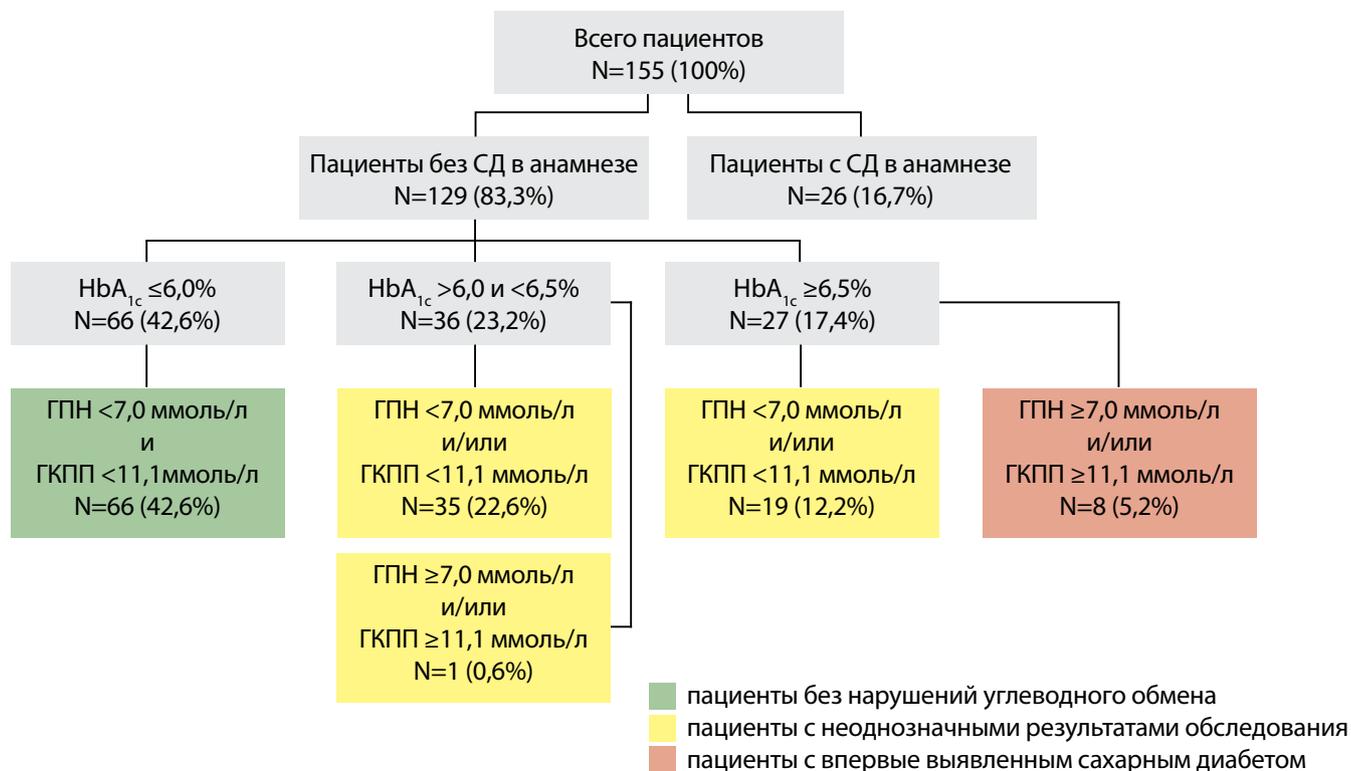


Рисунок 1. Характеристика показателей углеводного обмена у госпитализированных больных с COVID-19 и внебольничной двусторонней полисегментарной вирусной пневмонией.

СД — сахарный диабет; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; ГПН — глюкоза плазмы натощак; ГКПП — глюкоза крови при поступлении.

Таблица 1. Клиническая характеристика и показатели углеводного обмена у пациентов, госпитализированных с COVID-19, в зависимости от исходного уровня гликированного гемоглобина и наличия сахарного диабета в анамнезе

Показатели	Пациенты без СД в анамнезе			Пациенты с СД в анамнезе (n=26) Группа D	Критерий Крускала– Уоллиса p
	HbA _{1c} ≤6,0% (n=66) Группа A	HbA _{1c} >6,0%, но <6,5% (n=36) Группа B	HbA _{1c} ≥6,5% (n=27) Группа C		
HbA _{1c} , %	5,8 [5,7; 5,9]	6,3 [6,2; 6,4]	6,7 [6,5; 7,0]*	8,3 [7,5; 9,4]**	<0,001
Пол, количество, % м/ж	42/24 64%/36%	13/23 36%/64%	14/13 52%/48%	8/18 31%/69%	0,009
Возраст, лет	51 [42; 62]	63 [54,75; 75,5]	69 [49,5; 79,5]*	66,5 [60; 71,75]	< 0,001
ИМТ, кг/м ²	27,5 [24,5; 30,4]	29,9 [24,7; 34]	29,6 [25,7; 34,6]	30,8 [28; 35,5]	0,082
Гемоглобин, г/л	141 [131; 148]	130 [123; 140]	132 [121; 140]*	131,5 [114; 137]	0,003
ГПН, ммоль/л	5,01 [4,8; 5,3]	5,31 [5,05; 5,85]	5,46 [5,05; 6,3]*	8,45 [7,7; 10,6]**	<0,001
ГКПП, ммоль/л	5,75 [5,4; 6,3]	6,44 [5,92; 6,93]	6,4 [5,85; 7,56]*	10,8 [8,97; 12,84]**	<0,001
ССГП, ммоль/л	6,65 [6,49; 6,81]	7,45 [7,29; 7,61]	8,09 [7,8; 8,6]	10,64 [9,3; 12,4]	<0,001
СИГ, ммоль/л	-0,79 [-1,27; -1,23]	-0,88 [-1,4; -0,53]	-1,78 [-2,26; -0,84]	0,36 [-1,12; 1,56]	<0,001
pСКФ по EPI, мл/мин/1,73 м ²	89,8 [76,6; 100,1]	72,7 [60,7; 93,3]	81,3 [63,1; 97,1]*	76,5 [52,1; 89,5]	0,002

Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала [25; 75], массовой доли (%). Сравнение в группах проводили с помощью критерия Крускала–Уоллиса. HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; ИМТ — индекс массы тела; pСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; ССГП — среднесуточный уровень глюкозы плазмы за последние 3 мес; СИГ — стресс-индуцированная гипергликемия, ммоль/л; ГКПП — глюкоза крови при поступлении, ммоль/л.

* — достоверные различия между группами A и C, p<0,05.

** — достоверные различия между группами D и C, p<0,001.

Результаты исследования пациентов без СД в анамнезе

- **Группа A с «недиабетическим» уровнем HbA_{1c} ≤6,0% (n=66).**

У всех пациентов этой группы показатели ГПН и ГКПП не превышали значений, соответствующих диагностическим критериям СД (рис. 1). Таким образом, у 42,6% всех госпитализированных больных нарушения углеводного обмена выявлены не были. Медиана HbA_{1c} составила 5,8% [5,7; 5,9] (табл. 1).

- **Группа B с пограничным уровнем HbA_{1c} >6,0% и <6,5% (n=36).**

У всех пациентов этой группы, за исключением 1 человека, показатели ГПН и ГКПП не превышали значений, соответствующих диагностическим критериям СД. Однако, учитывая пограничный уровень HbA_{1c}, соответствующий высокому риску СД, мы не смогли однозначно классифицировать состояние углеводного обмена у этих больных. Медиана HbA_{1c} составила 6,3% [6,2; 6,4] (табл. 1).

- **Группа C с «диабетическим» уровнем HbA_{1c} ≥6,5% (n=27).**

У 8 пациентов этой группы одновременно отмечалось повышение или ГПН ≥7,0 ммоль/л, и/или ГКПП ≥11

ммоль/л, что в сочетании с «диабетическим» уровнем HbA_{1c} позволило поставить диагноз «впервые выявленного» СД2. Медиана возраста этих пациентов составила 65,5 года. Эта группа составила 5,2% всех госпитализированных больных.

У 19 пациентов этой группы, несмотря на «диабетический» уровень HbA_{1c}, показатели ГПН и ГКПП не превышали значений, соответствующих диагностическим критериям СД, что не позволяло однозначно классифицировать состояние углеводного обмена. Медиана HbA_{1c} составила 6,7% [6,5; 7,0] (табл. 1).

Клиническая характеристика и показатели углеводного обмена у пациентов, госпитализированных с COVID-19, в зависимости от исходного уровня HbA_{1c} и наличия СД в анамнезе представлены в табл. 1.

Анализ степени воспалительного процесса по группам

Пациенты группы C (HbA_{1c} ≥6,5% и без СД в анамнезе) составляли наиболее тяжелую когорту пациентов среди всех обследованных лиц. У 76% больных данной группы имелась 3–4 стадия поражения легких по данным КТ (табл. 2). Перевод в отделение реанимации в связи с ухудшением состояния для неинвазивной вентиляции

легких потребовался 8 пациентам (30%), двое из которых скончались.

При сравнении с пациентами группы А (без СД с $HbA_{1c} \leq 6,0\%$) пациенты группы С были значительно старше (51 год и 69 лет соответственно), имели значительно ниже уровень гемоглобина в общем анализе крови (141 г/л и 132 г/л), более высокий уровень СРБ (54,5 мг/л и 92,5 мг/л), СОЭ (32 мм/ч и 47,5 мм/ч), ИЛ-6 (10,2 пг/мл и 44,9 пг/мл), более тяжелое состояние на момент госпитализации (4 балла и 5,5 балла по NEWS), более низкие уровни SpO_2 (95% и 93%) и более продолжительный период госпитализации (12 и 15 дней) (табл. 2).

При сравнении с пациентами группы А ($HbA_{1c} \leq 6,0\%$) пациенты группы D (с СД в анамнезе) были старше ($p < 0,001$), имели более высокий ИМТ ($p = 0,015$), ниже уровень гемоглобина ($p = 0,001$), СКФ ($p < 0,001$), выше уровень СОЭ ($p = 0,045$). Однако по остальным показателям достоверных отличий не было (табл. 2).

При сопоставлении пациентов группы С ($HbA_{1c} \geq 6,5\%$ без СД в анамнезе) и пациентов группы D (с анамнезом СД) было получено, что эти группы были сопоставимы по уровню маркеров воспаления (ИЛ-6, СРБ, СОЭ), но имели достоверно более низкую SaO_2 и худшие исходы (перевод в ОРИТ и летальные исходы), несмотря на отсутствие СД в анамнезе и более низкие показатели гликемии и HbA_{1c} (табл. 2, рис. 2).

Наиболее благоприятные исходы заболевания наблюдались в группе А у больных с нормогликемией и $HbA_{1c} \leq 6,0\%$.

При проведении анализа ранговой корреляции уровня HbA_{1c} во всей выборке были получены (рис. 3):

- умеренная положительная связь с возрастом пациентов: $r = 0,388$ ($p = 0,000001$);
- слабые положительные связи с: ИМТ — $r = 0,22$ ($p = 0,016$), СОЭ — $r = 0,27$ ($p = 0,0008$); СРБ — $r = 0,2$ ($p = 0,0135$), с ИЛ-6 — $r = 0,19$ ($p = 0,035$); с НОМА-IR — $r = 0,23$ ($p = 0,005$);

- умеренная отрицательная связь с гемоглобином (Hb) — $r = -0,32$ ($p = 0,00005$);
- слабые отрицательные связи с уровнем сатурации кислорода крови (SpO_2 , %) — $r = -0,17$ ($p = 0,04$); с рСКФ — $r = -0,28$ ($p = 0,0004$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании суммарная частота выявления СД у больных, госпитализированных в связи с COVID-19, составила 21,9%. Из них доля больных с ранее установленным СД составила 16,7% (медиана возраста 66,5 года), доля лиц с впервые выявленным СД — 5,2% (медиана возраста — 65,5 года). Практически все эти больные (за исключением 1 случая с ранее установленным СД1) имели СД2. Поэтому в обсуждении результатов мы будем сопоставлять все полученные данные с частотой выявления СД2. Аналогичные данные были получены в другом крупном COVID-госпитале Москвы, где частота встречаемости СД среди 1007 больных в аналогичной возрастной категории составляла 26,1% [13]. По данным Российского национального эпидемиологического кросс-секционного исследования NATION по выявлению распространенности СД2 среди взрослого населения страны в возрасте 20–79 лет, установлено, что СД2 имеют 5,4% населения. Максимальная распространенность СД2 отмечалась в возрасте 65–69 лет и составляла 13,6% [14]. Таким образом, сравнивая встречаемость СД2 в России в общей популяции с таковой в COVID-госпиталях в сопоставимой возрастной категории, можно сделать вывод, что распространенность СД среди заболевших COVID-19 в 1,5–1,9 раза выше, чем в общей популяции. Это свидетельствует о высокой уязвимости больных диабетом к новой коронавирусной инфекции.

Результаты опубликованных с момента начала пандемии COVID-19 исследований демонстрируют нередко впервые зафиксированную гипергликемию у пациентов

Таблица 2. Исходы заболевания в группах больных в зависимости от исходного уровня гликированного гемоглобина

	Пациенты без СД в анамнезе			Пациенты с СД в анамнезе	Критерий Крускала–Уоллиса р
	$HbA_{1c} \leq 6,0\%$ (n=66) Группа А	$HbA_{1c} > 6,0\%$, но $< 6,5\%$ (n=36) Группа В	$HbA_{1c} \geq 6,5\%$ (n=27) Группа С	СД (n=26) Группа D	
Тяжесть состояния по шкале NEWS, баллы	4 [1,25; 6]	4 [2; 7]	6 [3; 7] *	3 [2; 5]	0,050
Длительность госпитализации, дни	12 [11; 14]	14 [11; 16]	15 [13; 18,5]*	12 [11; 14]**	<0,001
Пациенты, переведенные в ОРИТ, n (%)	0	4 (11%)	8 (30%)	4 (15%)	<0,001
Умерли, n (%)	0	1 (3%)	2 (7%)	0	0,102

Данные представлены в виде медианы с 25 и 75 интерквартильным интервалом медианы (Ме) и интерквартильного интервала [25; 75], массовой доли (%). Сравнение в группах проводили с помощью критерия Крускала–Уоллиса. HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; СРБ — С-реактивный белок; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; КТ — компьютерная томография; SpO_2 — уровень сатурации крови кислородом; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; СД — сахарный диабет; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии.

* — достоверные различия между группами А и С, $p < 0,05$.

** — достоверные различия между группами D и С, $p < 0,001$.

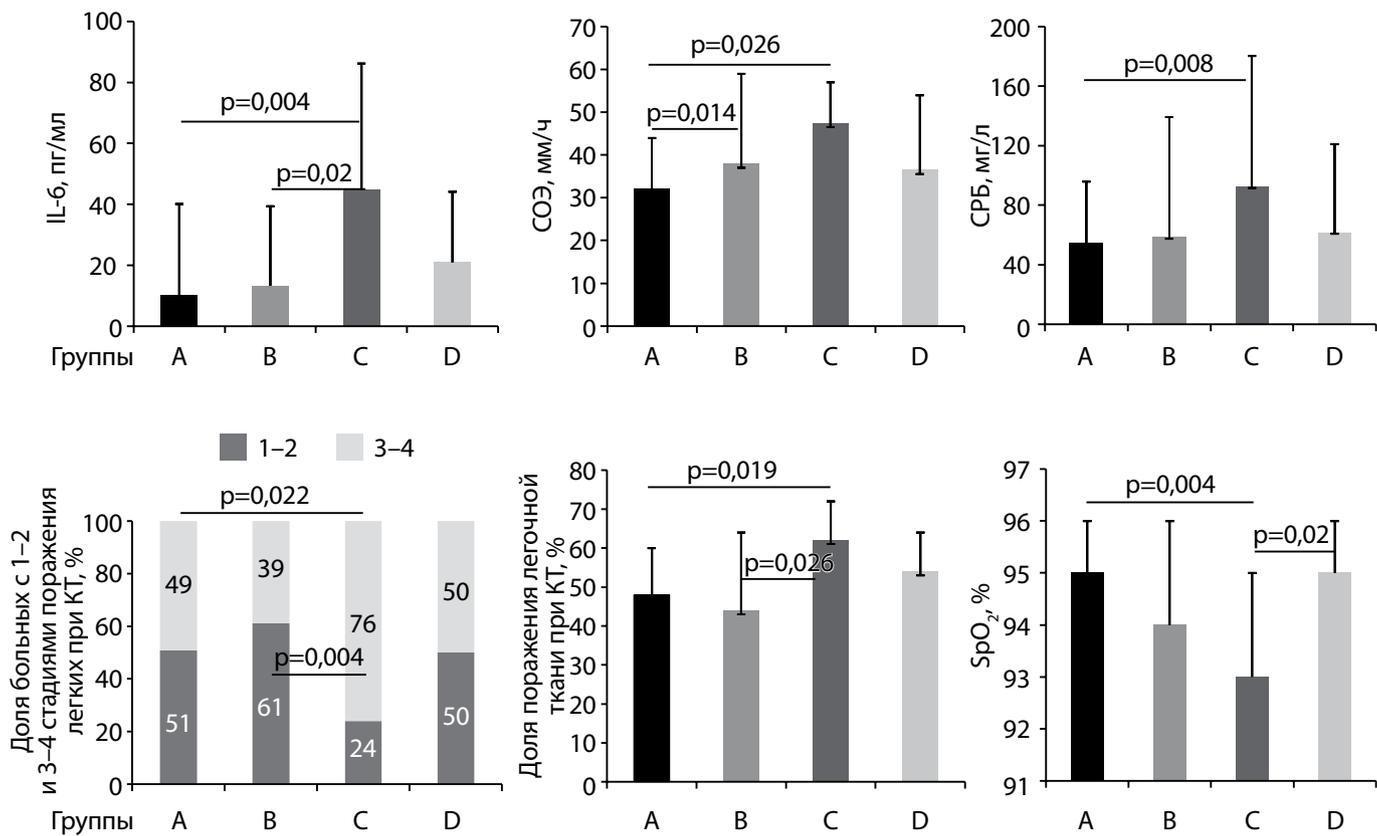


Рисунок 2. Факторы воспаления, степени насыщения крови кислородом и объем поражения легочной ткани в группах больных в зависимости от исходного уровня гликированного гемоглобина.

СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок; КТ — компьютерная томография; SpO₂ — уровень сатурации крови кислородом.

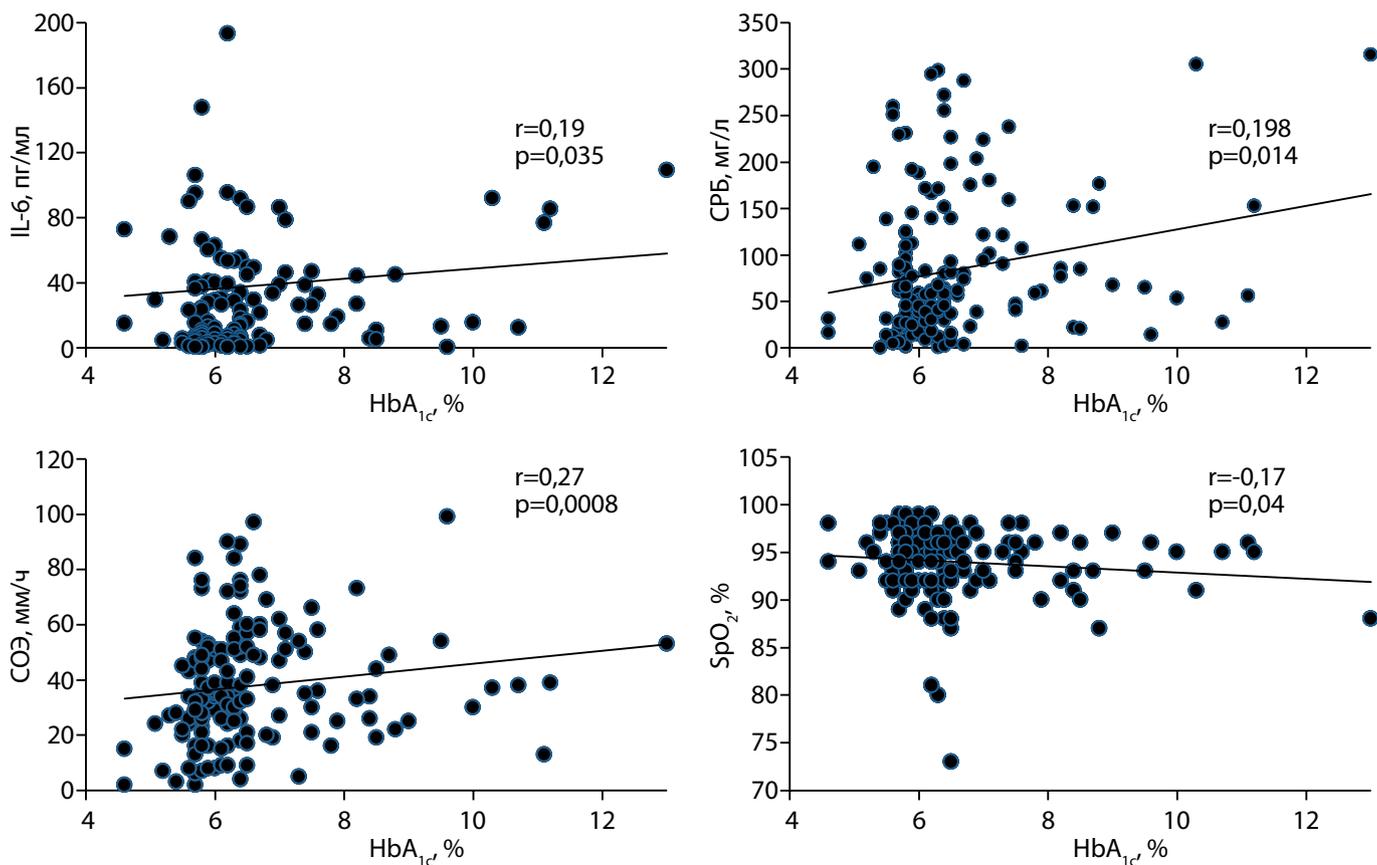


Рисунок 3. Корреляционный анализ связи маркеров воспаления (СОЭ, СРБ, ИЛ6) и степени насыщения крови кислородом (SpO₂) и исходного уровня гликированного гемоглобина.

СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок; SpO₂ — уровень сатурации крови кислородом.

с COVID-19 [15, 16]. Опубликован также клинический случай развития кетоацидоза на фоне COVID-19 у пациента без каких-либо установленных нарушений углеводного обмена в анамнезе [17]. Разграничить случаи ранее не диагностированного СД от впервые выявленного или от СИГ позволяет уровень HbA_{1c} , отражающий состояние углеводного обмена за предшествующие 2,5–3 мес [18].

В нашем исследовании не было выявлено случаев выраженной СИГ. Иными словами, уровень ГПП существенно не превышал значения среднесуточной гликемии, рассчитанной на основании текущего уровня HbA_{1c} . Так, у пациентов без СД в анамнезе (группы А, В и С) максимальные значения СИГ не превышали 1,64 ммоль/л, а у больных с СД (группа D) были не более 2,1 ммоль/л. Клинически и прогностически значимым принято считать прирост гликемии в ответ на стресс на 4,4 ммоль/л и более, что повышает вероятность тяжелого течения и летального исхода у больных СД, находящихся в критическом состоянии [6, 7, 12]. Отсутствие СИГ у наших больных со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 было для нас не вполне понятно, поскольку впервые выявленное повышение гликемии в стационаре у лиц без СД в анамнезе отмечается достаточно часто: у 32–38% больных в обычном стационаре, у 41% пациентов в критическом состоянии с острыми коронарными синдромами, у 44% пациентов с сердечной недостаточностью и у 80% пациентов, перенесших кардиохирургические операции [19, 20]. Описано, что новая коронавирусная инфекция также сопровождается высокой частотой развития СИГ. Опубликованы данные о развитии СИГ примерно у 50% госпитализированных по поводу COVID-19 пациентов, при этом СД был лишь у 7% из них [21].

Также неожиданной находкой нашего исследования явилось обнаружение относительно высоких значений HbA_{1c} у лиц без СД в анамнезе и без сопутствующей гипергликемии: у 23,2% больных был выявлен $HbA_{1c} > 6,0\%$ и $< 6,5\%$, у 12,2% пациентов — $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ (рис. 1). Мы проанализировали наиболее очевидные факторы, которые могли бы привести к ложному завышению уровня HbA_{1c} [22]: нарушение обмена триглицеридов, билирубина, железа, анемия, избыточное применение определенных групп лекарственных препаратов и др. Большинство указанных факторов у исследуемых пациентов было исключено. Уровни железа и витамина B_{12} не определялись, однако, учитывая отсутствие у пациентов анемии, можно косвенно исключить недостаток этих веществ как причину повышения HbA_{1c} . Часть пациентов принимали парацетамол, в среднем 1000 мг/сут. Это явно недостаточная доза для потенциального воздействия на процесс гликирования. Поскольку по данным литературы повышение уровня HbA_{1c} описано при длительном (более 4 мес) приеме аспирина в гораздо больших дозах [22, 23]. Учитывая наличие двусторонней полисегментарной вирусной пневмонии у исследуемых пациентов, метаболический ацидоз мог стать причиной ложного повышения HbA_{1c} . На фоне нарушений альвеолярной вентиляции легких и нарастающего воспаления наблюдаются серьезные изменения газового и ионного состава крови — повышается уровень углекислого газа, снижается количество кислорода, снижается уровень калия в цитоплазме кардиомиоцитов, что в итоге приводит

к респираторному и метаболическому ацидозу [24]. Однако выраженного метаболического ацидоза у больных мы не наблюдали.

Многие исследователи также нередко регистрировали «диабетический» уровень $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ впервые у пациентов без СД, госпитализированных в связи с тяжелым течением COVID-19 [25–27]. Однако все эти авторы без исключения интерпретировали данный уровень HbA_{1c} как ранее не распознанный СД2. Мы же считаем это ошибочным мнением, поскольку такой уровень HbA_{1c} при истинном СД без сахароснижающей терапии обязательно должен сочетаться с высокими значениями ГПН и ГПП. В нашем исследовании всем критериям впервые выявленного СД2 (по HbA_{1c} , ГПН и ГПП) соответствовали лишь 5,2% больных, в то время как у 19 больных (12,2%) «диабетический» уровень HbA_{1c} не сопровождался повышением ГПН и ГПП.

Исключив наиболее очевидные причины «ложного» (без предшествующего СД) завышения уровня HbA_{1c} у наших пациентов с COVID-19, мы предположили, что, возможно, вирус SARS-CoV-2 может непосредственно повреждать молекулу гемоглобина, принимая внутрь эритроцитов. Проникновение SARS-CoV-2 в клетки опосредованно S-белком (spike-белок, шип), который сначала связывается со своим рецептором — АПФ2 — на поверхности клетки-мишени, а затем сливается с ее цитоплазматической мембраной. В процессе созревания и сборки вируса S-белок встраивается в шероховатый эндоплазматический ретикулум во время трансляции и гликозилируется. Гликозилирование необходимо для правильного сворачивания и транспорта S-белка [28, 29]. Есть данные, что вирус SARS-CoV-2 способен проникать в эритроциты через особый тип рецепторов — $Vand3$, и взаимодействовать с гемом и порфирином [28, 30]. Если это так, то возможно, что метод высокоэффективной жидкостной хроматографии, используемый для анализа степени соединения глюкозы с молекулой гемоглобина, определяет не только процесс гликозилирования гемоглобина, но и гликозилированные спайки вируса, что и приводит к завышению уровня HbA_{1c} в остром периоде заболевания. Подтверждение этой гипотезы требует дополнительных исследований и наблюдения за уровнем HbA_{1c} после выздоровления и элиминации вируса из организма.

Особенный интерес представляют полученные в ходе нашего исследования данные о наиболее тяжелом течении заболевания у группы пациентов с $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ без предшествующего СД в анамнезе, что подтверждается результатами и других авторов [25, 31]. Ассоциация HbA_{1c} с маркерами воспаления, со степенью насыщения крови кислородом, а также более тяжелое течение заболевания у больных данной группы (более длительный период госпитализации, худшие исходы госпитализации, более тяжелое поражение легочной ткани) позволяют рассматривать HbA_{1c} как маркер тяжести заболевания. При этом показатели HbA_{1c} также коррелируют с маркерами воспаления, гиперкоагуляции и уровнем сатурации кислородом крови у пациентов и с исходами заболевания. Большая тяжесть вирусной инфекции у лиц без СД в анамнезе, но с высоким уровнем HbA_{1c} еще раз подтверждает нашу гипотезу о первичном поражении эритроцитов вирусом SARS-CoV-2.

Ограничения исследования

У групп пациентов без СД и с $HbA_{1c} > 6,0\%$ нельзя исключить наличие ранее не выявленных нарушений углеводного обмена. Определение глюкозы крови проводилось всем больным только при поступлении и однократно натощак. Возможно, что более частый контроль гликемии и/или непрерывное мониторирование гликемии позволили бы выявить стрессовую гипергликемию у госпитализированных больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При анализе показателей углеводного обмена у 155 пациентов, госпитализированных с новой коронавирусной инфекцией, установлено, что СД встречался у 21,9% пациентов, из них у 16,7% имелся СД в анамнезе, у 5,2% диагноз СД2 был подтвержден впервые. У 42,6% пациентов показатели углеводного обмена были в норме. У оставшихся 35,5% госпитализированных больных, не имевших СД в анамнезе, интерпретация состояния углеводного обмена была затруднена в связи с расхождением данных гликемии и HbA_{1c} . Отмечалась значимая положительная корреляция уровня HbA_{1c} с маркерами воспаления (СОЭ, СРБ, ИЛ-6) и отрицательная — с SpO_2 . У пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 HbA_{1c} может рассматриваться как прогностический фактор в отношении

тяжести заболевания, его длительности и исходов, но неоднозначно может быть диагностическим критерием СД. Повышение HbA_{1c} при нормальных показателях гликемии требует отдельного анализа и указывает на необходимость дальнейшего наблюдения данных больных.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование выполнено за счет гранта Минобрнауки РФ (соглашение № 075-15-2020-899).

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

Участие авторов. Шестакова М.В. — концепция и дизайн работы, финальный анализ результатов и редактирование текста рукописи; Кононенко И.В. — сбор и анализ клинического материала, написание статьи; Калмыкова З.А. — сбор и анализ клинического материала, написание статьи; Железнякова А.В. — статистическая обработка данных, редактирование текста рукописи; Мокрышева Н.Г. — финальный анализ результатов и редактирование текста рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Благодарности. Всем медицинским специалистам (врачам, медицинским сестрам, сотрудникам лабораторий), работавшим в «красной» и «зеленой» зонах COVID-госпиталя в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- World Health Organization. [Internet]. *Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports*. [cited 2020 May 30]. Доступно по ссылке: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280.e8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- 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>
- Bode B, Garrett V, Messler J, et al. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol*. 2020;14(4):813-821. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296820924469>
- Thaweerat W. Current evidence on pancreatic involvement in SARS-CoV-2 infection. *Pancreatology*. 2020;20(5):1013-1014. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2020.05.015>
- Liao W-I, Wang J-C, Chang W-C, et al. Usefulness of Glycemic Gap to Predict ICU Mortality in Critically Ill Patients With Diabetes. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(36):e1525. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001525>
- Falciglia M, Freyberg RW, Almenoff PL, et al. Hyperglycemia-related mortality in critically ill patients varies with admission diagnosis. *Crit Care Med*. 2009;37(12):3001-3009. doi: <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181b083f7>
- Cormio M, Barile L, Citerio G, et al. Feasibility and advantages of normothermia in patients with acute cerebral damage: preliminary results of a prospective randomised study. *Crit Care*. 2001;5(Suppl 1):P184. doi: <https://doi.org/10.1186/cc1251>
- National Health Service (NHS) England. [Internet] *Resources to support the safe adoption of the revised National Early Warning Score (NEWS2)*. [cited 2020 May 5]. Доступно по ссылке: www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/12/Patient_Safety_Alert_-_adoption_of_NEWS2.pdf
- American diabetes association: diabetes statistics. [Internet] [cited 2020 May 5]. Доступно по ссылке: <https://www.diabetes.org/resources/statistics/statistics-about-diabetes>
- Greci LS, Kailasam M, Malkani S, et al. Utility of HbA1c Levels for Diabetes Case Finding in Hospitalized Patients With Hyperglycemia. *Diabetes Care*. 2003;26(4):1064-1068. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.26.4.1064>
- Rau C-S, Wu S-C, Chen Y-C, et al. Stress-Induced Hyperglycemia in Diabetes: A Cross-Sectional Analysis to Explore the Definition Based on the Trauma Registry Data. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(12):1527. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph14121527>
- Глыбочко П.В., Фомин В.В., Авдеев С.Н., и др. Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке // *Клин Фармакол Тер*. — 2020. — Т. 29. — №2. — С. 21-29. [Glybochko PV, Fomin VV, Avdeev SN, et al. Clinical characteristics of 1007 patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia who needed respiratory support. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;29(2):21-29 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2020-2-21-29>
- Шестакова М.В., Дедов И.И. Сахарный диабет в Российской Федерации: аргументы и факты // *Терапевтический архив*. — 2016. — Т. 88. — №10. — С. 4-8. [Shestakova MV, Dedov II. Diabetes mellitus in the Russian Federation: Arguments and facts. *Ter Arkh*. 2016;88(10):4-8. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/terarkh201688104-8>
- Li X, Xu S, Yu M, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):110-118. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.006>
- Ceriello A. Hyperglycemia and COVID-19: What was known and what is really new? *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;167(1):108383. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108383>
- Chee YJ, Ng SJH, Yeoh E. Diabetic ketoacidosis precipitated by Covid-19 in a patient with newly diagnosed diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;164(1):108166. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108166>
- Chee YJ, Ng SJH, Yeoh E. International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1327-1334. doi: <https://doi.org/10.2337/dc09-9033>
- Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, et al. Management of Hyperglycemia in Hospitalized Patients in Non-Critical Care Setting: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(1):16-38. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2098>

20. Kosiborod M, Inzucchi SE, Spertus JA, et al. Elevated Admission Glucose and Mortality in Elderly Patients Hospitalized With Heart Failure. *Circulation*. 2009;119(14):1899-1907. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.821843>
21. Singh AK, Singh R. Hyperglycemia without diabetes and new-onset diabetes are both associated with poorer outcomes in COVID-19. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;167(14):108382. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108382>
22. Mohan V, Unnikrishnan R, Anjana R. Drugs affecting HbA1c levels. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16(4):528. doi: <https://doi.org/10.4103/2230-8210.98004>
23. Giugliano D. Increased glycosylated haemoglobin A1 in opiate addicts: Evidence for a hyperglycaemic effect of morphine. *Diabetologia*. 1982;22(5):528. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00253587>
24. Marcovecchio ML. Complications of Acute and Chronic Hyperglycemia. *US Endocrinol*. 2017;13(01):17. doi: <https://doi.org/10.17925/USE.2017.13.01.17>
25. Wang Z, Du Z, Zhu F. Glycosylated hemoglobin is associated with systemic inflammation, hypercoagulability, and prognosis of COVID-19 patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;164(01):108214. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108214>
26. Smith SM, Boppana A, Traupman JA, et al. Impaired glucose metabolism in patients with diabetes, prediabetes, and obesity is associated with severe COVID-19. *J Med Virol*. 2021;93(1):409-415. doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.26227>
27. Bode B, Garrett V, Messler J, et al. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol*. 2020;14(4):813-821. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296820924469>
28. Wenzhong L, Hualan L. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. *ChemRxiv*. 2020. doi: <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11938173.v4>
29. Арутюнов Г.П., Козиолова Н.А., Тарловская Е.И., и др. Согласованная позиция экспертов Евразийской ассоциации терапевтов по некоторым новым механизмам патогенеза COVID-19: фокус на гемостаз, вопросы гемотрансфузии и систему транспорта газов крови // *Кардиология*. — 2020. — Т. 60. — №5. — С. 9-19. [Arutyunov GP, Koziova NA, Tarlovskaya EI, et al. The Agreed Experts' Position of the Eurasian Association of Therapists on Some new Mechanisms of COVID-19 Pathways: Focus on Hemostasis, Hemotransfusion Issues and Blood gas Exchange. *Kardiologiya*. 2020;60(5):9-19 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.5.n1132>
30. Cosic I, Cosic D, Loncarevic I. RRM Prediction of Erythrocyte Band3 Protein as Alternative Receptor for SARS-CoV-2 Virus. *Appl Sci*. 2020;10(11):4053. doi: <https://doi.org/10.3390/app10114053>
31. Sathish T, Mello GT, Cao Y. Is newly diagnosed diabetes a stronger risk factor than pre-existing diabetes for COVID-19 severity? *J Diabetes*. 2021;13(2):177-178. doi: <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13125>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

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

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

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

Железнякова Анна Викторовна, к.м.н. [Anna V. Zheleznyakova, MD, PhD];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9524-0124>; eLibrary SPIN: 8102-1779; e-mail: azhelez@gmail.com

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Шестакова М.В., Конonenко И.В., Калмыкова З.А., Железнякова А.В., Мокрышева Н.Г. Повышенный уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) у больных с COVID-19 является маркером тяжести течения инфекции, но не индикатором предшествующего сахарного диабета // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №6. — С. 504-513. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12702>

TO CITE THIS ARTICLE:

Shestakova MV, Kononenko IV, Kalmykova ZA, Zheleznyakova AV, Mokrysheva NG. High level of glycated hemoglobin (HbA_{1c}) in patients with COVID-19 is a marker of the severity of the infection but not an indicator of previous diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(6):504-513. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12702>

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ВИЛДАГЛИПТИН+МЕТФОРМИН В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ В РОССИИ (ИССЛЕДОВАНИЕ МАСТЕР)



© Н.А. Демидов^{1*}, М.Б. Анциферов², А.В. Зиллов³

¹Городская больница г. Московский Департамента здравоохранения города Москвы, Москва

²Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы, Москва

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

ОБОСНОВАНИЕ. Широкая распространенность сахарного диабета 2 типа (СД2) и ассоциированные с ним высокая смертность и инвалидизация являются причиной постоянного активного поиска эффективных подходов к сахароснижающей терапии. Последние годы ознаменовались изменением в стратегии начала терапии СД2. В клинических исследованиях получены доказательства преимуществ назначения комбинированной терапии с момента постановки диагноза. Представляется важным изучение данного варианта терапии и в реальной клинической практике.

ЦЕЛЬ. Оценка эффективности и безопасности стартовой терапии препаратом Галвус Мет[®] по сравнению с любыми другими подходами комбинированной пероральной терапии, используемыми в повседневной клинической практике.

МЕТОДЫ. Многоцентровое проспективное наблюдательное исследование в 15 регионах России продолжительностью 6 мес. Включение пациентов в исследование производилось врачами-эндокринологами после принятия решения о назначении терапии. В исследование были включены мужчины и женщины старше 18 лет с впервые диагностированным или ранее не леченным СД2 и уровнем гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) >7,5%, из которых были сформированы две группы. В первую группу вошли пациенты, получавшие вилдаглиптин+метформин (Галвус Мет[®]) в фиксированной дозе 50/1000 мг (n=729), во вторую (группу сравнения) — пациенты, получающие другую двойную комбинацию (за исключением инсулина и глюкагоноподобного пептида 1), n=669. Первичная конечная точка определялась как доля пациентов (%), достигших к окончанию наблюдения уровня HbA_{1c} <7,0% без доказанной гипогликемии. Для оценки частоты гипогликемий использовался опросник NHPQ.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Завершили исследование 1385 пациентов. В группе сравнения пациенты наиболее часто (66,5%) получали комбинацию метформина и производных сульфонилмочевины. В группе Галвус Мет[®] 68,7% пациентов достигли уровня HbA_{1c} <7,0% без доказанной гипогликемии, что статистически значимо больше, чем в группе сравнения (40,7%, p<0,001). Терапия Галвус Мет[®] способствовала достоверно большему снижению уровня HbA_{1c} к окончанию исследования, чем терапия другими комбинациями сахароснижающих препаратов (снижение HbA_{1c} составило 1,6±0,8% и 1,4±0,9% соответственно, p<0,001). В группе Галвус Мет[®] средний уровень HbA_{1c} к окончанию исследования достиг 6,7±0,6%, в группе сравнения — 7,1±0,8% (p<0,001). Также в группе пациентов, получавших Галвус Мет[®], масса тела снизилась на 3,2±3,9 кг, а в группе сравнения — на 1,3±4,8 кг, p<0,001. Частота эпизодов гипогликемии в группе Галвус Мет[®] к концу исследования была значимо ниже, чем в группе сравнения: 0,8±0,7 эпизода на 1 человека против 1,4±0,8, p=0,037. В группе Галвус Мет[®] также было значимо меньше нежелательных явлений (4,9% против 17,7%, p<0,001).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В условиях реальной клинической практики стартовая терапия Галвус Мет[®] продемонстрировала лучшую эффективность и безопасность по показателям достижения гликемического контроля, динамики HbA_{1c}, влияния на массу тела, частоты гипогликемических состояний в сравнении с другой комбинированной пероральной сахароснижающей терапией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; вилдаглиптин; HbA_{1c}

RESULTS OF A CLINICAL TRIAL OF THE EFFICACY AND SAFETY OF VILDAGLIPTIN AND METFORMIN FIXED COMBINATION IN REAL CLINICAL PRACTICE IN RUSSIA (MASTER STUDY)

© Nikolay A. Demidov^{1*}, Mikhail B. Antsiferov², Alexey V. Zilov³

¹Moscow Department of Health, Moscow, Russia

²Endocrinology Dispensary of the Moscow Department of Health, Moscow, Russia

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

BACKGROUND: The widespread prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM), high mortality and disability of such patients are the reason for the constant active search for effective approaches to hypoglycemic therapy. Recent years have been marked by a change in the strategy for treatment initiation of T2DM. In clinical studies, evidence has been obtained about the benefits of prescribing combination therapy from the time of diagnosis. It seems important to study this treatment option also in real clinical practice.

AIMS: To evaluate the effectiveness and safety of the initiation with Galvus Met® as compared with any other combination therapy approaches used in everyday clinical practice.

MATERIALS AND METHODS: multicenter prospective observational study in 15 regions of Russia lasting 6 months. Patients were included in the study after the endocrinologist made a decision on the appointment of therapy. Of the men and women over 18 years of age with first diagnosed or previously untreated type 2 diabetes and a level of glycated hemoglobin >7.5%, two groups were formed. The first group included patients who received vildagliptin + metformin (Galvus Met®) in a fixed dose of 50/1000 mg, n=729, the second — another double combination (with the exception of insulin and GLP-1), n=669. The primary endpoint was defined as the proportion of patients (%) who achieved the level of HbA_{1c} <7.0% without proven hypoglycemia at the end of the observation. The NHPQ questionnaire was used to assess the frequency of hypoglycemia.

RESULTS: 1385 patients completed the study. For the other combination therapy group, metformin and sulfonylurea derivatives were most often selected (66.5%). In the Galvus Met® group, 68.7% of patients achieved an HbA_{1c} level of <7.0% without proven hypoglycemia, which is significantly better compared to the group of other combinations (40.7%, p <0.001). Galvus Met® therapy contributed to a significantly greater decrease in HbA_{1c} levels by the end of the study compared to other combinations (delta HbA_{1c} -1.6 ± 0.8% versus -1.4 ± 0.9%, p <0.001). In the same group, the average level of HbA_{1c} reached 6.7 ± 0.6% by the end of the study versus 7.1 ± 0.8% in the comparison group, p <0.001. In the Galvus Met® group, body weight decreased by 3.2 ± 3.9 kg, and in the comparison group by 1.3 ± 4.8 kg, p <0.001. The frequency of hypoglycemia episodes in the Galvus Met® group by the end of the study was significantly lower than in the comparison group: 0.8 ± 0.7 episodes per person, versus 1.4 ± 0.8, p = 0.037. In the Galvus Met® group, there were significantly fewer adverse events (4.9% versus 17.7%, p <0.001).

CONCLUSIONS: In real clinical practice, Galvus Met® starting therapy has shown better efficacy and safety in terms of achieving glycemic control, HbA_{1c} dynamics, effects on body weight, the frequency of hypoglycemic conditions compared with other combined oral hypoglycemic therapy.

KEYWORDS: diabetes mellitus type 2; vildagliptin; HbA_{1c}

Широкая распространенность сахарного диабета 2 типа (СД2) и связанные с этим высокая смертность и инвалидизация пациентов являются причиной постоянного активного поиска эффективных подходов к сахароснижающей терапии. По данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF), в мире 8,3% населения в возрасте от 20–79 лет страдают СД2. По прогнозу, к 2045 г. эта цифра может составить 9,6% [1]. В России число указанных больных составляет 4,24 млн человек. При этом не достигают целевых значений гликемического контроля около 48% всех больных СД2 [2]. По-прежнему актуальным является правильный выбор препаратов для стартовой терапии СД2, способных заложить фундамент в достижение долгосрочных целей гликемического контроля как основы профилактики развития тяжелых осложнений.

Не вызывает сомнений, что своевременное назначение сахароснижающей терапии метформином у больных СД2 сопровождается снижением риска развития микро- и макрососудистых осложнений. Преимущества подобной тактики лечения были убедительно продемонстрированы в исследовании UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study). Было показано, что интенсивная терапия в сравнении с традиционной у пациентов с впервые диагностированным СД2 приводит к значительному сокращению риска развития микрососудистых осложнений [3]. Подобный протективный эффект (или эффект метаболической памяти), выявленный в группе интенсивной терапии, также отмечался в последующем

наблюдательном периоде, после окончания исследования. Авторы исследования пришли к выводу, что эффект метаболической памяти сохраняется благодаря строгому гликемическому контролю с момента постановки диагноза СД2 [4].

В 2019 г. Laiteerapong N. и соавт. показали важность эффективного гликемического контроля у больных СД2 сразу после постановки диагноза. Так, в крупном исследовании реальной клинической практики, включившем около 34 тыс. пациентов с впервые установленным СД2, было показано, что достижение и стабильное удержание целевых уровней гликемии в течение первого года позволяет не только снизить риск развития осложнений СД2, включая смертельные исходы, но и сохранить качество жизни указанных больных в 10-летней перспективе [5].

В анализе использования фиксированной комбинации вилдаглиптин+метформин в дозе 50/1000 мг по 1 таблетке 2 раза в день для старта терапии СД2, проведенном на основе данных Московского сегмента Федерального регистра сахарного диабета, была продемонстрирована возможность поддержания целевого уровня гликемического контроля больных СД2 на протяжении 8 лет наблюдения. При этом 70,5% пациентов не нуждались в интенсификации терапии в течение всего периода наблюдения [6].

Последние годы ознаменовались изменением в стратегии начала терапии СД2. Кроме многофакторного подхода в управлении заболеванием, направленного

на контроль или снижение сердечно-сосудистых рисков, отмечается тенденция не только в назначении сахароснижающих препаратов с момента постановки диагноза СД2 в виде монотерапии, но и в использовании комбинаций препаратов в дебюте болезни. Эту идеологию очень убедительно поддержали результаты исследования VERIFY (Vildagliptin efficacy in combination with metformin for early treatment of T2DM). В данном исследовании было продемонстрировано, что назначение ранней комбинированной терапии вилдаглиптин+метформин позволяет на 49% снизить относительный риск неудачи проводимой терапии (уровень $HbA_{1c} \geq 7,0\%$) по сравнению с монотерапией метформином. В группе пациентов, исходно получавших монотерапию метформином, уже через 3 года наблюдалось ускользание лечебного эффекта, тогда как в группе ранней комбинированной терапии ускользание гликемического контроля наблюдалось через 5 лет и более. Также при сравнении этих двух стратегий было выявлено, что в группе ранней комбинированной терапии на 26% снижается необходимость интенсификации сахароснижающей терапии [7].

Назначение комбинированной сахароснижающей терапии на старте лечения пациентов с впервые установленным СД2 рекомендовано российскими «Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [8]. Вместе с этим представляется важным изучение практического использования данного варианта терапии в реальной клинической практике. Важно изучить, какую терапию выбирают эндокринологи в реальной работе и каковы показатели эффективности и безопасности выбранной комбинированной терапии на старте лечения пациентов с СД2.

ЦЕЛЬ

Целью настоящего исследования была оценка эффективности и безопасности стартовой терапии фиксированной комбинацией вилдаглиптин+метформин (Галвус Мет®) в дозе 50/1000 мг, определяемых как достижение контроля гликемии $HbA_{1c} < 7,0\%$ без доказанных гипогликемий по сравнению с любыми другими подходами комбинированной пероральной терапии (за исключением инъекционной терапии), используемыми в повседневной клинической практике.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

«МАСТЕР» (Многоцентровое проспективное наблюдательное неинтервенционное когортное исследование оценки эффективности и безопасности препарата Галвус Мет® (вилдаглиптин+метформин в фиксированной комбинации 50/1000 мг) в сравнении с существующими в Рутинной практике режимами комбинированной пероральной сахароснижающей терапии) — это наблюдательное многоцентровое проспективное когортное исследование. После скрининга и подписания информированного согласия на 1-м визите пациенты были распределены в группы: «Галвус Мет® 50/1000 мг» или «Другая комбинация пероральных сахароснижающих препаратов» (рис. 1).

Критерии соответствия

В исследование включались мужчины и женщины в возрасте старше 18 лет с впервые выявленным СД2, не получавшие ранее сахароснижающую терапию, с уровнем гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) более 7,5%; пациенты, подписавшие информированное согласие на сбор и обработку их данных. Пациенты включались в исследование после принятия эндокринологом решения о назначении терапии.

«Пациенты, не получавшие ранее сахароснижающую терапию» — это пациенты, никогда ранее не получавшие сахароснижающую терапию или пациенты с диагностированным менее 24 мес назад СД2, но получавшие сахароснижающую терапию в общей сложности не более 3 мес и не получавшие какую-либо сахароснижающую терапию в течение 3 мес до Визита 1.

Условия проведения

В исследовании «МАСТЕР» принимали участие 18 клинических центров из 15 регионов России (Архангельск, Волгоград, Воронеж, Воскресенск, Всеволожск, Нижний Новгород, Москва, Самара, Санкт-Петербург, Саратов, Сергиев-Посад, Томск, Тосно, Тула, Уфа). Сроки проведения исследования: сентябрь 2016 г. — апрель 2018 г.

Источником данных являлась первичная документация, под которой подразумевали информацию,

Сроки проведения исследования: сентябрь 2016–апрель 2018



*Пероральный сахароснижающий препарат

Рисунок 1. Дизайн исследования «МАСТЕР».

содержащуюся в оригинальных медицинских документах или их заверенных копиях, описывающую результаты повседневных наблюдений, обследований и другую деятельность, позволяющую воссоздать ход наблюдения и оценить его.

Продолжительность исследования

Продолжительность исследования составила 6 мес. Данные клинической практики собирались в начале исследования и проспективно задокументированы в ходе визитов пациентов через 3 и 6 мес наблюдения.

Описание медицинского вмешательства

Исследование носило наблюдательный характер и не предусматривало вмешательства в рутинную клиническую практику ни с позиции терапии, ни с позиции дополнительных методов обследования. Дополнительной процедурой для пациентов являлось только заполнение опросника для оценки частоты гипогликемий.

Основной исход исследования

За первичную конечную точку была принята доля пациентов (%), достигших комбинированной конечной точки: достижение заданных параметров гликемического контроля (уровня $HbA_{1c} < 7,0\%$) без доказанной гипогликемии по окончании 6 мес наблюдения.

Дополнительные исходы исследования

Вторичными конечными точками стали: изменение HbA_{1c} к окончанию исследования в сравнении с исходными значениями; изменение глюкозы плазмы натощак (ГПН) к окончанию исследования в сравнении с исходными значениями; доля пациентов (%), достигших цели терапии $HbA_{1c} < 6,5\%$ без доказанных гипогликемий; изменение массы тела, индекса массы тела (ИМТ); частота доказанных гипогликемий (событие, репортируемое пациентом и подтвержденное самоконтролем, глюкоза крови менее $3,9$ ммоль/л); число и тип зарегистрированных нежелательных явлений (НЯ) и серьезных нежелательных явлений (СНЯ).

Методы регистрации исходов

В исследовании использовались результаты обследований, выполненных в реальной клинической практике и полученных из первичной документации пациента. Были проанализированы следующие параметры: уровень HbA_{1c} , уровень ГПН, масса тела, ИМТ.

Для оценки частоты и выраженности гипогликемий использовался опросник NHPQ (Novartis Hypoglycemia Perspective Questionnaire), который предусматривал оценку событий (эпизоды снижения сахара в крови, госпитализация, обращения за неотложной медицинской помощью, помощь другого человека, эпизоды потери сознания, эмоциональный статус и др.), основанную на опыте самого пациента.

НЯ фиксировались на основании сообщений от пациентов в ходе или между визитами, а также по результатам лабораторных анализов или других методов оценки. Активное выявление НЯ проводилось с помощью не прямых вопросов пациентам на каждом визите исследования.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований 15.07.2016 г.

Защита информации и соблюдение ее конфиденциальности в соответствии с Федеральными законами от 27 июля 2006 г. №149 и №152 обеспечиваются современными техническими средствами. Обезличенные медицинские данные больных хранятся в защищенном месте, недоступном для общего пользования, за исключением лиц с правом специального доступа.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: размер выборки рассчитывался для того, чтобы выявить разницу в долях пациентов, ответивших на терапию (уровень $HbA_{1c} < 7\%$) препаратом Галвус Мет® по сравнению с ожидаемой частотой ответа в 45% на других видах терапии. Общий размер выборки в исследовании, достаточный для выявления разницы в терапии, рассчитан для уровня статистической значимости 0,01 и мощности 90%. Принимая во внимание более высокий уровень выбывания в связи с неинтервенционным дизайном исследования и меньшей приверженностью к лечению пациентов в реальной амбулаторной практике в России (в частности, пациентов с СД2), совокупный уровень возможного выбывания составил 30% за 6 мес, таким образом, в исследовании необходимо было включить по 700 пациентов в каждую группу.

Методы статистического анализа данных: анализ статистической значимости различий непрерывных переменных проведен с использованием методов параметрической статистики при нормальном распределении (ANOVA) и/или методов непараметрической статистики при иных распределениях (критерии Манна-Уитни и Вилкоксона). Значимость различий категориальных переменных протестирована с помощью тестов хи-квадрат (χ^2) и точного двустороннего теста Фишера. Данные представлены в виде $M \pm Std$ или %.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Информированное добровольное согласие на участие в исследовании подписали и в последующем были скринированы для участия в исследовании 1402 пациента. Исследование завершили 1385 человек, при этом 13 досрочно завершили исследование по причинам, не связанным с исследованием (рис. 2). Основными причинами выбывания из исследования стали добровольный отказ (3) и потеря для наблюдения (10).

Исходная клиническая характеристика участников исследования представлена в табл. 1, из которой видно, что группы сравнения не отличались по возрасту, полу, средней продолжительности СД2 и ИМТ. Длительность терапии в исследовании составила в среднем $185,8 \pm 20,3$ дня в группе Галвус Мет® и $184,9 \pm 14,3$ — в группе комбинированной терапии, $p=0,314$.

Результаты исследования продемонстрировали, что для комбинированной терапии наиболее часто (445/669 (66,5%) пациентов) выбирают препараты из группы бигуанидов и производных

Таблица 1. Исходная клиническая характеристика участников исследования

Параметры	Вилдаглиптин+ метформин 50/1000, (n=729)	Другая комбинация ПСП, n=669	Статистическая значимость различий, р
Возраст, лет	56,6±9,8	58,4 ±10,2	>0,05
Мужской пол, n (%)	292 (40,1)	240 (35,9)	>0,05
Женский пол, n (%)	437(59,9)	429 (64,1)	>0,05
Средняя продолжительность СД2, дни	168,7	179,8	>0,05
Индекс массы тела, кг/м ²	32,2±4,6	32,1±4,6	>0,05
HbA _{1c} , %	8,4±0,8	8,5±0,8	<0,01
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	8,9±1,9	9,1±1,9	<0,05

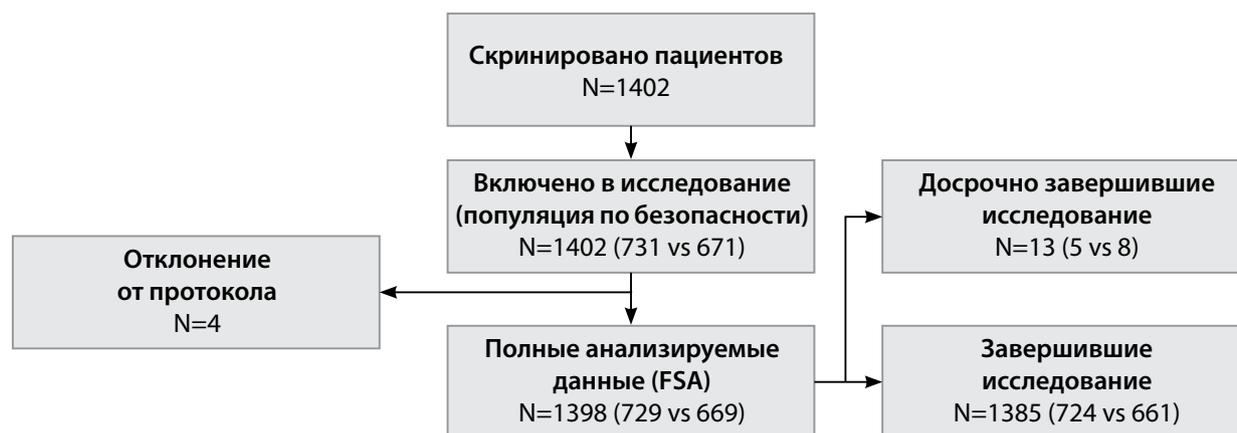


Рисунок 2. Распределение пациентов в исследовании «МАСТЕР».

сульфонилмочевины, а также бигуаниды и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) (102/669 (15,2%)) (рис. 3). Наиболее часто использовали метформин как представитель класса бигуанидов и гликлазид как производное сульфонилмочевины.

Наиболее часто встречающейся комбинацией пероральных сахароснижающих препаратов по международному непатентованному наименованию (МНН) в группе исследования «другая комбинация ПСП» были комбинации метформина с гликлазидом (33,2%), глибенкламидом (17,9%), глимепиридом (14,8%), дапаглифлозином (10%) и ситаглиптином (7,5%) (табл. 2).

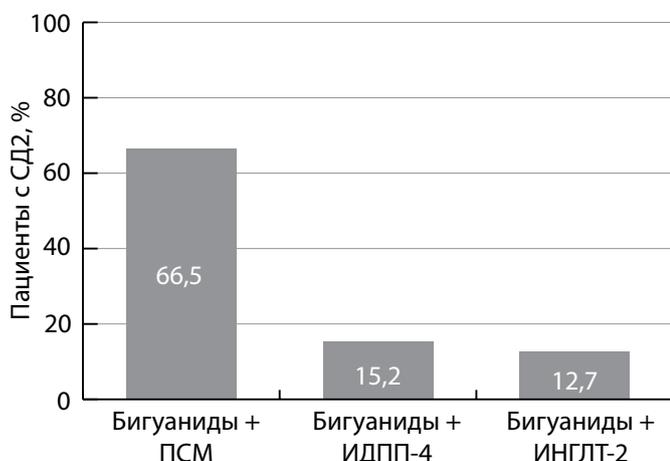


Рисунок 3. Комбинации пероральных сахароснижающих препаратов по группам.

ПСМ — препараты сульфонилмочевины, ИДПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы 4, ИНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа.

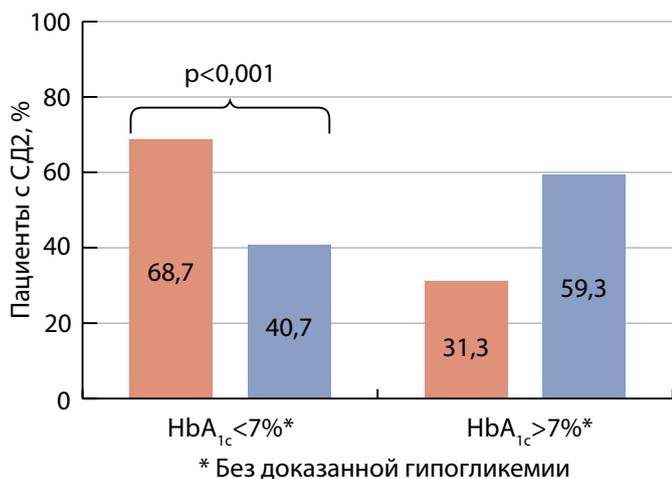
Основные результаты исследования

В исследовании «МАСТЕР» было установлено, что по окончании 6 мес наблюдения доля пациентов, достигших уровня HbA_{1c} <7,0% без доказанной гипогликемии, была статистически значимо выше среди больных СД2, получавших вилдаглиптин+метформин (Галвус Мет®) 50/1000 (68,7%), чем среди пациентов, получавших другие комбинации ПСП (40,7%, p<0,001) (рис. 4). Разница между группами составила 28,0±2,6%.

Доля больных СД2, достигших уровня HbA_{1c} <6,5% без доказанной гипогликемии, также была достоверно выше в группе пациентов, получавших Галвус Мет®, чем

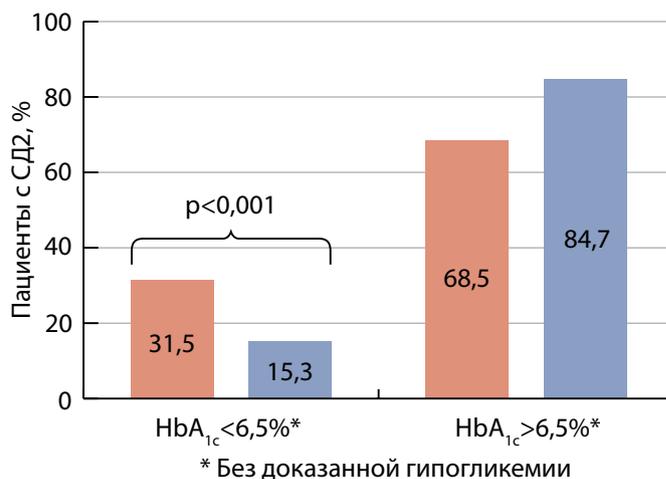
Таблица 2. Комбинации пероральных сахароснижающих препаратов по международному непатентованному наименованию

Комбинации пероральных сахароснижающих препаратов по МНН	Количество пациентов (N=669)
Метформин+гликлазид	222 (33,2%)
Метформин+глибенкламид	120 (17,9%)
Метформин+глимепирид	99 (14,8%)
Метформин+дапаглифлозин	67 (10,0%)
Метформин+ситаглиптин	50 (7,5%)
Метформин+алоглиптин	19 (2,8%)
Метформин+эмпаглифлозин	17 (2,5%)
Метформин+саксаглиптин	17 (2,5%)
Метформин+линаглиптин	8 (1,2%)



■ Галвус Мет® (n=729)
■ Другая комбинация (n=669)

Рисунок 4. Доля пациентов с сахарным диабетом 2 типа, достигших уровня гликированного гемоглобина <7,0% без доказанной гипогликемии по окончании 6 месяцев наблюдения.



■ Галвус Мет® (n=729)
■ Другая комбинация (n=669)

Рисунок 5. Доля больных пациентов с сахарным диабетом 2 типа, достигших уровня гликированного гемоглобина <6,5% без доказанной гипогликемии по окончании 6 месяцев наблюдения.

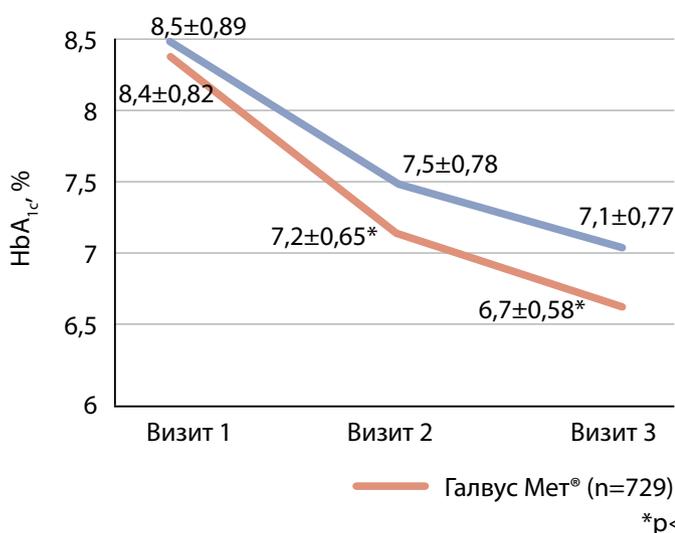
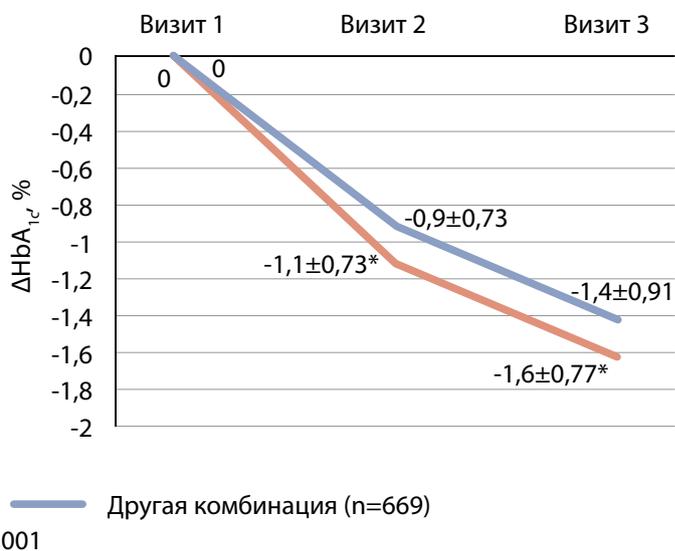


Рисунок 6. Динамика уровня гликированного гемоглобина в группах больных, получавших Галвус Мет® либо другие комбинации пероральных сахароснижающих препаратов.

в группе сравнения (31,5% и 15,3%, $p<0,001$ соответственно) (рис. 5).

В исследовании «МАСТЕР» также было продемонстрировано, что стартовая комбинированная терапия вилдаглиптин+метформин (Галвус Мет®) способствует достоверно большему снижению уровня HbA_{1c} у российской популяции больных с впервые выявленным СД2 за весь период исследования по сравнению с другими комбинациями ПСП (рис. 6). Так, к 3-му визиту снижение уровня HbA_{1c} в группе Галвус Мет® составило $1,6±0,8\%$ по сравнению с $1,4±0,9\%$ в другой группе ($p<0,001$), а средний уровень HbA_{1c} достиг $6,7±0,6\%$ по сравнению с $7,1±0,8\%$ соответственно, $p<0,001$.

Результаты наблюдения показали, что стартовая комбинированная терапия препаратом вилдаглиптин+метформин (Галвус Мет®) способствует эффективному снижению уровня ГПН у больных с впервые выявленным СД2 за весь период исследования (рис. 7). Так, к 3-му визиту дельта уровня ГПН в группе Галвус Мет® составила $-2,6±1,94$ ммоль/л, а средний уровень ГПН достиг



$6,3±0,89$ ммоль/л. В группе сравнения аналогичные показатели составили $-2,3±2,15$ ммоль/л и $6,8±1,3$ ммоль/л соответственно.

Анализ динамики массы тела относительно базовых значений показал значимую разницу между группами сравнения. Так, в группе Галвус Мет® к третьему визиту снижение массы тела составило $-3,2±3,9$ кг, а в группе «другая комбинация» $-1,3±4,8$ кг ($p<0,001$) (рис. 8). Динамика ИМТ к окончанию наблюдения относительно базовых значений статистически различалась между группами ($p<0,001$): в группе Галвус Мет® к 3-му визиту снижение составило $-1,1±1,48$ кг/м², в группе другой комбинации терапии — $-0,4±1,69$ кг/м².

Наряду с оценкой достижения и удержания показателей гликемии, в данном исследовании оценивалась и безопасность проводимой терапии вилдаглиптин+метформин (Галвус Мет®) в сравнении с другими пероральными сахароснижающими препаратами по показателю гипогликемии. По данным опросника NHPQ были проанализированы эпизоды гипогликемии в группах сравнения.

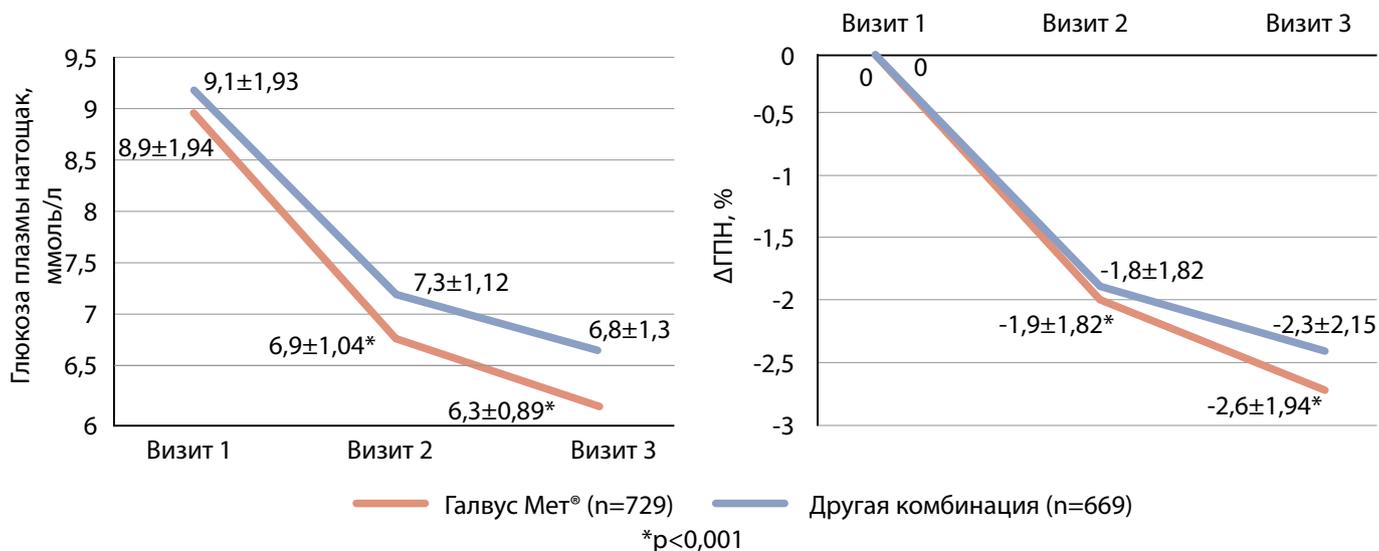


Рисунок 7. Динамика уровня глюкозы плазмы натощак в группах больных, получавших Галвус Мет® или другие комбинации пероральных сахароснижающих препаратов.

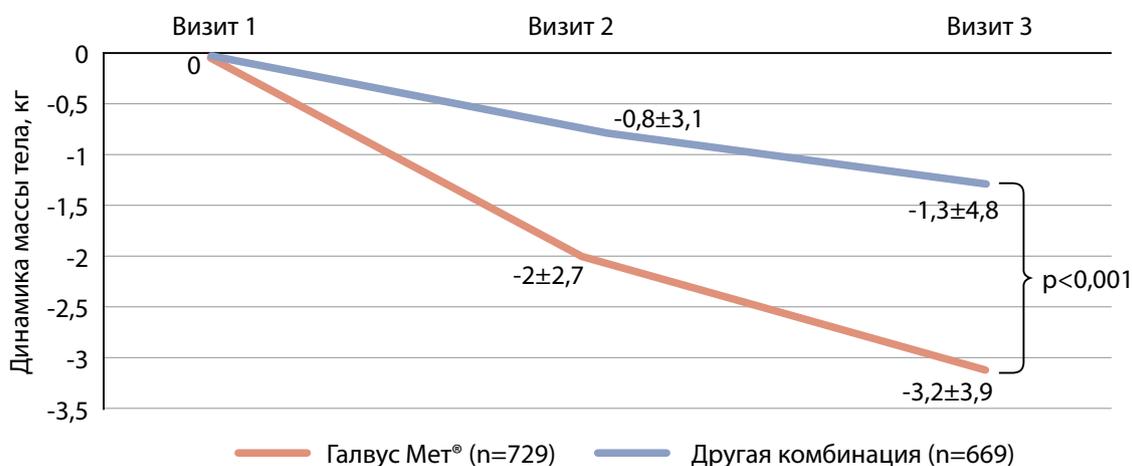


Рисунок 8. Динамика массы тела в группах сравнения.

Оценивались изменения, произошедшие за последние 7 дней перед каждым визитом. Так, на 1-м визите в группе Галвус Мет® 18 (2,5%) пациентов отметили в среднем $1,3 \pm 1,6$ эпизода гипогликемий, из них у 9 (50%) пациентов гипогликемии были подтверждены изменением уровня глюкозы крови, среднее количество подтвержденных эпизодов составило $1,9 \pm 2,0$. В группе «другая комбинация» у 64 (9,6%) пациентов было зарегистрировано в среднем $1,3 \pm 1,1$ эпизода гипогликемий на 1 пациента. При этом у 43 человек (67,2%) эпизоды были подтверждены измерением гликемии (в среднем $1,3 \pm 0,7$ подтвержденных эпизода на 1 пациента). Разница между группами на данном визите не достигла статистической значимости. Статистически значимые различия были зафиксированы к 3-му визиту (данные 77 опросников): в группе Галвус Мет® зарегистрировано $0,8 \pm 0,7$ эпизода на 1 человека против $1,4 \pm 0,8$ в группе сравнения; $p=0,037$. Статистически значимыми были и различия между группами по количеству эпизодов, подтвержденных измерением уровня гликемии: $0,5 \pm 0,5$ против $1,2 \pm 0,7$, $p=0,007$.

Анализ части опросника NHPQ, касающейся эмоционального состояния пациента после эпизода

гипогликемии, показал статистически значимые различия между группами. Более высокое количество баллов было зафиксировано в группе «другой комбинации». К окончанию наблюдения (визит 3) в группе Галвус Мет® пациенты оценили себя уставшими в среднем на $1,1 \pm 2,5$ балла, а в группе «другая комбинация» — на $3,7 \pm 3,6$ балла. Степень своей обеспокоенности пациенты в группе Галвус Мет® оценили в $1,1 \pm 2,6$ балла, а в группе сравнения — в $3,8 \pm 3,7$ балла, $p<0,001$. Пациенты чувствовали себя расстроенными после эпизода гипогликемии на $1,1 \pm 2,6$ балла в группе Галвус Мет® и на $3,8 \pm 3,7$ балла в группе «другой комбинации», $p<0,001$, а смущенными — на $1,1 \pm 2,6$ балла и $3,7 \pm 3,7$ балла, $p<0,001$ соответственно.

Нежелательные явления

Анализ безопасности производился среди всех включенных в исследование пациентов — 1402. С целью оценки частоты встречаемости НЯ был определен порог 5% всех НЯ как наиболее часто встречаемых явлений. В исследовании было зарегистрировано 284 случая НЯ у 155 (11,1%) пациентов: 50 НЯ у 36 (4,9%) пациентов

в группе Галвус Мет® и 234 НЯ у 119 (17,7%) пациентов в группе «другая комбинация», $p < 0,001$. Было зарегистрировано 5 СНЯ у 5 (0,4%) пациентов: 1 СНЯ было связано с ОРВИ, 3 СНЯ у 3 (0,4%) пациентов были связаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями (гипертонические кризы) и одно СНЯ у 1 пациента (0,14%) было связано с нарушениями опорно-двигательного аппарата.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В исследовании «МАСТЕР» было продемонстрировано достижение первичной конечной точки (уровня $HbA_{1c} < 7,0\%$ без доказанной гипогликемии) у 68,7% пациентов, получавших вилдаглиптин+метформин (Галвус Мет®). Более низкая частота достижения первичной конечной точки исследования в группе больных, получавших «другую комбинированную терапию» (40,7%), возможно, обусловлена неоднородностью применявшихся в данной группе терапевтических комбинаций.

Обсуждение основного результата исследования

Применение комбинированной сахароснижающей терапии на старте терапии СД2 хорошо изучено, но на практике применяется не столь широко. Гораздо чаще лечение начинается с монотерапии с последующим добавлением сахароснижающих препаратов при потере гликемического контроля на предыдущей терапии. Между тем комбинированная сахароснижающая терапия на старте лечения СД2 отвечает потребностям коррекции множественных патофизиологических нарушений, которые имеются уже в момент постановки диагноза.

В 9-й редакции «Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» рекомендовано назначение комбинированной сахароснижающей терапии на старте лечения пациентов с впервые установленным СД2 с исходным уровнем HbA_{1c} , превышающим целевой на 1%. Выбор комбинации сахароснижающих препаратов индивидуален и зависит от клинической ситуации [8].

Полученные результаты продемонстрировали, что к окончанию наблюдения 55,3% пациентов (среди всех больных, участвовавших в наблюдательной программе) достигли уровня $HbA_{1c} < 7,0\%$ без доказанной гипогликемии.

Ранее проведенные исследования комбинации вилдаглиптина с метформином показали, что применение 50 мг вилдаглиптина дважды в день и 1000 мг метформина дважды в день позволило достичь уровня $HbA_{1c} < 7\%$ у 55% пациентов [7]. Метаанализ (К. Esposito и соавт., 2011) 43 рандомизированных клинических исследований применения и-ДПП-4 показал, что примерно у 40% участников был достигнут уровень $HbA_{1c} < 7\%$ [10].

Стартовая терапия комбинированным препаратом Галвус Мет® способствует снижению HbA_{1c} на 1,6% за 6 мес наблюдения, снижению массы тела на 3,2 кг, а также достижению контроля гликемии с целевым $HbA_{1c} < 6,5\%$ без доказанных гипогликемий у 31,5% пациентов.

Исследование «МАСТЕР» показало низкую частоту гипогликемий (0,4% пациентов) на фоне терапии

вилдаглиптин+метформин (Галвус Мет®), а также продемонстрировало положительное влияние исследуемой терапии на эмоциональное состояние пациента относительно ожидаемых гипогликемий. Исследуемая схема терапии продемонстрировала хороший профиль безопасности и переносимости.

Результаты исследования «МАСТЕР» подтверждают актуальность раннего назначения комбинированной терапии у больных СД2 и согласуются с выводами исследования VERIFY. Ранняя комбинированная терапия вилдаглиптином и метформином имеет очевидные преимущества с позиций патофизиологического подхода, а также с точки зрения достижения и удержания целевых уровней гликемии. Между тем в исследовании «МАСТЕР» пациенты имели более высокий стартовый уровень HbA_{1c} , чем в исследовании VERIFY, и, очевидно, находились на более поздней стадии патофизиологических нарушений, характерных для СД2. Несмотря на это, использование комбинации вилдаглиптин+метформин и в этом случае продемонстрировало очевидные преимущества в достижении целей терапии по сравнению с комбинациями других ПСП.

Таким образом, комплексный патофизиологический подход с использованием комбинации препаратов, воздействующих на максимальное количество звеньев патогенеза СД2 (вилдаглиптин+метформин), показывает высокую эффективность в терапии пациентов с небольшой продолжительностью заболевания в исследовании «МАСТЕР». При этом, с учетом результатов исследования VERIFY, можно говорить о том, что использование комбинации вилдаглиптин+метформин на еще более ранней стадии прогрессирования заболевания позволяет реализовать максимальные преимущества данного подхода.

На основании результатов исследования «МАСТЕР» комбинация вилдаглиптин+метформин в фиксированной дозировке 50/1000 мг может быть рекомендована к широкому использованию в качестве стартовой сахароснижающей терапии для больных СД2 с момента постановки диагноза.

Ограничения исследования

Методы описательной статистики, предположения и подходы к проведению анализа в данной наблюдательной программе были основаны на наиболее часто применяющихся статистических методах. В целом интерпретация результатов, в том числе степень достоверности, включала определение степени и возможности отклонения. Также с учетом неинтервенционного характера исследования некоторые данные отсутствовали и не заменялись. Основным критерием было завершение наблюдения в рамках программы. В связи с этим анализ проводился по фактически полученным данным.

Пациенты заполняли опросники NHPQ на каждом визите без вмешательства исследователя и без учета ранее предоставленной информации. В силу забывчивости данные могли быть повторены или не суммированы. В связи с чем интерпретация данных о количестве эпизодов имеет ограничения. В остальном пациенты описывали свое состояние, что не влияет на интерпретацию данных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в условиях реальной клинической практики стартовая терапия вилдаглиптин+метформин (Галвус Мет®) 50/1000 мг продемонстрировала лучшую эффективность и безопасность по показателям достижения гликемического контроля, динамики HbA_{1c}, влияния на массу тела, частоты гипогликемических состояний в сравнении с другой комбинированной пероральной сахароснижающей терапией (включая такие комбинации, как метформин+глимепирид, метформин+гликлазид, метформин+дапаглифлозин и т.д.).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке компании «Новартис», Россия.

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

Участие авторов. Демидов Н.А., Анциферов М.Б., Зиллов А.В. — дизайн статьи, анализ литературы, интерпретация результатов, написание текста статьи, редактирование текста. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. IDF DIABETES ATLAS 9th edition 2019 [internet]. Available from: URL: <https://www.diabetesatlas.org/en/>
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. — № 10. — С. 4-13. [Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Diabetes epidemiology in Russia: what has changed over the decade? *Therapeutic Archive* 2019;10:4-13. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.10.000364>
3. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. UKPDS 28: A Randomized Trial of Efficacy of Early Addition of Metformin in Sulfonylurea-Treated Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 1998;21(1):87-92. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.21.1.87>
4. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577-1589. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0806470>
5. Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, et al. The Legacy Effect in Type 2 Diabetes: Impact of Early Glycemic Control on Future Complications (The Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care*. 2019;42(3):416-426. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-1144>
6. Демидов Н.А., Котешкова О.М., Балберова М.А., Анциферов М.Б. Старт терапии сахарного диабета 2 типа с фиксированной комбинацией. Метформин с вилдаглиптином или с глибенкламидом, есть ли разница? // *Фарматека*. — 2019. — Т. 26. — №14. — С. 47-53. [Demidov NA, Koteschkova OM, Balberova MA, Antsiferov MB. Pharmateca. 2019;26(14):47-53. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2019.14.47-53>
7. Matthews DR, Paldanius PM, Proot P, et al. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2019;394(10208):1519-1529. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32131-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32131-2)
8. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: Клинические рекомендации (Вып. 9) // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — № S1. — С.1-144. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(S1):1-144 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM221S1>
9. Bosi E, Dotta F, Jia Y, Goodman M. Vildagliptin plus metformin combination therapy provides superior glycaemic control to individual monotherapy in treatment-naive patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11(5):506-515. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2009.01040.x>
10. Esposito K, Cozzolino D, Bellastella G, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and HbA1c target of <7% in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(7):594-603. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01380.x>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Демидов Николай Александрович**, к.м.н. [Nikolay A. Demidov, MD, PhD]; адрес: 108811, г. Московский, мкр. 3, стр. 7. [address: 7 bld., 3 microdist., Moscovskii city, Moscow, 108811, Russian Federation]; телефон: 8 (906) 043-48-14; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8289-0032>; eLibrary SPIN: 7715-4508; e-mail: nicolay13@mail.ru

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

Зиллов Алексей Вадимович, к.м.н., доцент [Alexey V. Zilov, MD, PhD, associate professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3494-8011>; eLibrary SPIN:5875-1247; e-mail: avzilov@hotmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Демидов Н.А., Анциферов М.Б., Зиллов А.В. Результаты клинического исследования эффективности и безопасности фиксированной комбинации вилдаглиптин+метформин в реальной клинической практике в России (исследование МАСТЕР) // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №6. — С. 514-522. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12508>

TO CITE THIS ARTICLE:

Demidov NA, Antsiferov MB, Zilov AB. Results of a clinical trial of the efficacy and safety of vildagliptin and metformin fixed combination in real clinical practice in Russia (MASTER study). *Diabetes Mellitus*. 2020;23(6):514-522. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12508>

УРОВЕНЬ ГЛИКЕМИИ НА 60-Й МИНУТЕ СТАНДАРТНОГО ПЕРОРАЛЬНОГО ГЛЮКОЗОТОЛЕРАНТНОГО ТЕСТА КАК НОВЫЙ КРИТЕРИЙ ОЦЕНКИ ИНСУЛИНОСЕКРЕЦИИ У ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ



© О.В. Васюкова*, П.Л. Окорочков, В.А. Петеркова

Национальный медицинский центр эндокринологии, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Распространенность сахарного диабета 2 типа (СД2) и связанных с ним дисгликемических состояний, повышающих риск развития диабета, продолжает увеличиваться во всем мире, главным образом из-за постоянно растущей частоты ожирения. Раннее выявление лиц, подверженных риску развития СД2, имеет важное значение как для профилактики данного заболевания, так и связанных с ним кардиометаболических осложнений.

ЦЕЛЬ. Изучить особенности инсулиносекреции и инсулиночувствительности у детей и подростков с ожирением в зависимости от уровня гликемии на 60-й минуте (Гл60) стандартного перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ).

МЕТОДЫ. В открытое сравнительное одномоментное исследование включены 613 детей в возрасте от 6 до 17,9 года с конституционально-экзогенным ожирением, разделенных на 2 группы: 173 пациента с уровнем Гл60 $\geq 8,6$ ммоль/л и 440 детей с уровнем Гл60 $< 8,6$ ммоль/л. Проведен скрининг дислипидемии, неалкогольной жировой болезни печени, артериальной гипертензии, нарушения толерантности к глюкозе (НТГ). Инсулиносекрецию оценивали по максимальному (ИРИ max), среднему уровню (ИРИ сред) инсулина в ходе ПГТТ и инсулиногенному индексу (ИГИ), инсулинорезистентность (ИР) — по индексу Matsuda.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Группы сопоставимы по возрасту, полу, стадии полового развития и степени ожирения. Дети с Гл60 $\geq 8,6$ ммоль/л отличаются большей ИР (Matsuda $2,8 \pm 2,3$ vs $3,5 \pm 2,2$, $p < 0,01$), гиперинсулинемией (ИРИ max $190,0 \pm 59,5$ vs $157,1 \pm 63,4$ мкЕд/мл, $p < 0,001$, ИРИ сред $115,3 \pm 59,7$ vs $90,2 \pm 54,1$ мкЕд/мл, $p < 0,001$) и вместе с тем низким значением ИГИ ($1,84 \pm 1,62$ vs $2,61 \pm 1,3$, $p < 0,01$), что свидетельствует о нарушении первой фазы секреции инсулина. Наименьшие значения ИГИ выявлены у пациентов группы «Гл60 $\geq 8,6$ » с НТГ ($1,4 \pm 0,9$). Также пациенты с Гл60 $\geq 8,6$ ммоль/л характеризуются большей частотой метаболических осложнений в виде нарушения толерантности к глюкозе, артериальной гипертензии, жирового гепатоза и стеатогепатита.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Уровень Гл60 $\geq 8,6$ ммоль/л может быть использован в качестве дополнительного маркера метаболически осложненного ожирения у детей и подростков с высоким риском прогрессирования нарушений углеводного обмена.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ПГТТ; секреция инсулина; инсулинорезистентность; ожирение; дети

ONE-HOUR POSTLOAD PLASMA GLUCOSE LEVELS AS A NEW CRITERION FOR ASSESSING INSULIN SECRETION IN OBESE CHILDREN

© Olga V. Vasyukova*, Pavel L. Okorokov, Valentina A. Peterkova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: Incidence of Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) and associated dysglycemic conditions, increasing the risk of diabetes development, continues to rise worldwide, most notably due to ever-growing obesity rate. Early identification of the persons who are exposed to the risk of T2DM development holds much significance for prevention of both this disease and associated cardiometabolic complications.

AIM: To study characteristics of insulin secretion and insulin sensitivity among obese children and adolescents versus the glycemic level 60 minutes (GL60) after the standard oral glucose tolerance test (OGTT).

METHODS: This open-label comparative cross-sectional study involved 613 children in the age between 6 and 17.9 years old with constitutive-exogenous obesity, divided into 2 groups: 173 patients with GL60 level ≥ 8.6 mmol/L and 440 children with GL60 level < 8.6 mmol/L. They underwent a screening for dyslipidemia, non-alcoholic fatty liver disease, arterial hypertension and impaired glucose tolerance (IGT). Insulin secretion was evaluated on the basis of maximal (IRI max), average level (IRI avg) of insulin in the course of OGTT and insulinogenic index (IGI), insulin resistance (IG) — by Matsuda index.

RESULTS: The groups were comparable in the terms of age, sex, sexual maturation stage and obesity level. Children with GL60 level ≥ 8.6 mmol/L were characterized by higher IR (Matsuda 2.8 ± 2.3 vs 3.5 ± 2.2 , $p < 0.01$), hyperinsulinemia (IRI max 190.0 ± 59.5 vs 157.1 ± 63.4 μ U/ml, $p < 0.001$, IRI avg 115.3 ± 59.7 vs 90.2 ± 54.1 μ U/ml, $p < 0.001$) along with



low IGI value (1.84 ± 1.62 vs 2.61 ± 1.3 , $p < 0.01$), which is indicative of the first phase insulin secretion impairment. The lowest IGI values were found among the "GL60 level ≥ 8.6 mmol/L" group patients with IGT (1.4 ± 0.9). Besides, the patients with GL60 level ≥ 8.6 mmol/L are characterized by the higher rate of metabolic complications in the form of impaired glucose tolerance, arterial hypertension, fatty hepatosis and steatohepatitis.

CONCLUSIONS: GL60 level ≥ 8.6 mmol/L can be used as an additional marker for metabolically complicated obesity among children and adolescents with a high risk of the carbohydrate metabolism disorder development.

KEYWORDS: OGTT; insulin secretion; insulin resistance; obesity; children

В последние десятилетия наблюдается отчетливая тенденция к увеличению распространенности избыточной массы тела и ожирения у детей и подростков во всем мире. Не менее тревожным в этих условиях является более частое выявление сахарного диабета 2 типа (СД2) в педиатрической популяции. И даже если ребенок с ожирением избегает развития СД2 до 18-летнего возраста, это не защищает его от развития заболевания на 2-й, 3-й декаде жизни [1].

Вместе с тем далеко не все подростки и взрослые с ожирением заболевают СД2. В сложившихся условиях для профилактики развития СД2 у взрослых важным становится определение группы риска среди детей с ожирением.

Так же, как и у взрослых, развитие СД2 у подростков сопряжено с нарушением инсулиносекреции и инсулиночувствительности [2]. Для оценки ранних изменений функции β -клеток используют различные индексы, основанные на изучении первой фазы секреции инсулина в ходе гиперинсулинемических эугликемических клэмпов, а также внутривенных и пероральных тестов с глюкозой. Кроме этого, в многочисленных исследованиях показано, что взрослые с нарушением углеводного обмена в виде нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) или нарушения гликемии натощак (НГН) составляют группу риска по развитию СД2, а данные состояния характеризуются как «предиабет» [3, 4].

Но вместе с тем к настоящему времени имеются работы, которые подчеркивают, что популяционный риск развития СД2 у взрослых не ограничивается только лицами с НТГ или НГН [5]. Так, в проспективном эпидемиологическом исследовании Unwin N. и соавт. около 50% пациентов с НТГ развили СД2 в течение 10 лет наблюдения; но еще около 40% «диабетиков» составили лица, исходно имевшие нормальные показатели гликемии по данным стандартного перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) [6].

По результатам исследований у взрослых — the San Antonio Heart Study (1611 пациентов без диабета исходно, 7 лет наблюдения) и the Botnia Study (2442 пациента без диабета исходно, 8 лет наблюдения) — было показано, что уровень глюкозы на 60-й минуте стандартного ПГТТ является строгим предиктором развития СД2. Abdul-Ghani и соавт. определили значение гликемии на 60-й минуте ПГТТ в 8,6 ммоль/л (Гл60 $\geq 8,6$ ммоль/л) как критический уровень для стратификации пациентов на группы высокого и низкого риска по развитию СД2, независимо от наличия у них НТГ [7, 8].

К настоящему времени эти данные подтверждены популяционными исследованиями взрослого населения Италии, Бельгии, Индии [9–11].

Кроме того, проспективные исследования показали, что лица с Гл60 $\geq 8,6$ ммоль/л не только чаще развивают

предиабет и СД2, но и отличаются большей скоростью прогрессирования данных состояний [9].

И наконец, перекрестные работы показали, что лица с Гл60 $\geq 8,6$ ммоль/л имеют повышенный риск развития кардиометаболических и сердечно-сосудистых заболеваний, а также хронической болезни почек [12, 13].

У детей такие исследования единичны. Tfauli H. и соавт., сравнивая динамику секреции инсулина и глюкозы при проведении гипергликемического и эугликемического клэмпов у 130 подростков с ожирением с данными стандартного ПГТТ, получили подобные с взрослыми результаты: дети с уровнем гликемии $\geq 8,6$ ммоль/л на 60-й минуте ПГТТ демонстрировали значимое снижение инсулиносекреции и инсулиночувствительности, независимо от наличия НТГ [14]. Учитывая важность выделения группы риска по развитию СД2 и кардиометаболических нарушений у подростков с ожирением как потенциально обратимых состояний, немногочисленность подобных работ у детей, было инициировано следующее исследование.

ЦЕЛЬ

Цель работы: изучить особенности инсулиносекреции и инсулиночувствительности у детей и подростков с ожирением в зависимости от уровня гликемии на 60-й минуте стандартного ПГТТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

В открытое сравнительное одномоментное исследование включены 613 детей и подростков (322 мальчика, 291 девочка), $13,0 \pm 2,9$ года (от 6 до 17,9 года), с «простым» конституционально-экзогенным ожирением, средний SDS ИМТ (SDS — от англ. standart deviation score — коэффициент стандартного отклонения; ИМТ — индекс массы тела) $2,97 \pm 0,72$, с половым развитием по Таннеру 1–5.

В исследование включались пациенты, находившиеся на стационарном обследовании в Институте детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Критерии соответствия

Критериями включения являлись возраст от 6 до 18 лет и наличие конституционально-экзогенного ожирения (SDS ИМТ $> +2,0$). Критерии исключения из исследования: медикаментозная терапия ожирения в анамнезе, другие формы ожирения (гипоталамическое, синдромальное и др.), СД, НГН, наличие тяжелых сопутствующих заболеваний.

Условия проведения

Антропометрические измерения включали: измерение роста, веса, окружности талии, расчет ИМТ. ИМТ оценивался по нормативам для конкретного возраста и пола и представлен в виде числа стандартных отклонений от среднего (SDS). Выделение степеней ожирения проведено согласно национальным рекомендациям по диагностике и лечению ожирения у детей [15]. Оценка полового развития проводилась по классификации Tanner. Объем тестикул измерялся с помощью орхидометра Prader.

Всем пациентам для оценки состояния углеводного обмена, инсулиносекреции проводился стандартный ПГТТ с глюкозой из расчета 1,75 г на 1 кг веса ребенка, но не более 75 г сухого вещества, на основании рекомендаций Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 1998–2013). Забор крови для определения уровней инсулина, глюкозы проводился в точках: 0 минут, +30 минут, +60 минут, +90 минут, +120 минут. Также оценивались уровни общего холестерина сыворотки, холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ). Ультразвуковое исследование органов брюшной полости проводилось утром натощак. Гепатомегалия с повышением эхогенности паренхимы печени (относительно почки) и ослабление сосудистого рисунка расценивались в качестве эхографических критериев жирового гепатоза. Диагноз *артериальной гипертензии* документировался данными суточного мониторинга артериального давления (МДП-НС-О2С, «ДМС Передовые технологии»). Диагноз артериальной гипертензии устанавливался согласно «Клиническим рекомендациям по артериальной гипертензии у детей» МЗ РФ (2016 г.).

Методы регистрации исходов

Значение SDS ИМТ $\geq 2,0$ считали критерием ожирения (согласно рекомендациям ВОЗ и национальным рекомендациям) [15].

Лабораторные исследования проводились в клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Уровень инсулина определялся на электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas 6000 (Roche). Биохимические показатели и уровень инсулина оценивались в день взятия крови. Биохимические исследования выполняли на автоматическом анализаторе Architect c8000 (Abbott Laboratories). В соответствии с критериями ВОЗ от 1999–2013 гг. нормальной считали концентрацию глюкозы в венозной плазме натощак $< 6,1$ ммоль/л; глюкозу венозной плазмы на 120-й минуте ПГТТ $< 7,8$ ммоль/л; уровень глюкозы венозной плазмы на 120-й минуте ПГТТ от 7,8 до 11,1 ммоль/л расценивали как нарушение толерантности к глюкозе.

Для оценки инсулинорезистентности (ИР) использовался индекс чувствительности к инсулину ISI Matsuda [16]. За критерий ИР принимали значения индекса Matsuda ниже 2,6 [17]. Инсулиносекрецию оценивали по максимальному и среднему уровню инсулина в ходе ПГТТ и инсулиногенному индексу:

$$(\text{ИРИ30} - \text{ИРИ0}) : (\text{Гл30} - \text{Гл0}) \times 0,0555,$$

где ИРИ30 и ИРИ0 — уровень инсулина в 30-й и 0-й точке ПГТТ, мкЕд/мл; Гл30 и Гл0 — уровень глюкозы в 30-й и 0-й точке ПГТТ, ммоль/л [18].

Анализ в подгруппах

В зависимости от уровня глюкозы венозной плазмы на 60-й минуте ПГТТ все пациенты были разделены на две группы: 1-ю группу составили 173 пациента с уровнем гликемии $\geq 8,6$ ммоль/л («Глюкоза $\geq 8,6$ »), вторую группу — 440 детей и подростков с уровнем глюкозы $< 8,6$ ммоль/л («Глюкоза $< 8,6$ »).

Этическая экспертиза

Протокол исследования был одобрен на заседании локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, протокол №2 от 12.02.2020 г. Родители всех включенных пациентов подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с использованием Excel 2016 (Microsoft, USA), программы Statistica (версии 8.0, StatSoft Inc., США). Для количественных показателей были рассчитаны: среднее значение (M), среднеквадратическое отклонение (SD), ошибка среднего (m), 95% доверительный интервал. Для описания качественных и порядковых показателей рассчитывали частоты (%). Для оценки достоверности отличий между изучаемыми группами пациентов использовался критерий Краскела–Уоллиса, попарное сравнение проводилось с помощью критерия Манна–Уитни. Сравнение качественных переменных выполнялось с помощью точного критерия Фишера. Критический уровень значимости различий принимали $\leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Большинство пациентов, включенных в исследование, составили подростки $13,0 \pm 2,9$ года, из них — 323 мальчика (52,7%) и 290 девочек (47,3%) с половым развитием по Таннеру 2–5 — 453 (73,9%) и 160 (26,1%) детей — допубертатного возраста. Пациенты имели конституционально-экзогенное ожирение II–III степени, среднее значение SDS ИМТ составило $2,96 \pm 0,92$.

Согласно поставленной цели, пациенты были разделены на две группы: 1-ю группу составили 173 пациента с уровнем гликемии на 60-й минуте ПГТТ $\geq 8,6$ ммоль/л («Глюкоза $\geq 8,6$ »), 2-ю группу — 440 детей и подростков с уровнем глюкозы менее 8,6 ммоль/л («Глюкоза $< 8,6$ »).

Группы были сопоставимы по возрасту, полу, стадии полового развития, степени ожирения, выраженной в SDS ИМТ, и величине окружности талии (табл. 1).

Пациенты группы «Глюкоза $\geq 8,6$ » характеризовались большей частотой метаболических осложнений: 61% пациентов имели признаки жирового гепатоза по данным УЗИ, у 11% из них уровни АСТ и АЛТ превышали пределы референсных значений лаборатории в 2 раза, хотя средние значения соответствовали норме и не отличались от группы «Глюкоза $< 8,6$ » (табл. 2). 59,5% пациентов в группе «Глюкоза $\geq 8,6$ » и только 37% группы «Глюкоза $< 8,6$ » имели инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе выявлено у 49% и 15% пациентов соответственно.

У детей и подростков группы «Глюкоза $\geq 8,6$ » статистически чаще выявлялась артериальная гипертензия (табл. 1).

Вместе с тем пациенты исследуемых групп имели сопоставимую частоту дислипидемии — 35 и 34% в группах «Глюкоза $\geq 8,6$ » и «Глюкоза $< 8,6$ » соответственно, из них

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных групп пациентов

	Глюкоза 60 мин ≥8,6 ммоль/л (n=173)	Глюкоза 60 мин <8,6 ммоль/л (n=440)	P
Возраст, годы	13,26±2,68	12,90±2,96	>0,05
Пол, м/д	91/82	232/208	>0,05
Половое развитие:			
Таннер 1 (I)	40 (23)	120 (27)	>0,05
Таннер 2–3 (II)	52 (30)	126 (29)	>0,05
Таннер 4–5 (III)	81 (47)	194 (44)	>0,05
SDS роста	1,13±1,09	1,29±1,07	>0,05
ИМТ, кг/м ²	31,81±6,18	31,29±6,98	>0,05
SDS ИМТ	2,95±0,63	2,97±0,76	>0,05
ОТ, см	104,25±15,04	101,34±14,31	< 0,05
Артериальная гипертензия, n (%)	37 (21,4)	63 (14)	<0,05
АД систол., мм рт.ст.	115,3±13	112,7±13	< 0,05
АД диастол., мм рт.ст.	72,5±10	70,6±9	< 0,05
Длительность ожирения, годы	6,8±3,1	7,2±3,3	>0,05

Примечания: SDS — стандартное отклонение от среднего; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; АД систол. — артериальное давление систолическое; АД диастол. — артериальное давление диастолическое.

Таблица 2. Метаболические особенности обследованных групп пациентов

Показатель	Глюкоза 60 мин ≥8,6 ммоль/л (n=173)	Глюкоза 60 мин <8,6 ммоль/л (n=440)	P
НТГ, n (%)	85 (49)	66 (15)	<0,05
ИР (индекс Matsuda), n (%)	103 (59,5)	163 (37)	<0,05
Дислипидемия, n (%)	61 (35)	149 (34)	>0,05
АЛТ, Ед/л	27,5±19,2	24,7±15,1	>0,05
АСТ, Ед/л	26,9±13,1	26,6±12,7	>0,05
Жировой гепатоз*	40 из 66 (61)	92 из 274 (33,5)	<0,05

Примечание: * — исследование проведено не всем пациентам, а указанному количеству; НТГ — нарушение толерантности к глюкозе; ИР — инсулинорезистентность; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза.

у 50% подростков отмечалась смешанная дислипидемия (одновременное повышение уровней ТГ, общего холестерина и снижение ЛПВП). Средние значения общего холестерина, ТГ, ЛПНП и ЛПВП не отличались между группами (табл. 3).

Интересно отметить тот факт, что длительность заболевания не отличалась между группами и не влияла на развитие частоты осложнений. Кроме этого, обращает внимание сопоставимое по группам количество детей допубертатного возраста (соответствующее стадии полового развития Таннер 1), что лишний раз подчеркивает независимость от возраста развития метаболических осложнений и важность комплексного обследования не только подростка, но и ребенка с ожирением.

По состоянию углеводного обмена, наряду с большей частотой выявляемости НТГ и инсулинорезистентности, пациенты группы «Глюкоза ≥8,6» отличались показателями инсулиносекреции.

Дети и подростки группы «Глюкоза ≥8,6» имели статистически значимо большие значения гликемии — натощак и на 120-й минуте ПГТТ (табл. 4).

При оценке секреции инсулина — как базальной, так и стимулированной (по данным ПГТТ) пациенты группы «Глюкоза <8,6» значимо отличались от пациентов группы

«Глюкоза ≥8,6», имевших наибольшие показатели как инсулина (ИРИ 0 мин, ИРИ среднего и ИРИ max), так и глюкозы (табл. 4).

При сравнении типов кривых секреции инсулина (рис. 1) пациенты группы «Глюкоза <8,6» характеризовались динамикой с максимальным выбросом инсулина на 30-й минуте ПГТТ (1 фаза) и постепенным снижением его уровня к 120-й минуте теста. Согласно данным литературы, подобный тип секреции инсулина в ходе ПГТТ имеют здоровые дети с нормальной массой тела [19]. У пациентов группы «Глюкоза ≥8,6», имевших сопоставимую степень ожирения (значения SDS ИМТ), максимальный выброс инсулина отмечался на 60-й минуте ПГТТ и сохранялся высоким до 120-й минуты теста, при этом уровень инсулина был больше (в среднем на 38,9±9,73 мкЕд/мл, p<0,001).

Значения инсулиногенного индекса, отражающего инсулиносекрецию первой фазы ПГТТ, также отличались между исследуемыми группами: дети и подростки с высоким значением глюкозы на 60-й минуте теста имели статистически значимо меньшее значение данного показателя: 1,84±1,62 vs 2,61±1,3, p<0,01 (табл. 5). Наименьшие значения инсулиногенного индекса отмечались у пациентов группы «Глюкоза ≥8,6» с НТГ (табл. 5, рис. 2).

Таблица 3. Показатели липидов и ферментов печени сыворотки крови у пациентов исследуемых групп

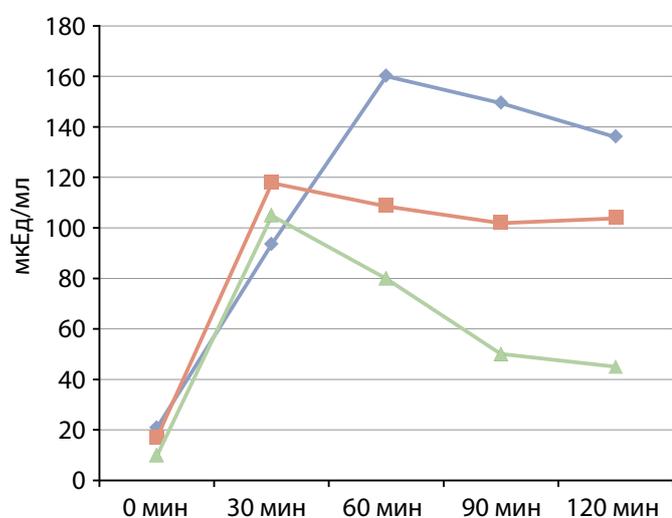
Показатель	Глюкоза 60 мин ≥8,6 ммоль/л (n=173)	Глюкоза 60 мин <8,6 ммоль/л (n=440)	P
Холестерин, ммоль/л	4,6±1,0	4,5±0,8	>0,05
ЛПВП, ммоль/л	1,2±0,3	1,2±0,2	>0,05
ЛПНП, ммоль/л	2,9±0,8	2,8±0,7	>0,05
Триглицериды, ммоль/л	1,3±0,6	1,3±0,7	>0,05
АСТ, Ед/л	27±13	27±12	>0,05
АЛТ, Ед/л	27±19	25±15	>0,05

Примечания: ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; АСТ — аспартатаминотрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза.

Таблица 4. Показатели углеводного обмена и секреции инсулина (пероральный глюкозотолерантный тест) у пациентов исследуемых групп

Показатель	Глюкоза 60 мин ≥8,6 ммоль/л (n=173)	Глюкоза 60 мин <8,6 ммоль/л (n=440)	P
ИРИ 0 мин, мкЕд/мл	20,9±16,8	17,2±11,6	<0,01
ИРИ 30 мин, мкЕд/мл	93,6±60,5	117,9±87,9	<0,05
ИРИ 60 мин, мкЕд/мл	160,2±103,1	108,7±75,0	<0,001
ИРИ 90 мин, мкЕд/мл	149,5±98,9	102±73	<0,001
ИРИ 120 мин, мкЕд/мл	136,1±93,4	103,9±83,7	<0,001
ИРИ среднее, мкЕд/мл	115,3±59,7	90,2±54,1	<0,001
ИРИ max, мкЕд/мл	190,0±59,5	157,1±63,4	<0,001
Глюкоза 0 мин, ммоль/л	5,1±0,6	4,9±0,4	<0,01
Глюкоза 120 мин, ммоль/л	7,7±1,5	6,6±1,2	<0,001
Индекс Matsuda	2,8±2,3	3,5±2,2	<0,01
Инсулиногенный индекс	1,84±1,62	2,61±1,3	<0,01

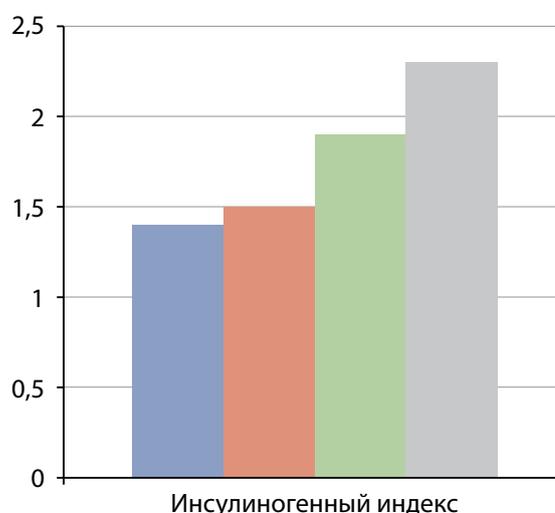
Примечания: ИРИ — иммунореактивный инсулин; ИРИ среднее — средний уровень инсулина; ИРИ max — максимальный уровень инсулина.



—♦— Глюкоза 60 мин ≥8,6 ммоль/л
—■— Глюкоза 60 мин <8,6 ммоль/л
—▲— Здоровые дети

ИРИmax, мкЕд/мл

Рисунок 1. Секреция инсулина у подростков с ожирением в зависимости от уровня глюкозы на 60-й минуте перорального глюкозотолерантного теста и детей с нормальной массой тела.



■ Глюкоза 60 мин ≥8,6 ммоль/л. НТГ «+»
■ Глюкоза 60 мин ≥8,6 ммоль/л. НТГ «-»
■ Глюкоза 60 мин <8,6 ммоль/л. НТГ «+»
■ Глюкоза 60 мин <8,6 ммоль/л. НТГ «-»

Рисунок 2. Значение инсулиногенного индекса у подростков с ожирением в зависимости от уровня глюкозы на 60-й минуте перорального глюкозотолерантного теста и наличия нарушения толерантности к глюкозе.

Таблица 5. Значение инсулиногенного индекса у подростков с ожирением в зависимости от уровня глюкозы на 60-й минуте перорального глюкозотолерантного теста и наличия нарушенной толерантности к глюкозе

	Глюкоза 60 мин ≥8,6 ммоль/л (n=173)		Глюкоза 60 мин <8,6 ммоль/л (n=440)	
	НТГ «+» (n=85)	НТГ «-» (n=88)	НТГ «+» (n=66)	НТГ «-» (n=374)
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
ИРИ 30 мин, мкЕд/мл	93,7±52,5	91,9±66,5	120,0±57,3 */**	117,5±43,6 */**
ИРИ среднее, мкЕд/мл	120,8±61	109,4±77,8	117,6±51,7	85,2±36,7 */**/**
ИРИ max, мкЕд/мл	196,6±99	182,1±110,1	200,7±101,8	149±56,2 */**/**
Инсулиногенный индекс	1,4±0,9	1,5±0,9	1,9±1,0 */**	2,3±1,1 */**
Индекс Matsuda	2,4±1,7	3,2±1,3 *	2,7±1,0	3,8±1,1 */**
ИРИ 0 мин, мкЕд/мл	23,4±14,8	18,3±11,2*	21,7±12,8	16,4±11,2 */**

Примечания: *p<0,05 с группой 1 (глюкоза 60 мин >8,6 ммоль/л + НТГ «+»).

**p<0,05 с группой 2 (глюкоза 60 мин >8,6 ммоль/л — НТГ «-»).

***p<0,05 с группой 3 (глюкоза 60 мин <8,6 ммоль/л — НТГ «+»).

ИРИ — иммунореактивный инсулин.

У пациентов группы «Глюкоза ≥8,6», имевших максимальные показатели стимулированного выброса инсулина, статистически значимо отличавшиеся от показателей пациентов группы «Глюкоза <8,6», индекс инсулинорезистентности Matsuda отражал низкий уровень чувствительности тканей к действию инсулина при нагрузке глюкозой (табл. 4).

Таким образом, дети с ожирением и уровнем гликемии >8,6 ммоль/л на 60-й минуте стандартного ПГТТ отличаются большей инсулинорезистентностью, гиперинсулинемией и вместе с тем более низким значением инсулиногенного индекса — повышение уровня инсулина отмечается не в первые 30 мин после нагрузки глюкозой, как это наблюдается у нормогликемичных людей без ожирения, а «отсроченно» — на 60, 90 и 120-й минуте теста, что косвенно свидетельствует о нарушении первой фазы секреции инсулина.

Кроме этого, такие подростки характеризуются большей частотой метаболических осложнений в виде артериальной гипертензии и жирового гепатоза, стеатогепатита.

ОБСУЖДЕНИЕ

Среди обследованных нами детей с ожирением без НГН и СД2 частота Гл60 ≥8,6 ммоль/л составила 28%, превысив частоту выявленной НТГ — 24,6%.

По данным литературы, частота лиц с уровнем Гл60 ≥8,6 ммоль/л варьирует от 11 до 16% в популяционных исследованиях [7, 8, 20], но значительно увеличивается, составляя от 25 до 42% в когортных исследованиях среди людей с наличием дополнительных факторов риска (ожирение, НТГ, артериальная гипертензия) [9, 21–27]. Согласно этим работам, частота данного состояния увеличивается по мере ухудшения толерантности к глюкозе и прогрессирования предиабета в диабет, причем почти все пациенты с сочетанным наличием НГН и НТГ или недавно диагностированным СД2 типа имеют 1-часовую постнагрузочную гипергликемию (≥8,6 ммоль/л). Так, в исследовании Catanzaro Metabolic Risk Factors (CATAMERI), включившем 3020 взрослых белых людей, имевших по крайней мере один сердечно-сосудистый

фактор риска, частота лиц с Гл60 ≥8,6 ммоль/л варьировала от 25,4% в группе «эугликемичных» до 56,6% в изолированной группе НГН, 77,6% в изолированной группе НТГ, 93,8% в сочетанной группе НГН+НТГ и 98,8% среди вновь диагностированных пациентов с СД2 [22].

При 8-летнем наблюдении за 233 латиноамериканскими подростками с ожирением и семейным анамнезом по СД2 с ежегодным мониторингом углеводного обмена Kim J.Y. и соавт. наблюдали значимое снижение функции β-клеток (оцениваемое по внутривенному тесту с глюкозой и ПГТТ) в группе детей с уровнем Гл60 ≥8,6 ммоль/л по сравнению с молодыми людьми с эугликемией на 60-й минуте. Более того, это снижение секреторной функции β-клеток не зависело от уровня глюкозы натощак или через 2 ч ПГТТ и состава тела. Дети с исходной нормогликемией, оцениваемой на 0-й и 120-й минуте ПГТТ, но с Гл60 ≥8,6 ммоль/л в начале исследования за время наблюдения развивали предиабет в 2,5 раза чаще, чем сверстники с сопоставимыми антропометрическими характеристиками. Полученные результаты свидетельствуют о том, что 1-часовая глюкоза ≥8,6 ммоль/л, оцениваемая по ПГТТ, является независимым предиктором ухудшения состояния β-клеток и развития предиабета среди подростков с ожирением [27]. Эти данные также предполагают, что Гл60 ≥8,6 ммоль/л может быть более ранним маркером дисгликемии, чем НТГ, при прогрессировании предиабета до СД2.

В 39-летнем проспективном популяционном когортном исследовании 4867 американских мужчин Pateek M. и соавт. показали, что уровень Гл60 ≥8,6 ммоль/л является более сильным предиктором будущего СД2, чем нарушение толерантности к глюкозе. Кроме этого, повышенный 1-часовой уровень постпрандиальной гликемии в данной работе был также связан с сосудистыми осложнениями и ранней смертностью [26]. Аналогичные результаты были получены в ретроспективном исследовании, проведенном среди азиатских индийцев (n=1179, 12 лет наблюдения) [9], а также в Израильском исследовании (n=853, 24 года наблюдения) [21].

Каковы патофизиологические механизмы постпрандиального повышения уровня глюкозы на 60-й минуте

ПГТТ у детей? Предположительно, к ним можно отнести увеличение всасывания глюкозы в проксимальном отделе кишечника, ускоренное опорожнение желудка, но главным образом — нарушение функции β -клеток и нарушение действия инсулина.

Так, в нашей работе дети с ожирением и Глб0 $\geq 8,6$ ммоль/л отличались большей инсулинорезистентностью, оцененной по индексу Matsuda, гиперинсулинемией (максимальные и средние значения базального и стимулированного инсулина) и вместе с тем более низким значением инсулиногенного индекса — маркера первой фазы секреции инсулина.

В итальянской когорте среди 306 взрослых детей, один из родителей которых имел СД2, было показано, что лица с Глб0 $\geq 8,6$ ммоль/л демонстрировали пониженную чувствительность к инсулину, оцениваемую по данным гиперинсулинемического эугликемического клэмп, по сравнению с лицами с Глб0 $< 8,6$ ммоль/л [28]. Кроме того, у лиц с уровнем Глб0 $\geq 8,6$ ммоль/л наблюдался как более низкий уровень инсулина в раннюю фазу внутривенного ГТТ, так и более низкая секреция инсулина, оцениваемая по индексам, полученным по результатам ПГТТ. При этом обследованные с Глб0 $\geq 8,6$ ммоль/л и НТГ имели сопоставимые низкие индексы.

В исследовании Serbis A. и соавт. (2018 г.) среди 88 детей с ожирением уровень Глб0 $\geq 8,6$ ммоль/л при ПГТТ коррелировал с ухудшением инсулиночувствительности, а также неблагоприятным метаболическим и воспалительным профилем, оцененным по уровням адипонектина, лептина, висфатина и интерлейкина-6 вместе с уровнем липидов. Найденные различия не зависели от возраста, пола, стадии Таннера и степени ожирения [29].

Аналогичные результаты демонстрируют исследования у детей Tfauli H. и соавт. (130 подростков с ожирением, гипергликемический и эугликемический клэмп), Kim J.Y. и соавт. (233 подростка с ожирением, внутривенный ГТТ и ПГТТ), Marcovecchio M.L. и соавт. (244 ребенка, ПГТТ): дети с уровнем гликемии $\geq 8,6$ ммоль/л на 60-й минуте ПГТТ имели значимое снижение инсулиносекреции и инсулиночувствительности [14, 27, 30]. В исследовании Manco M. и соавт., включившем 1454 подростков 11 лет с умеренным ожирением (SDS ИМТ $2,56 \pm 0,16$), было показано, что уровень глюкозы плазмы более 7,4 ммоль/л через 1 ч стандартного ПГТТ ассоциирован с повышенным метаболическим риском и связан с более низкой чувствительностью к инсулину, сниженной ранней секрецией инсулина и вместе с тем — большей инсулинорезистентностью с более высокими показателями стимулированного инсулина по сравнению с детьми с ожирением с уровнем глюкозы менее 7,4 ммоль/л через 1 ч ПГТТ [31].

Одним из механизмов, объясняющих раннее повышение уровня глюкозы во время ПГТТ, считается нарушение клиренса инсулина. В исследовании у взрослых с уровнем Глб0 $\geq 8,6$ ммоль/л наблюдалось снижение клиренса инсулина по сравнению с лицами с Глб0 $< 8,6$ ммоль/л, аналогично пациентам с НТГ [32, 33]. Кроме того, снижение клиренса инсулина, наблюдаемое у лиц с высоким уровнем глюкозы на 60-й минуте ПГТТ, было связано с более высоким уровнем инсулина в плазме крови натощак и более высоким стимулированным уровнем инсулина, наблюдаемым отсроченно, по сравнению с лицами с Глб0 $< 8,6$ ммоль/л [32]. Считается, что устойчивая гипер-

инсулинемия, наблюдаемая у пациентов с ожирением, из-за нарушения клиренса инсулина может вызывать гипогликемию в позднем постпрандиальном периоде [33].

Другим патогенетическим механизмом, определяющим раннее и выраженное повышение гликемии во время ПГТТ, является повышенная абсорбция глюкозы в проксимальном отделе кишечника [34–36]. Известно, что поглощение глюкозы опосредуется котранспортером натрия/глюкозы 1 (SGLT-1), который транспортирует моносахарид из просвета кишечника в энтероциты [37]. В работе Fiorentino T.V. и соавт. экспрессия SGLT-1 в двенадцатиперстной кишке была значительно выше у лиц с Глб0 $\geq 8,6$ ммоль/л, а также у лиц с НТГ и СД2 по сравнению с лицами с Глб0 $< 8,6$ ммоль/л [36]. При этом экспрессия SGLT-1 в двенадцатиперстной кишке положительно коррелировала с уровнем гликемии натощак и гликемии на 120-й минуте теста [36]. Авторы предположили, что повышенные уровни SGLT-1 в двенадцатиперстной кишке связаны с ранними постнагрузочными изменениями глюкозы плазмы. Другие исследования показали, что потребление диеты, богатой глюкозой или фруктозой, может привести к увеличению экспрессии SGLT-1 в кишечнике [36, 37].

Кроме нарушения ранней фазы секреции инсулина и инсулиночувствительности, в нашем исследовании дети и подростки с ожирением и уровнем Глб0 $\geq 8,6$ ммоль/л отличались большей частотой метаболических нарушений — жирового гепатоза, стеатогепатита, а также артериальной гипертензии.

Печень играет ключевую роль в поддержании гомеостаза глюкозы, а неалкогольная жировая болезнь печени вовлечена в патогенез СД2. В исследовании Succirgo E. и соавт., включившем 1000 взрослых, пациенты с уровнем Глб0 $\geq 8,6$ ммоль/л имели значимо более высокие уровни АЛТ, АСТ и γ -глутамилтрансферазы по сравнению с лицами с низким уровнем Глб0 [38]. В работе Sesti G. среди 710 обследованных взрослых риск развития неалкогольной жировой болезни печени был повышен в 1,5 раза у пациентов с Глб0 $\geq 8,6$ ммоль/л, в 1,8 раза — при НТГ и лишь в 1,01 раза — у лиц с НГН [39].

В нашей работе частота дислипидемии и липидный профиль у детей с Глб0 $\geq 8,6$ ммоль/л были сопоставимы с показателями группы сравнения. В исследованиях у взрослых у лиц с Глб0 $\geq 8,6$ ммоль/л чаще наблюдается атерогенный липидный спектр, наблюдаемый у пациентов с НТГ и СД2, характеризующийся сниженной концентрацией ЛПВП и повышенным уровнем триглицеридов и холестерина ЛПНП [41].

Вместе с тем в представленной нами работе дети и подростки с ожирением и уровнем Глб0 $\geq 8,6$ ммоль/л отличались большей частотой артериальной гипертензии.

Исследования показали, что лица с Глб0 $\geq 8,6$ ммоль/л характеризуются неблагоприятным кардиометаболическим профилем аналогично лицам с НТГ [10, 38–41]. Кроме этого, уровень Глб0 $\geq 8,6$ ммоль/л связан с повышением вязкости крови [42], увеличением толщины интимы сонных артерий [43], более высокими показателями жесткости артерий и аорты [44], увеличением массы миокарда левого желудочка [45], нарушением диастолической функции, оцениваемой по размерам левого предсердия [46]. Подобные изменения наблюдаются у пациентов с СД2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дети с ожирением и уровнем гликемии $\geq 8,6$ ммоль/л на 60-й минуте стандартного ПГТТ отличаются большей инсулинорезистентностью, гиперинсулинемией и вместе с тем низким значением инсулиногенного индекса, что свидетельствует о нарушении первой фазы секреции инсулина. Кроме этого, такие подростки характеризуются большей частотой метаболических осложнений в виде артериальной гипертензии и жирового гепатоза, стеатогепатита.

Уровень ГЛБД $\geq 8,6$ ммоль/л может быть использован в качестве дополнительного маркера метаболически осложненного ожирения у детей и подростков с высоким риском прогрессирования нарушений углеводного обмена. Раннее выявление лиц, подверженных риску развития СД2, имеет важное значение не только потому, что прогрессирование диабета в значительной степени предотвратимо с помощью образа жизни и/или фармакологических вмешательств, но и для профилактики развития связанных кардиометаболических осложнений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Источник финансирования. Подготовка и публикация рукописи проведены в рамках выполнения Госзадания «Новые подходы к персонализированному лечению ожирения у детей на основе исследования энергетического обмена, функционального резерва бета-клеток, секреции адипокинов, миокинов и специфических шаперонов», регистрационный номер АААА-А20-120011790172-9.

Участие авторов. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Васюкова О.В. — концепция и дизайн исследования; Васюкова О.В., О कोरोков П.Л. — сбор и обработка материала; Васюкова О.В., О कोरोков П.Л. — статистическая обработка данных; Васюкова О.В., Петеркова В.А. — написание текста; Петеркова В.А. — редактирование.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Gregg EW. Are Children the Future of Type 2 Diabetes Prevention? *N Engl J Med*. 2010;362(6):548-550. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMe0912192>
- Gungor N, Bacha F, Saad R, et al. Youth Type 2 Diabetes: Insulin resistance, β -cell failure, or both? *Diabetes Care*. 2005;28(3):638-644. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.28.3.638>
- Gerstein HC, Santaguida P, Raina P, et al. Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: A systematic overview and meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;78(3):305-312. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2007.05.004>
- Gungor N, Bacha F, Saad R, et al. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes — 2019. *Diabetes Care*. 2019;42(1):S13-S28. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-S002>
- Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. Plasma Glucose Concentration and Prediction of Future Risk of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(2):S194-S198. doi: <https://doi.org/10.2337/dc09-S309>
- Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti KGMM. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabet Med*. 2002;19(9):708-723. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2002.00835.x>
- Abdul-Ghani MA, Abdul-Ghani T, Ali N, DeFronzo RA. One-Hour Plasma Glucose Concentration and the Metabolic Syndrome Identify Subjects at High Risk for Future Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31(8):1650-1655. doi: <https://doi.org/10.2337/dc08-0225>
- Abdul-Ghani MA, Lyssenko V, et al. Fasting Versus Postload Plasma Glucose Concentration and the Risk for Future Type 2 Diabetes: Results from the Botnia Study. *Diabetes Care*. 2009;32(2):281-286. doi: <https://doi.org/10.2337/dc08-1264>
- Priya M, Anjana RM, Chivanga FS, et al. 1-Hour Venous Plasma Glucose and Incident Prediabetes and Diabetes in Asian Indians. *Diabetes Technol Ther*. 2013;15(6):497-502. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2013.0025>
- Fiorentino TV, Marini MA, Andreozzi F, et al. One-Hour Postload Hyperglycemia Is a Stronger Predictor of Type 2 Diabetes Than Impaired Fasting Glucose. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(10):3744-3751. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2573>
- Fiorentino TV, Marini MA, Succurro E, et al. One-Hour Postload Hyperglycemia: Implications for Prediction and Prevention of Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(9):3131-3143. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00468>
- Succurro E, Arturi F, Lugarà M, et al. One-Hour Postload Plasma Glucose Levels Are Associated with Kidney Dysfunction. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(11):1922-1927. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.03240410>
- Alyass A, Almgren P, Akerlund M, et al. Modelling of OGTT curve identifies 1 h plasma glucose level as a strong predictor of incident type 2 diabetes: results from two prospective cohorts. *Diabetologia*. 2015;58(1):87-97. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3390-x>
- Tfayli H, Jung Lee S, Bacha F, Arslanian S. One-hour plasma glucose concentration during the OGTT: what does it tell about β -cell function relative to insulin sensitivity in overweight/obese children? *Pediatr Diabetes*. 2011;58(1):572-579. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2011.00745.x>
- Диагностика и лечение ожирения у детей и подростков. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями / Под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. — М.: Практика; 2014. — С. 163-183. [Diagnostika i lechenie ozhireniya u detei i podrostkov. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii (protokoly) po vedeniyu detei s endokrinnyimi zabolevaniyam. Ed. by Dedov II, Peterkova VA. Moscow: Praktika; 2014: P. 163-183. (In Russ.)].
- Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care*. 1999;22(9):1462-1470. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.22.9.1462>
- Васюкова О.В. Инсулин, лептин, липиды и периферические ростовые факторы при ожирении у детей: Дисс. ... канд. мед. наук. — М.; 2006. [Vasyukova OV. *Insulin, leptin, lipidy i perifericheskie rostovye faktory pri ozhireнии u detei*. [dissertation]. Moscow; 2006. (In Russ.)].
- Phillips DIW, Clark PM, Hales CN, Osmond C. Understanding Oral Glucose Tolerance: Comparison of Glucose or Insulin Measurements During the Oral Glucose Tolerance Test with Specific Measurements of Insulin Resistance and Insulin Secretion. *Diabet Med*. 1994;11(3):286-292. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.1994.tb00273.x>
- Yeckel CW, Weiss R, Dziura J, et al. Validation of insulin sensitivity indices from oral glucose tolerance test parameters in obese children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031503>
- Nakagomi A, Sunami Y, Okada S, et al. Association between 1-h post-load plasma glucose levels and arterial stiffness in normotensive subjects with normal glucose tolerance. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2018;15(1):39-45. doi: <https://doi.org/10.1177/1479164117736509>
- Bergman M, Chetrit A, Roth J, Dankner R. One-hour post-load plasma glucose level during the OGTT predicts mortality: observations from the Israel Study of Glucose Intolerance, Obesity and Hypertension. *Diabet Med*. 2016;33(8):1060-1066. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.13116>
- Fiorentino TV, Sesti F, Andreozzi F, et al. Frequency of 1-h post-load glucose ≥ 155 mg/dl among individuals with different glucose tolerance conditions. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2016;26(5):439-441. doi: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2016.01.009>

23. Bardini G, Dicembrini I, Cresci B, Rotella CM. Inflammation Markers and Metabolic Characteristics of Subjects With 1-h Plasma Glucose Levels. *Diabetes Care*. 2010;33(2):411-413. doi: <https://doi.org/10.2337/dc09-1342>
24. Bianchi C, Miccoli R, Trombetta M, et al. Elevated 1-Hour Postload Plasma Glucose Levels Identify Subjects With Normal Glucose Tolerance but Impaired β -Cell Function, Insulin Resistance, and Worse Cardiovascular Risk Profile: The GENFIEV Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(5):2100-2105. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3971>
25. Jagannathan R, Sevick MA, Li H, et al. Elevated 1-hour plasma glucose levels are associated with dysglycemia, impaired beta-cell function, and insulin sensitivity: a pilot study from a real world health care setting. *Endocrine*. 2016;52(1):172-175. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0746-z>
26. Pareek M, Bhatt DL, Nielsen ML, et al. Enhanced Predictive Capability of a 1-Hour Oral Glucose Tolerance Test: A Prospective Population-Based Cohort Study. *Diabetes Care*. 2018;41(1):171-177. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-1351>
27. Kim JY, Goran MI, Toledo-Corral CM, et al. One-Hour Glucose During an Oral Glucose Challenge Prospectively Predicts β -Cell Deterioration and Prediabetes in Obese Hispanic Youth. *Diabetes Care*. 2013;36(6):1681-1686. doi: <https://doi.org/10.2337/dc12-1861>
28. Marini MA, Succurro E, Frontoni S, et al. Insulin Sensitivity, β -Cell Function, and Incretin Effect in Individuals With Elevated 1-Hour Postload Plasma Glucose Levels. *Diabetes Care*. 2012;35(4):868-872. doi: <https://doi.org/10.2337/dc11-2181>
29. Serbis A, Giapros V, Challa A, et al. Elevated 1-hour post-load plasma glucose identifies obese youth with abnormal glucose metabolism and an unfavourable inflammatory profile. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;89(6):757-764. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13859>
30. Marcovecchio ML, Bagordo M, Marisi E, et al. One-hour post-load plasma glucose levels associated with decreased insulin sensitivity and secretion and early markers of cardiometabolic risk. *J Endocrinol Invest*. 2017;40(7):771-778. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0638-6>
31. Manco M, Miraglia Del Giudice E, Spreghini MR, et al. 1-Hour plasma glucose in obese youth. *Acta Diabetol*. 2012;49(6):435-443. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-012-0384-3>
32. Marini MA, Frontoni S, Succurro E, et al. Decreased Insulin Clearance in Individuals with Elevated 1-h Post-Load Plasma Glucose Levels. Eckel J, ed. *PLoS One*. 2013;8(10):e77440. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077440>
33. Castaldo E, Sabato D, Lauro D, et al. Hypoglycemia assessed by continuous glucose monitoring is associated with preclinical atherosclerosis in individuals with impaired glucose tolerance. *PLoS One*. 2011. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028312>
34. Marathe CS, Rayner CK, Lange K, et al. Relationships of the early insulin secretory response and oral disposition index with gastric emptying in subjects with normal glucose tolerance. *Physiol Rep*. 2017;5(4):e13122. doi: <https://doi.org/10.14814/phy2.13122>
35. Ferraris RP, Casirola DM, Vinnakota RR. Dietary Carbohydrate Enhances Intestinal Sugar Transport in Diabetic Mice. *Diabetes*. 1993;42(11):1579-1587. doi: <https://doi.org/10.2337/diab.42.11.1579>
36. Fiorentino TV, Suraci E, Arcidiacono GP, et al. Duodenal Sodium/Glucose Cotransporter 1 Expression Under Fasting Conditions Is Associated With Postload Hyperglycemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(11):3979-3989. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00348>
37. Wright EM, Loo DDF, Hirayama BA. Biology of Human Sodium Glucose Transporters. *Physiol Rev*. 2011;91(2):733-794. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00055.2009>
38. Succurro E, Arturi F, Grembiale A, et al. One-hour post-load plasma glucose levels are associated with elevated liver enzymes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011;21(9):713-718. doi: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2011.02.002>
39. Sesti G, Hribal ML, Fiorentino TV, et al. Elevated 1 h postload plasma glucose levels identify adults with normal glucose tolerance but increased risk of non-alcoholic fatty liver disease. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2014;2(1):e000016. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2014-000016>
40. Sesti G, Fiorentino TV, Succurro E, et al. Elevated 1-h post-load plasma glucose levels in subjects with normal glucose tolerance are associated with unfavorable inflammatory profile. *Acta Diabetol*. 2014. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-013-0539-x>
41. Andreozzi F, Mannino GC, Perticone M, et al. Elevated 1-h post-load plasma glucose levels in subjects with normal glucose tolerance are associated with a pro-atherogenic lipid profile. *Atherosclerosis*. 2017;256:15-20. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.11.020>
42. Tanaka K, Kanazawa I, Yamaguchi T, Sugimoto T. One-hour post-load hyperglycemia by 75g oral glucose tolerance test as a novel risk factor of atherosclerosis. *Endocr J*. 2014;61(4):329-334. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ13-0370>
43. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med*. 1999;340(1):14-22.
44. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality With Arterial Stiffness. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(13):1318-1327. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.10.061>
45. Sciacqua A, Miceli S, Greco L, et al. One-Hour Postload Plasma Glucose Levels and Diastolic Function in Hypertensive Patients. *Diabetes Care*. 2011;34(10):2291-2296. doi: <https://doi.org/10.2337/dc11-0879>
46. Sciacqua A, Maio R, Miceli S, et al. Association between One-Hour Post-Load Plasma Glucose Levels and Vascular Stiffness in Essential Hypertension. Manco M, ed. *PLoS One*. 2012;7(9):e44470. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044470>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Васюкова Ольга Владимировна**, к.м.н. [Olga V. Vasyukova, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036, Moscow, Russia]; телефон: 89168504805, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9299-1053>; eLibrary SPIN: 6432-3934; e-mail: o.vasyukova@mail.ru

Окороков Павел Леонидович, к.м.н. [Pavel L. Okorokov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9834-727X>; eLibrary SPIN: 6989-2620; e-mail: pokorokov@gmail.com

Петеркова Валентина Александровна, д.м.н., профессор, академик РАН [Valentina A. Peterkova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5507-4627>; eLibrary SPIN: 4009-2463; e-mail: peterkovava@hotmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Васюкова О.В., Окороков П.Л., Петеркова В.А. Уровень гликемии на 60-й минуте стандартного перорального глюкозотолерантного теста как новый критерий оценки инсулиносекреции у детей с ожирением // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №6. — С. 523-531. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12656>

TO CITE THIS ARTICLE:

Vasyukova OV, Okorokov PL, Peterkova VA. One-hour postload plasma glucose levels as a new criterion for assessing insulin secretion in obese children. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(6):523-531. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12656>

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

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

Преимущества лечения в Институте диабета ФГБУ НМИЦ эндокринологии

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

Принцип максимальной органопротекции / максимально
эффективные методы лечения при минимальной травматизации

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

Отдел прогнозирования и инноваций диабета

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

Отделение эпидемиологии и регистра сахарного диабета

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

Отделение диабетической ретинопатии и офтальмохирургии

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



Действуем

ДИАБЕТА

и его осложнений с использованием
высокотехнологичных методов медицинской
помощи

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



Отдел кардиологии и сосудистой хирургии

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



Отделение диабетической стопы

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



Отделение диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации

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

на опережение!

117036, Москва,
ул. Дмитрия Ульянова, 11
м. Академическая
+7495 500-00-90
www.endocrincentr.ru

Эндокринологическая помощь в домашних условиях



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

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

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

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

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



В домашних условиях пациентам проводятся:

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

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

Оформить заявку и уточнить стоимость консультации можно по телефону:

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

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ РАН СТОП РЕКОМБИНАНТНЫМ ЧЕЛОВЕЧЕСКИМ ЭПИДЕРМАЛЬНЫМ ФАКТОРОМ РОСТА У ПАЦИЕНТОВ С ОСЛОЖНЕНИЯМИ САХАРНОГО ДИАБЕТА



© Е.Л. Зайцева*, В.М. Жиляев, Г.Р. Галстян

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Синдром диабетической стопы (СДС) — опасное осложнение сахарного диабета (СД), которое может приводить к развитию хронических ран и ампутациям. При наличии ран, резистентных к стандартным методам лечения, в качестве адъювантного метода лечения может использоваться рекомбинантный человеческий эпидермальный фактор роста (рчЭФР). В исследованиях продемонстрирована его клиническая эффективность, однако в литературных источниках представлено недостаточно информации об отдаленных результатах лечения, его безопасности и влиянии на прогрессирование осложнений СД, неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и развитие онкологических заболеваний.

ЦЕЛЬ. Оценить отдаленные результаты терапии рчЭФР трофических язв стоп у лиц с множественными осложнениями СД.

МЕТОДЫ. В исследование были включены 20 пациентов с СД 1 и 2 типа (СД1 и СД2) и различными формами СДС без критической ишемии, которым ранее проводилось лечение СДС с использованием рчЭФР с целью оценки общего состояния, прогрессирования микро- и макрососудистых осложнений СД, неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, развития онкологических заболеваний и качества жизни.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Выявлено статистически значимое различие между площадью раневых дефектов, процентом грануляционной ткани, заполнявшей раневую дефект, до начала лечения рчЭФР и на момент выписки из стационара ($p < 0,05$). Во время лечения рчЭФР легкие нежелательные явления отмечались у 35% пациентов. Полная эпителизация ран у большинства пациентов наступила за 3 [2; 4] месяца. У 11,76% пациентов рана полностью не эпителизовалась. Рецидив возник у 5,8% в связи с несоблюдением разгрузки конечности. Малая ампутация была проведена 1 пациенту. У 23,5% исследуемых выявлено прогрессирование диабетической ретино- и нефропатии. 11,76% перенесли инфаркт миокарда (ИМ) неизвестной давности, 1 пациент (5,88%) перенес острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Серьезные нежелательные явления в виде тромбоза легочной артерии с летальным исходом и критической ишемии нижней конечности зафиксированы у 5,8%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В результате исследования отдаленных результатов лечения рчЭФР хронических ран стоп зафиксированы низкий процент рецидивов и малых ампутаций, отсутствие высоких ампутаций и онкологических заболеваний, развитие серьезных нежелательных явлений у 2 пациентов, прогрессирование диабетической ретино- и нефропатии у 4 пациентов, развитие ИМ неизвестной давности у 2 пациентов и ОНМК у 1 пациента после терапии рчЭФР.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; синдром диабетической стопы; эпидермальный фактор роста; трофические язвы; хронические раны

LONG-TERM FOLLOW-UP OF TREATMENT OF CHRONIC FOOT WOUNDS WITH RECOMBINANT HUMAN EPIDERMAL GROWTH FACTOR IN PATIENTS WITH DIFFERENT COMPLICATIONS OF DIABETES MELLITUS

© Ekaterina L. Zaitseva*, Viktor M. Zhilyaev, Gagik R. Galstyan

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: Diabetic foot ulcer (DFU) is a dangerous complication of diabetes mellitus (DM), which can lead to the development of chronic wounds and amputations. Recombinant human epidermal growth factor (rhEGF) can be used as an adjuvant treatment for chronic wounds resistant to standard treatment. Studies have demonstrated its clinical efficacy, however, there is insufficient information on the long-term results of treatment, its safety and the effect on the progression of diabetes complications, adverse cardiovascular events and the development of cancer.

AIM: To assess the long-term results of rhEGF therapy for trophic foot ulcers in individuals with multiple complications of diabetes.



METHODS: The study included 20 patients with type 1 and type 2 diabetes and various forms of DFS without critical ischemia, who had previously been treated with DFS using rhEGF in order to assess the general condition, progression of micro- and macrovascular complications of diabetes, adverse cardiovascular events, the development of cancer and the quality of life.

RESULTS: There was a statistically significant difference between the area of wound defects, the percentage of granulation tissue that filled the wound defect, before the start of rhEGF treatment and at the time of discharge from the hospital ($p < 0.05$). During treatment with rhEGF, mild adverse events were observed in 35%. Complete epithelialization of wounds in most patients occurred in 3 [2; 4] months. In 11.76%, the wound was not completely epithelialized. Relapse occurred in 5.8% due to non-compliance with limb unloading. Minor amputation was performed in 1 patient. Progression of diabetic retino- and nephropathy was revealed in 23.5%. 11.76% suffered myocardial infarction of unknown age, 1 patient (5.88%) suffered acute cerebrovascular accident. Serious adverse events in the form of PE with a fatal outcome and critical ischemia of the lower limb were recorded in 5.8%.

CONCLUSIONS: As a result of the study of long-term results of rhEGF treatment of chronic foot wounds, a low percentage of relapses and small amputations, the absence of high amputations and oncological diseases, the development of serious adverse events in 2 patients, the progression of diabetic retino- and nephropathy in 4 patients, the development of IM of unknown age in 2 patients was recorded. and stroke in 1 patient after rhEGF therapy.

KEYWORDS: *diabetes mellitus; diabetic foot ulcer; epidermal growth factor; diabetic foot ulcer; chronic wounds*

Сахарный диабет (СД) представляет собой серьезную социально-экономическую проблему для глобального здравоохранения. На 2019 г. в мире насчитывалось 463 млн взрослых больных СД, по данным Международной федерации диабета. По оценкам специалистов, к 2030 г. эта цифра возрастет до 578,4 млн. Плохой контроль заболевания может приводить к серьезным и опасным для жизни осложнениям [1].

Синдром диабетической стопы (СДС) — осложнение СД, представляющее непосредственную угрозу развития язвенно-некротических процессов и гангрены стопы [2]. Распространенность язв на стопе у лиц с диагностированным СД составляет от 4 до 10%, а вероятность развития данного осложнения в течение жизни может достигать 25% [3]. Риск нетравматических ампутаций нижних конечностей у людей с СД по сравнению со здоровыми увеличивается в 15–20 раз. При этом большинству случаев ампутаций при диабете (до 85%) предшествует плохо заживающая язва на стопе [4, 5]. Стандарт лечения СДС включает разгрузку пораженной конечности, восстановление артериального кровотока, лечение инфекции, компенсацию углеводного обмена и сопутствующих заболеваний, местное лечение ран (регулярный контроль состояния раны, очистка раны, в том числе с помощью скальпеля, выбор перевязочного средства, обеспечивающего контроль экссудации и влажной среды в ране, использование локального отрицательного давления для лечения послеоперационных ран), обучение пациентов правилам ухода за ногами, профилактику рецидивов [6]. При резистентности раневых дефектов нижних конечностей у лиц с СД к стандартному лечению могут применяться адъювантные методы, одним из которых является внутриранеовое введение рекомбинантного человеческого эпидермального фактора роста (рчЭФР).

Эпидермальный фактор роста (ЭФР) был первым описанным фактором роста, выделенным из поднижнечелюстной слюнной железы мышей в 1962 г. [7]. ЭФР стимулирует миграцию фибробластов, эндотелиальных клеток в область язвы, формирование грануляционной ткани, ангиогенез, сокращение размеров раны с активацией миофибробластов, миграцию и пролиферацию эпителиальных клеток [8, 9].

Falanga в своем исследовании показал резкое снижение синтеза коллагена и замедление заживления [10]. При исследовании хронической раневой жидкости выявлено существенное разрушение добавленного ЭФР, а также рецептора ЭФР. Разрушение ЭФР и его рецептора было блокировано при добавлении ингибиторов металлопротеаз [11].

Tsang и соавт. в 2000–2002 гг. провели рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование, которое продемонстрировало, что применение мази, содержащей человеческий ЭФР, в дополнение к стандартному лечению значительно сокращало время заживления диабетической язвы. Однако исследование было ограничено небольшим размером язв (I и II степень по Wagner) у испытуемых [12]. Все эти исследования способствовали поиску более эффективных стратегий лечения и способа применения для обеспечения активности ЭФР.

В итоге была сформирована идея о том, что инъекция ЭФР глубоко в основание и контуры раны позволила бы повысить фармакодинамический ответ с точки зрения роста грануляционной ткани и закрытия раны. На Кубе был создан препарат рчЭФР — Эберпрот-П (Heber Biotec, Гавана, Куба) — лекарственное средство, предназначенное для местного применения при лечении диабетических язв стопы. Препарат получают из штамма дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, в геном которого методами генной инженерии введен ген рчЭФР. Кубинские авторы постулируют тезис о том, что применение рчЭФР при СДС способствует более активному заживлению, снижает количество «высоких» ампутаций и способствует увеличению продолжительности жизни и ее качества [13].

Благодаря проведенному на Кубе в 2001–2002 гг. исследованию на пациентах с раневыми дефектами III–IV степени по Wagner, появились первые клинические данные об эффективном использовании внутриранеовых инъекций рчЭФР при диабетических язвах стопы [14].

Вышеописанное исследование подтолкнуло к проведению рандомизированного двойного слепого клинического испытания II фазы, в котором была доказана эффективность внутриранеового введения 25 и 75 мкг

рчЭФР в дополнение к стандартному лечению диабетических язв стопы [15]. Однако эти исследования были проведены на небольшой выборке и не были плацебо-контролируемыми. Чтобы подтвердить предыдущие выводы, было проведено многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, которое подтвердило, что лечение внутрираневыми инъекциями рчЭФР в дополнение к стандартным методам по уходу за раной может оказать положительное влияние на исходы у пациентов с хроническими диабетическими язвами стопы. Полное закрытие раны произошло у 41 пациента (77,4%) в группе, где применялась доза 75 мкг препарата, у 25 пациентов (52,1%) в группе, где применялась доза 25 мкг, по сравнению с 27 пациентами (56,2%) из группы плацебо [16]. Побочные эффекты были преимущественно легкими и умеренными (65,6% — легкие, 28,6% — умеренные и 3,7% — тяжелые). Наиболее частыми нежелательными явлениями были боль и жжение в месте введения [17]. Вышеописанные исследования доказали эффективность применения данного препарата, характеризующуюся сокращением времени до полного заполнения язвенного дефекта грануляционной тканью, до его полной эпителизации, и снижением частоты ампутаций.

По результатам исследования, проведенного турецкими авторами, у пациентов с СДС, получавших стандартное лечение, дополнительное внутриранево введение рчЭФР обеспечивало высокие темпы заживления с низкими показателями частоты случаев ампутации [18].

В 2019 г. опубликовано первое исследование, в котором сообщалось о долгосрочных результатах применения ЭФР у пациентов с СДС [19]. Наблюдение за 29 пациентами проводилось в течение 5 лет и показало низкую частоту рецидивов раневых дефектов и малых ампутаций, отсутствие высоких ампутаций.

Опубликованы данные о влиянии различных факторов роста на прогрессирование диабетической ретинопатии [20]. Основная роль принадлежит фактору роста эндотелия сосудов. Однако также имеются сведения об участии ЭФР в данном процессе [21].

В имеющихся литературных источниках мало информации об отдаленных результатах лечения препаратом рчЭФР — Эберпрот-П, отсутствуют данные о его влиянии на прогрессирование микро- и макрососудистых осложнений диабета, неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, онкологических заболеваний, что и послужило предпосылкой для проведения данного исследования.

ЦЕЛЬ

Оценить отдаленные результаты терапии рчЭФР ран стоп у лиц с множественными микро- и макрососудистыми осложнениями СД.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Исследование выполнено в дизайне обсервационного одноцентрового одномоментного неконтролируемого. Схема дизайна исследования представлена ниже.

Критерии соответствия

В проспективный этап исследования включены пациенты, соответствующие критериям включения и подписавшие добровольное информированное согласие.

Критерии включения:

1. возраст от 18 до 80 лет;
2. СД 1 типа (СД1) или СД 2 типа (СД2);
3. диагностированный ранее СДС, для лечения которого наряду со стандартными методами применялся препарат рчЭФР (Эберпрот П).

Критерий невключения:

1. отказ пациента от участия в исследовании.

Условия проведения

Исследование проведено в отделении диабетической стопы ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ (зав. отделением — проф. Галстян Г.Р.).

Продолжительность исследования

Исследование проводилось с июля 2019 г. по июнь 2020 г.

Описание медицинского вмешательства

В ходе анализа медицинской документации были оценены: состояние пациентов до госпитализации (выраженность поздних микро- и макрососудистых осложнений СД, наличие сердечно-сосудистых событий в анамнезе), форма (нейропатическая, нейро-ишемическая) и длительность СДС, размеры раневого дефекта до лечения, процент грануляционной ткани до лечения, наличие или отсутствие нежелательных явлений во время лечения препаратом рчЭФР (Эберпрот П) — головная боль, тремор, боль в месте введения, чувство жжения в месте инъекции, озноб, повышение температуры тела, инфекция в месте введения, эффективность препарата — динамика размера раны, процент грануляционной ткани при выписке из стационара.

Обследование включало в себя осмотр, анализ клинико-анамнестических данных, результатов лабораторно-инструментальных исследований (общеклинический анализ крови, биохимический анализ крови, определение уровня гликированного гемоглобина, рентгенография стопы в одной проекции, рентгенография легких, электрокардиография, эзофагогастродуоденоскопия).

Анализ качества жизни (КЖ) проведен с помощью опросника SF-36.

Основной исход исследования

Была собрана детальная информация о влиянии лечения рчЭФР пациентов с различными формами СДС на отдаленные события: процент рецидивов ран, количества малых ампутаций, серьезных нежелательных явлений (летальный исход, онкологические заболевания, высокая ампутация нижней конечности), прогрессирование поздних микро- и макрососудистых осложнений, частоту и характер основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда (ИМ), острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК)).

Дополнительные исходы исследования

В качестве дополнительного исхода исследования была проведена оценка КЖ с помощью опросника SF-36.

Анализ в подгруппах

Были сформированы 2 подгруппы: пациенты, проанализированные ретроспективно, и пациенты, прошедшие очный осмотр.

Методы регистрации исходов

В ходе опроса пациентов и анализа медицинской документации оценены события, произошедшие за время после окончания госпитализации, в ходе которой пациенты получали терапию рЧЭФР, и на момент включения в исследование. Оценено время, за которое рана полностью эпителизировалась, количество рецидивов ран в рамках СДС, число высоких ампутаций и малых операций на нижних конечностях, темпы прогрессирования поздних микро- и макрососудистых осложнений СД, частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ИМ, ОНМК), а также изучены данные анамнеза в отношении развития онкологических заболеваний.

Осмотр эндокринологом в кабинете диабетической стопы состоял из сбора анамнеза, осмотра стоп, исследования периферического кровотока с помощью портативного ультразвукового аппарата на тыльной и задней большеберцовой артериях стоп, оценки состояния тактильной чувствительности с помощью монофиламента массой 10 г, вибрационной чувствительности с помощью градуированного камертона (128 Гц) на бугре большеберцовой кости, медиальной лодыжке и на медиальной поверхности головки I-й плюсневой кости, температурной чувствительности с помощью прибора «Тип-Терм». Офтальмологическое обследование состояло из сбора анамнеза, осмотра век, определения подвижности глазного яблока, тонометрии с помощью бесконтактного тонометра ТГДц-01, офтальмобиомикроскопии переднего отрезка глаза с помощью стационарной щелевой лампы, прямой и обратной офтальмоскопии при помощи прямого и бинокулярного налобного офтальмоскопов.

Лабораторные тесты проведены по стандартным методикам в лаборатории «НМИЦ эндокринологии». В общеклиническом анализе крови оценивались уровень лейкоцитов с лейкоцитарной формулой (нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, эозинофилы, базофилы), эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, средний объем эритроцитов (MCV), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC), индекс распределения эритроцитов (RDW), уровень тромбоцитов, средний объем тромбоцитов (MPV), тромбокрит (PCT), индекс распределения тромбоцитов (PDW), скорость оседания эритроцитов (СОЭ). В биохимическом анализе крови оценивались липидный профиль (холестерин общий, липопротеиды низкой и высокой плотности, триглицериды), содержание креатинина, мочевины, мочевой кислоты, электролитов — натрия, калия, хлора, сывороточного железа, общего белка крови, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы. Для оценки выделительной способности почек проведен подсчет скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) по формуле СКД-EPI. Также исследован уровень гликированного гемоглобина (анализатор BIO RAD D-10).

Инструментальные методы исследования включали в себя рентгенографию стопы в одной проекции, рентгенографию легких в прямой проекции на рентгенологи-

ческом аппарате Optima RF 420, электрокардиографию с использованием электрокардиографа MAC 5500, эзофагогастродуоденоскопию с помощью гастроинтестинального видеоскопа Olympus GIF-XP 150N.

Другие методы. Проведен анализ КЖ пациентов с помощью наиболее широко распространенного опросника SF-36 [22]. Перевод на русский язык и апробация методики были проведены Институтом клиничко-фармакологических исследований (Санкт-Петербург). 36 пунктов опросника сгруппированы в восемь шкал. Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье, все шкалы формируют два показателя: душевное и физическое благополучие. Результаты представляются в виде оценок в баллах по 8 шкалам.

1. Physical Functioning (PF) — физическое функционирование, отражающее степень, в которой физическое состояние ограничивает выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и т.п.).
2. Role-Physical Functioning (RP) — ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, — влияние физического состояния на повседневную ролевую деятельность (работу, выполнение повседневных обязанностей).
3. Bodily pain (BP) — интенсивность боли и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома.
4. General Health (GH) — общее состояние здоровья — оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения.
5. Vitality (VT) — жизнеспособность (подразумевает ощущение себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным).
6. Social Functioning (SF) — социальное функционирование, определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение).
7. Role-Emotional (RE) — ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, — влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности (включая увеличение затрат времени, уменьшение объема выполненной работы, снижение качества ее выполнения и т. п.).
8. Mental Health (MH) — психическое здоровье — самооценка психического здоровья, характеризует настроение (наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций).

Опрос производился следующим способом: самостоятельное заполнение пациентом анкеты SF-36. Для произведения сложных математических расчетов была использована компьютерная модель опросника SF-36 Test SF-36 by JR ver.1.2. С ее помощью были рассчитаны основные показатели КЖ. Затем проводилась стандартизация шкал в соответствии с протоколом, использованным в многоцентровом исследовании КЖ «МИРАЖ» [23].

Этическая экспертиза

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

возможность проведения данной научно-исследовательской работы, выписка из протокола № 13 от 4 сентября 2019 г. Всеми пациентами подписаны информированные согласия на участие в исследовании.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

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

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов (n=20)

Показатель	(n=20)
Возраст, лет	60 [53,5; 68]
Пол, м/ж	13/7
Тип СД, 1/2	4/16
Длительность течения СД, лет	16,5 [9; 19]
Количество инъекций рчЭФР (n)	6 [5; 6]
Дистальная диабетическая полинейропатия (n):	
нет	0
есть	20
Форма СДС (n):	
нейропатическая	11
нейроишемическая	9
Длительность СДС до лечения, недели	6,5 [5; 10]
Степень раневых дефектов по Вагнеру (n):	
II	3
III	17
Площадь раневых дефектов, см ² :	
до лечения	8,75 [4; 15]
на момент выписки из стационара	3,5 [1,8; 6,15]
Грануляционная ткань, выстилающая дно раны, %:	
до лечения	12,5 [0; 20]
на момент выписки из стационара	95 [90; 100]
Диабетическая нефропатия, ХБП, стадия (n):	
C1	15
C2	3
C3a	1
C3b	0
C4	0
C5	1
Сердечно-сосудистые осложнения в анамнезе (n):	
Отсутствует	12
Инфаркт миокарда	6
Инсульт	2

Примечания: СД — сахарный диабет; рчЭФР — рекомбинантный человеческий эпидермальный фактор роста; СДС — синдром диабетической стопы; ХБП — хроническая болезнь почек;

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование были включены 20 пациентов с СД1 и СД2, множественными микро- и макрососудистыми осложнениями, получивших более 2 лет назад лечение инъекциями в область раны препарата рчЭФР (Эберпрот П).

Основные результаты исследования

Был проведен анализ архивных карт пациентов, которым проводилось местное лечение рчЭФР. Исходное соматическое состояние пациентов до начала терапии рчЭФР указано в табл. 1.

Во время лечения рчЭФР легкие нежелательные явления отмечались у 7 пациентов (35%): боль в месте инъекции — 5, озноб — 2, однократная рвота, жидкий стул — 1. Серьезных нежелательных явлений за время лечения не зафиксировано. Прервать терапию рчЭФР пришлось у 1 пациента из-за появления жалоб на рвоту, жидкий стул.

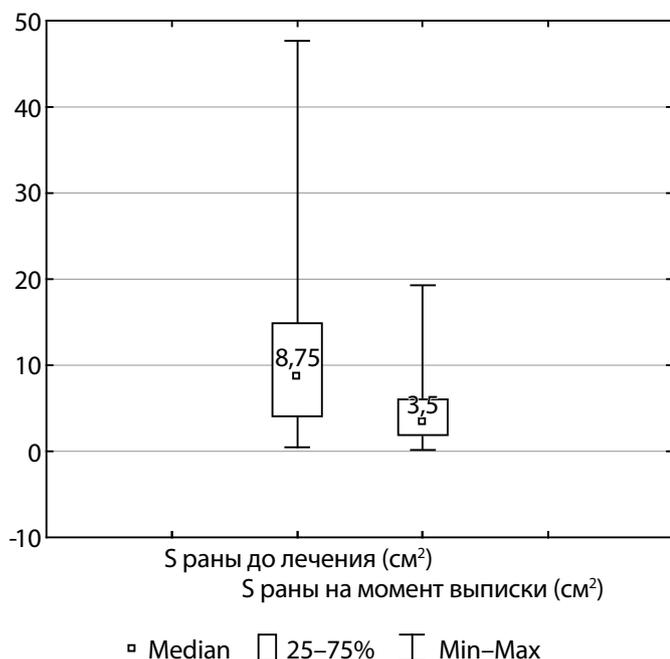


Рисунок 1. Площадь раны до лечения рекомбинантным человеческим эпидермальным фактором роста и на момент выписки из стационара.

В ходе анализа было выявлено статистически значимое различие между площадью раневых дефектов, количеством грануляционной ткани до начала лечения рЧЭФР и на момент выписки из стационара ($p < 0,05$). Медиана площади раневых дефектов до лечения составила $8,75 \text{ см}^2$ [4; 15], на момент выписки — $3,5 \text{ см}^2$ [1,8; 6,15]. Медиана количества грануляционной ткани составила до лечения 12,5% [0; 20], на момент выписки 95% [90; 100]. Результаты представлены на рис. 1 и 2.

На очный осмотр в центр явились 17 пациентов, 1 пациент умер, 2 отказались приехать.

Клинико-лабораторная характеристика пациентов представлена в табл. 2.

Полная эпителизация раны у большинства пациентов наступила за 3,5 [2,5; 4] месяца. У 2 из 17 пациентов (11,76%) раневой дефект полностью не эпителизировался. Рецидив возник у 1 пациента (5,88%) через 2 недели после полной эпителизации в связи с несоблюдением разгрузки нижней конечности.

Малая ампутация была проведена у 1 пациента (5,88%). Среди обследованных пациентов никому не проводилось высоких ампутаций. Серьезные нежелательные явления зафиксированы в 2 случаях из 20 (10%) — смерть 1 пациента, причина — тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), также у 1 пациента развилась критическая ишемия правой нижней конечности, потребовавшая проведения реваскуляризации.

Проведена оценка прогрессирования поздних микро- и макрососудистых осложнений СД: у 4 пациентов (23,5%) выявлено прогрессирование нефропатии — у 1 пациента до ХБП С5, у 3 пациентов до ХБП С3а. У 4 пациентов (23,5%) выявлено прогрессирование диабетической ретинопатии до пролиферативной стадии. У данных пациентов уровень гликированного гемоглобина в среднем составлял 9,7%.

В ходе исследования также проведена оценка частоты и характера основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий: 2 пациента (11,76%) перенесли

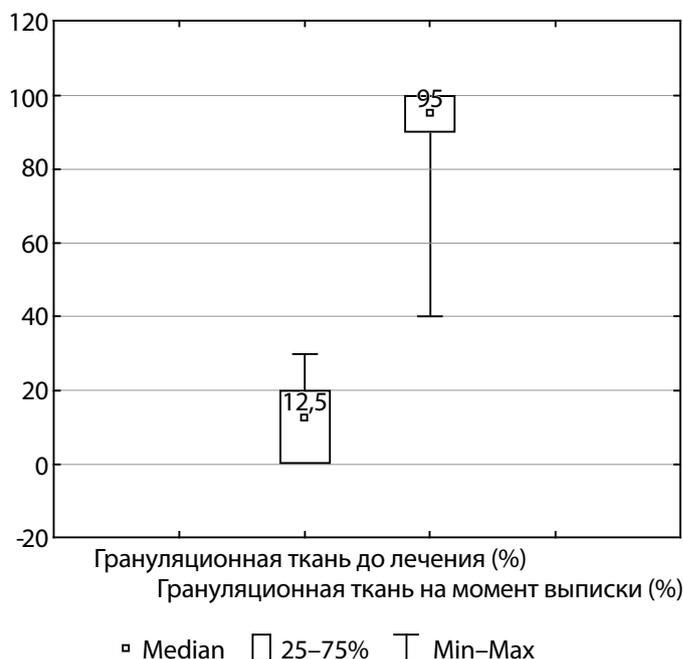


Рисунок 2. Процент грануляционной ткани до лечения рекомбинантным человеческим эпидермальным фактором роста и на момент выписки из стационара.

ИМ неизвестной давности, 1 пациент (5,88%) перенес ОНМК.

Среди показателей общеклинического и биохимического анализов крови обращают на себя внимание низкий уровень хс-ЛПВП и высокий уровень хс-ЛПНП у исследуемых (см. табл. 2).

Таблица 2. Клинико-лабораторная характеристика пациентов, явившихся на контрольное обследование ($n=17$)

Показатель	($n=17$)
Возраст, лет	61 [55; 66]
Пол, м/ж	11/6
Тип СД (1/2)	3/14
HbA _{1c} %	8,7 [7,2; 9,8]
Гемоглобин, г/л	139 [125; 144]
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	7,41 [6,3; 9]
СОЭ, мм/ч	30 [16; 42]
хс-ЛПНП, моль/л	2,4 [1,5; 3,2]
ТГ, ммоль/л	1,8 [1,4; 2,76]
хс-ЛПВП, ммоль/л	1,0 [0,8; 1,3]
рСКФ (ЕР), мл/мин/1,73 м ²	63,5 [57; 85,8]
Белок общ. сыворотки, г/л	75 [72; 76]
Мочевая кислота, мкмоль/л	313 [288,6; 376]
Железо сывороточное, мкмоль/л	13,4 [9,5; 17]
АЛТ, Ед/л	21 [11; 26]
АСТ, Ед/л	18 [16; 20]
Калий, ммоль/л	4,7 [4,5; 4,9]

Примечания: СОЭ — скорость оседания эритроцитов, хс-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ — триглицериды; хс-ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза.

В ходе анамнестических сведений, анализа медицинской документации и проведенного онкопоиска (эзофагогастродуоденоскопия (проведена 15 пациентам, 2 отказались), рентгенография легких (проведена всем пациентам)) данных за наличие онкологических заболеваний у обследованных пациентов не получено.

Дополнительные результаты исследования

Проведен анализ КЖ пациентов с помощью опросника SF-36. Показатели стандартизированных 8 шкал КЖ опросника SF-36 представлены в табл. 3.

Нежелательные явления

В ходе исследования нежелательных явлений зафиксировано не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В проведенном исследовании отмечался положительный эффект лечения рчЭФР в виде сокращения размеров раневых дефектов, увеличения процента грануляционной ткани, заполняющей дно раны, зафиксировано небольшое количество рецидивов и малых ампутаций в ходе проспективного наблюдения. Также не получено данных за развитие злокачественных образований. С другой стороны, в ходе проспективного этапа у части пациентов выявлено прогрессирование диабетических ретино- и нефропатии, развитие серьезных нежелательных явлений — критическая ишемия нижней конечности у 1 пациента и смерть 1 пациента в результате тромбоэмболии легочной артерии. При анализе основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий: у 2 пациентов развился ИМ, у 1 пациента — ОНМК.

Обсуждение основного результата исследования

В ходе проведенного исследования показана эффективность препарата рчЭФР — выявлены клинически значимые различия в размере раневых дефектов и проценте грануляционной ткани до и после лечения. Частота нежелательных явлений оказалась ниже, чем в исследованиях предыдущих авторов [17, 18], что может быть связано с малым размером выборки. Обращают на себя внимание большое число пациентов, достигших полной эпителизации раневых дефектов, а также низкий показатель рецидивов.

Определен также процент прогрессирования поздних микро- и макрососудистых осложнений. Особенно обращает на себя внимание прогрессирование диабетических ретино- и нефропатии. Имеются данные об участии ЭФР

в прогрессировании диабетической ретинопатии [21]. Характерно то, что у данных пациентов выявлен уровень гликированного гемоглобина, значительно превышающий индивидуальные целевые значения, что может являться одной из причин прогрессирования вышеуказанных осложнений СД. Данное обстоятельство затрудняет установление связи прогрессирования осложнений СД с лечением рчЭФР, что требует дальнейшего изучения.

В исследовании не получено данных о развитии злокачественных новообразований, что согласуется с информацией о том, что ЭФР, в отличие от некоторых членов его семейства, не оказывает влияния на онкологические риски [24].

Оценивая результаты по каждой шкале КЖ, учитывалось то, что показатель 100 представляет собой полное здоровье, а 0 — его отсутствие. Показатели физического функционирования (PF) и общего состояния здоровья (GH) пациентов находятся на достаточно низком уровне, что может быть связано с наличием у части респондентов ампутированных пальцев, большого количества заболеваний, ограничивающих самообслуживание, ходьбу, подъем по лестнице, переноску тяжестей и т.п. Полученные показатели ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (RP), интенсивности боли (BP), жизнеспособности (VT) и психического здоровья (MH) не оказывают значимого влияния на КЖ пациентов, так как находятся в середине отрезка. Высокие показатели шкал социального функционирования (SF), ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (RE), могут говорить о том, что эмоциональное состояние не ограничивает социальную активность пациентов, не мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности

Ограничения исследования

К существенным ограничениям исследования относится отсутствие группы контроля, а также небольшой объем выборки пациентов.

Достаточно сложно было обеспечить плацебо-контролируемое исследование в связи с трудностью подбора сопоставимых групп по течению раневых процессов.

Наиболее вероятной причиной прогрессирования микро- и макрососудистых осложнений СД являлся неудовлетворительный контроль диабета, что было подтверждено показателями гликированного гемоглобина.

В будущих исследованиях необходимо обеспечить более частые визиты пациентов на осмотр для оценки приверженности пациентов лечению и проведения своевременной коррекции сахароснижающей терапии, а также формирование контрольной группы.

Таблица 3. Результаты оценки качества жизни с помощью опросника SF-36

Средние значения, процентиля, размах	Шкалы SF-36							
	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
25%	33	37	42	37	43	47	44	44,5
50% (Me)	37	49	47	38,8	50	57,6	60	53,5
75%	49	61	54,8	51,7	54	62	60	58,6

Примечания: PF — физическое функционирование; RP — ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; BP — интенсивность боли; GH — общее состояние здоровья; VT — жизненная активность; SF — социальное функционирование; RE — ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; MH — психическое здоровье.

Учитывая то, что не проводилась оценка КЖ у пациентов до лечения рЧЭФР, а также отсутствие контрольной группы, не представляется возможным провести сравнение полученных результатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное исследование является первой опубликованной работой, посвященной изучению отдаленных результатов лечения хронических ран нижних конечностей рЧЭФР у пациентов с множественными микро- и макрососудистыми осложнениями СД в Российской Федерации. В ходе исследования зафиксированы: низкий процент рецидивов ран нижних конечностей, малых ампутиаций, отсутствие высоких ампутиаций и онкологических заболеваний, развитие серьезных нежелательных явлений у 2 пациентов, прогрессирование диабетической ретинопатии у 4 пациентов и диабетической нефропатии у 4 пациентов, развитие ИМ у 2 пациентов и ОНМК у 1 пациента. Полученные данные имеют описательный характер, но в то же время позволяют рассмотреть отдаленное влияние лечения рЧЭФР на состояние пациентов. Результаты настоящего исследования могут помочь в проведении будущих работ по данной теме.

В последующих исследованиях необходимо рассмотреть более длительный период наблюдения, включение группы контроля, а также больший размер выборки.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке научно-исследовательской работы в рамках гранта №МК-2200.2019.7 «Отдаленные результаты комплексного лечения хронических ран нижних конечностей у пациентов с множественными микро- и макрососудистыми осложнениями сахарного диабета с использованием рекомбинантного человеческого эпидермального фактора роста».

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

Участие авторов. Зайцева Е.Л. — сбор клинического материала, его анализ, опрос, осмотр пациентов написание статьи; Жилыев В.М. — сбор клинического материала, его анализ, статистическая обработка данных, написание статьи; Галстян Г.Р. — написание статьи. Все авторы внесли значимый вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи до публикации.

Благодарности. Авторы выражают благодарность всем сотрудникам отделения диабетической стопы ФГБУ «НМИЦ эндокринологии».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. IDF atlas (9th edition). [Internet]. Brussels, Belgium. International Diabetes Federation; 2019. Available from: <http://www.diabetesatlas.org>.
2. 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. — №151. — С. 1-144. [Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU. 9th edition. *Diabetes mellitus*. 2019;22(151):1-144. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM22151>
3. Singh N. Preventing Foot Ulcers in Patients With Diabetes. *JAMA*. 2005;293(2):217. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.293.2.217>
4. Pemayun TGD, Naibaho RM, Novitasari D, Amin N, Minuljo TT. Risk factors for lower extremity amputation in patients with diabetic foot ulcers: a hospital-based case-control study. *Diabet Foot Ankle*. 2015;6(1):296-299. doi: <https://doi.org/10.3402/dfa.v6.29629>
5. Ramsey SD, Newton K, Blough D, et al. Incidence, outcomes, and cost of foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22(3):382-387. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.22.3.382>
6. Jakosz N. Book review – IWGDF Guidelines on the Prevention and Management of Diabetic Foot Disease. *Wound Pract Res*. 2019;27(3):144. doi: <https://doi.org/10.33235/wpr.27.3.144>
7. Cohen S. Isolation of a Mouse Submaxillary Gland Protein Accelerating Incisor Eruption and Eyelid Opening in the New-born Animal. *J Biol Chem*. 1962;237(5):1555-1562. doi: [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(19\)83739-0](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(19)83739-0)
8. Berlanga-Acosta J. Diabetic lower extremity wounds: the rationale for growth factors-based infiltration treatment. *Int Wound J*. 2011;8(6):612-620. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1742-481X.2011.00840.x>
9. Gibbs S, Silva Pinto AN, Murli S, et al. Epidermal growth factor and keratinocyte growth factor differentially regulate epidermal migration, growth, and differentiation. *Wound Repair Regen*. 2000;8(3):192-203. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1524-475x.2000.00192.x>
10. Falanga V. Growth Factors and Chronic Wounds: The Need to Understand the Microenvironment. *J Dermatol*. 1992;19(11):667-672. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.1992.tb03756.x>
11. Mast BA, Schultz GS. Interactions of cytokines, growth factors, and proteases in acute and chronic wounds. *Wound Repair Regen*. 1996;4(4):411-420. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1524-475x.1996.40404.x>
12. Tsang MW, Wong WKR, Hung CS, et al. Human Epidermal Growth Factor Enhances Healing of Diabetic Foot Ulcers. *Diabetes Care*. 2003;26(6):1856-1861. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.26.6.1856>
13. Montequín JF, Bonachea LS, Acosta JB, et al. Intralesional and perilesional application of an epidermal growth factor (Heberprot-P®) in diabetic foot ulcers. Part one. *Angiology and Vascular Surgery*. 2018;24(4):33-42.
14. Acosta JB, Savigne W, Valdez C, et al. Epidermal growth factor intralesional infiltrations can prevent amputation in patients with advanced diabetic foot wounds. *Int Wound J*. 2006;3(3):232-239. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1742-481X.2006.00237.x>
15. Fernández-Montequín JI, Infante-Cristiá E, Valenzuela-Silva C, et al. Intralesional injections of Citoprot-P® (recombinant human epidermal growth factor) in advanced diabetic foot ulcers with risk of amputation. *Int Wound J*. October 2007;4(4):333-343. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1742-481X.2007.00344.x>
16. Fernández-Montequín JI, Valenzuela-Silva CM, González-Díaz O, et al. Intra-lesional injections of recombinant human epidermal growth factor promote granulation and healing in advanced diabetic foot ulcers: multicenter, randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Int Wound J*. 2009;6(6):432-443. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1742-481X.2009.00641.x>
17. Fernández-Montequín JI, Betancourt BY, Leyva-Gonzalez G, et al. Intralesional administration of epidermal growth factor-based formulation (Heberprot-P) in chronic diabetic foot ulcer: treatment up to complete wound closure. *Int Wound J*. 2009;6(1):67-72. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1742-481X.2008.00561.x>
18. Ertugrul BM, Lipsky BA, Guvenc U. An Assessment of Intralesional Epidermal Growth Factor for Treating Diabetic Foot Wounds. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2017;107(1):17-29. doi: <https://doi.org/10.7547/15-056>
19. Kahraman M, Misir A, Kizkapan TB, et al. The Long-Term Outcomes Following the Application of Intralesional Epidermal Growth Factor in Patients With Diabetic Foot Ulcers. *J Foot Ankle Surg*. 2019;58(2):282-287. doi: <https://doi.org/10.1053/j.jfas.2018.08.041>
20. Grant MB, Afzal A, Spoerri P, et al. The role of growth factors in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Expert Opin Investig Drugs*. 2004;13(10):1275-1293. doi: <https://doi.org/10.1517/13543784.13.10.1275>
21. Khan ZA, Chakrabarti S. Growth Factors in Proliferative Diabetic Retinopathy. *Exp Diabetes Res*. 2003;4(4):287-301. doi: <https://doi.org/10.1155/EDR.2003.287>

22. Ware JE, Snow KK, Kosinski M, Gandek B. SF-36 Health Survey Manual and Interpretation Guide. *Bost New Engl Med Cent*. 1993.
23. Амирджанова В.Н., Горячев Д.В., Коршунов Н.И., и др. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 // *Научно-практическая ревматология*. — 2008. — №1. — С. 36-48. [Amirdjanova VN, Goryachev DV, Korshunov NI, et al. SF-36 questionnaire population quality of life indices Objective. *Rheumatol Sci Pract*. 2008;122(1):36-48 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2008-852>
24. Wilson KJ, Gilmore JL, Foley J, et al. Functional selectivity of EGF family peptide growth factors: Implications for cancer. *Pharmacol Ther*. 2009;122(1):1-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2008.11.008>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

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

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

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Зайцева Е.Л., Жиляев В.М., Галстян Г.Р. Отдаленные результаты лечения хронических ран стоп рекомбинантным человеческим эпидермальным фактором роста у пациентов с осложнениями сахарного диабета // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №6. — С. 532-540. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12701>

TO CITE THIS ARTICLE:

Zaitseva EL, Zhilyaev VM, Galstyan GR. Long-term Follow-up of treatment of chronic foot wounds with recombinant human epidermal growth factor in patients with different complications of diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(6):532-540. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12701>

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ФЕКАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА С ЦЕЛЬЮ СНИЖЕНИЯ ВЕСА И УЛУЧШЕНИЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ИНСУЛИНУ



© Е.В. Покровская*, И.А. Скляник, Е.А. Шестакова, М.В. Шестакова

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

В связи с неконтролируемым ростом заболеваемости ожирением и сахарным диабетом 2 типа (СД2) в последние годы проводятся многочисленные работы с целью изучения патогенетических механизмов развития этих заболеваний и разработки новых методов их профилактики и лечения. Известно, что СД2 является мультифакторным заболеванием, в развитии которого принимают участие как образ жизни и различные факторы окружающей среды, так и генетическая предрасположенность. Одновременно с этим в последние годы обсуждается теория, что одним из механизмов развития ожирения и СД2 является дисбиоз кишечника, причина развития которого состоит в количественных и качественных изменениях в кишечной микробиоте (КМ). На данный момент предложены различные методы восстановления нормального состава КМ, включающие прием пребиотиков и метабиотиков, которые стимулируют рост кишечной микрофлоры, а также пробиотиков, которые непосредственно включают в себя необходимые полезные бактерии (преимущественно *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*). Наиболее новым и малоизученным из методов нормализации КМ является трансплантация фекальной микрофлоры (ТФМ), которая позволяет переносить в организм реципиента целое микробное сообщество, а не отдельные бактерии. В связи с вышеизложенным, данный метод воздействия на КМ представляет большой интерес для профилактики и лечения метаболических заболеваний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; ожирение; микробиота кишечника; трансплантация фекальной микрофлоры

PROSPECTS FOR THE USE OF FECAL MICROBIOTA TRANSPLANTATION IN OBESE PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS FOR WEIGHT LOSS AND IMPROVEMENT OF INSULIN SENSITIVITY

© Elena V. Pokrovskaya*, Igor A. Sklyanik, Ekaterina A. Shestakova, Marina V. Shestakova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Concerning the uncontrolled growth in the incidence of obesity and Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), numerous research have been carried out to study the pathogenetic mechanisms of progress of these diseases and development of new methods for their prevention and treatment in recent years. T2DM is known to be a multifactorial disease, in the development of which both lifestyle and various environmental factors, and genetic predisposition are involved. At the same time, in recent years, a theory has been discussed that intestinal dysbiosis, which is caused with quantitative and qualitative changes in the gut microbiota (GM) is one of the mechanisms of obesity and T2DM development. At the moment, various methods have been proposed for restoring the normal composition of GM, including the administration of prebiotics and metabiotics that stimulate the growth of gut flora, as well as probiotics, which directly include the necessary beneficial bacteria (mainly *Bifidobacterium* and *Lactobacillus*). Fecal microflora transplantation (FMT), which allows transferring an entire microbial community into the recipient's body, rather than individual bacteria is the newest and least studied method of GM normalization. In this connection, this method of GM influencing is of great interest for the prevention and treatment of metabolic diseases.

KEYWORDS: diabetes mellitus type 2; obesity; gut microbiota; fecal microbiota transplantation

Сахарный диабет 2 типа (СД2) и ожирение — два социально значимых заболевания, распространенность которых в XXI в. достигла уровня пандемии [1]. В развитых странах СД2 является причиной преждевременной смерти, сокращая жизнь больного как минимум на 6 лет [2]. На 2019 г. распространенность СД в мире оценивалась в 425 млн человек, при этом у каждого второго заболевания является недиагностированным. Ожидается, что число больных СД увеличится до 578 млн в 2030 г. и 700 млн

в 2045 г. [3]. СД2 является результатом взаимодействия генетической предрасположенности и факторов окружающей среды, при этом лавинообразный рост заболеваемости за последние несколько десятков лет можно объяснить изменениями окружающей среды, в первую очередь включающими изменение характера питания, сидячий образ жизни, уменьшение и низкую приверженность к физической активности, вредные привычки и многие другие (рис. 1) [4].





Рисунок 1. Факторы, способствующие возникновению сахарного диабета 2 типа.
Примечания: Адаптировано из [5]. ПЖ — поджелудочная железа; СД2 — сахарный диабет 2 типа.

В связи с тем, что СД2 является многофакторным заболеванием, в последние годы внимание исследователей акцентировано на поиске новых механизмов его развития и возможных новых способов профилактики. Выяснилось, что одним из механизмов развития заболевания является дисбаланс в составе кишечной микробиоты (КМ), в результате которого усиливается системное воспаление, способствующее развитию ожирения и тесно связанного с ним СД2 [6].

Термин «микробиом» в 2001 г. впервые ввел американский молекулярный биолог и генетик Джошуа Ледерберг. Микробиом характеризуется как многообразие микроорганизмов, колонизирующих организм человека, и совокупность их генов. Организм взрослого человека заселен примерно 100 трлн микробов, большая часть которых находится в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), достигая максимальной концентрации в толстом кишечнике, что и представляет собой КМ. К микроорганизмам, населяющим кишечник, относятся прокариоты (бактерии, археи), вирусы и грибы [7]. КМ играет важную роль в различных физиологических процессах, включающих пищеварение, сбор и хранение энергии, регуляцию секреции кишечных гормонов, модуляцию кишечного иммунитета и воспалительных процессов, синтез витаминов, аминокислот и различных метаболитов, в первую очередь короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), преобразование желчных кислот (ЖК) и холина, ферментацию и поглощение непереваренных углеводов [8]. Помимо вышеописанных функций, выяснено, что кишечные бактерии через различные метаболиты могут влиять на метаболизм организма человека, вызывая эпигенетические изменения ключевых генов, которые модулируют начало и прогрессирование заболеваний. К этим заболеваниям относятся метаболические заболевания, в первую очередь ожирение и СД2, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), ревматоидный артрит, заболевания печени, некоторые онкологические заболевания, нейродегенеративные и поведенческие расстройства [9–11].

СПОСОБЫ МОДУЛЯЦИИ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ

Существует несколько способов модуляции КМ, включающих соблюдение низкохолестериновой диеты с высоким потреблением пищевых волокон и исключением легко усваиваемых углеводов, прием пре-, про- и метабиотиков (постбиотиков), трансплантацию фекальной микрофлоры (ТФМ) [12].

Пребиотики представляют собой селективно ферментированные пищевые ингредиенты (сложные углеводы), которые стимулируют рост и/или активность одной или нескольких видов бактерий в кишечнике и таким образом оказывают положительное влияние на здоровье человека. В настоящее время существует две основные группы пребиотиков: фруктаны инулиноподобного типа (ITF) и транс-галактоолигосахариды (TOS). Данные большого количества исследований показали, что прием пребиотиков как у животных моделей, так и у людей приводил к стимуляции роста *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, что, в свою очередь, вызывает положительные сдвиги в составе КМ [13].

Пробиотики — это живые штаммы микроорганизмов, которые оказывают положительные эффекты при введении в адекватных дозах. Большинство пробиотических продуктов разработаны с использованием *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* и других молочнокислых бактерий. Доказано, что пробиотики модулируют дисбаланс КМ за счет увеличения популяции полезных бактерий, улучшения барьерной функции эпителия кишечника и выработки противовоспалительных цитокинов. Результаты метаанализа [14] показали, что использование пробиотиков улучшает показатели гликемического контроля — снижение уровня глюкозы и гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). Эффект более выражен при наличии нарушений углеводного обмена или инсулинорезистентности (ИР) и при применении в форме капсул [15].

Постбиотики (метабиотики) представляют собой вещества, выделяемые или продуцируемые микроорга-

низмами, которые прямо или косвенно оказывают положительное влияние на организм человека. Концепция постбиотиков основана на наблюдении, что положительные эффекты КМ опосредованы секрецией различных метаболитов. К ним относят бесклеточные супернатанты, антиоксидантные ферменты, такие как глутатионпероксидаза (GPx), пероксидисмутаза (SOD), каталаза и NADH-оксидаза, широко обсуждаемые КЦЖК, которые являются продуктом ферментации полисахаридов КМ, бактериальные лизаты (БЛ) и некоторые другие. Поскольку постбиотики не содержат живых микроорганизмов, риски, связанные с их приемом, сводятся к минимуму. Из-за высокой биодоступности, антиоксидантных и сигнальных свойств эти вещества считаются важными участниками перекрестных связей между хозяином и микробиомом, но в настоящее время недостаточно данных для понимания их комплексных эффектов. Возможность применения постбиотиков в будущем имеет большие перспективы [16].

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ФЕКАЛЬНОЙ МИКРОФЛОРЫ

В последние годы развивается направление ТФМ — введения фекальной суспензии, полученной от здорового донора, в ЖКТ реципиента с целью восстановления стабильной кишечной микрофлоры, которая, в отличие от пробиотиков, позволяет переносить в организм реципиента не один вид бактерий, а целое микробное сообщество. В настоящее время данный метод используется в основном для лечения рецидивирующей *Clostridium difficile*-инфекции (ИКД) умеренной и тяжелой степени

тяжести и является золотым стандартом лечения данного заболевания [17, 18]. ТФМ увеличивает разнообразие КМ, что приводит к улучшению клинических проявлений заболевания или полной ремиссии в 80–90% случаев. Однако с течением времени появились данные об эффективности ТФМ не только у лиц с ВЗК и рецидивирующими диареями, а также при лечении неинфекционных заболеваний, в том числе метаболического синдрома (МС) [19].

Первые упоминания о ТФМ связаны с Китаем в IV в., где человеческие фекалии назывались «желтым супом» и использовались для лечения пациентов с тяжелой диареей. В XVI в. описано применение суспензий фекальных масс у пациентов с желудочно-кишечными заболеваниями, расстройствами стула и болями в животе. Первое упоминание данного способа лечения в медицинской литературе было в 1958 г., когда с помощью ТФМ успешно лечили пациентов с псевдомембранозным колитом. В 2013 г. проведено первое рандомизированное контролируемое исследование, по результатам которого было показано, что дуоденальная инфузия донорских фекалий у пациентов с рецидивирующей ИКД имеет более значительную эффективность в устранении симптомов, чем использование только антибиотиков. В последующем большое количество работ подтвердило высокую степень излечения рецидивирующей и рефрактерной ИКД с помощью ТФМ, показывая полное и стойкое клиническое выздоровление после данного вида лечения [20, 21]. Наиболее детальная хронология развития ТФМ представлена на рис. 2.

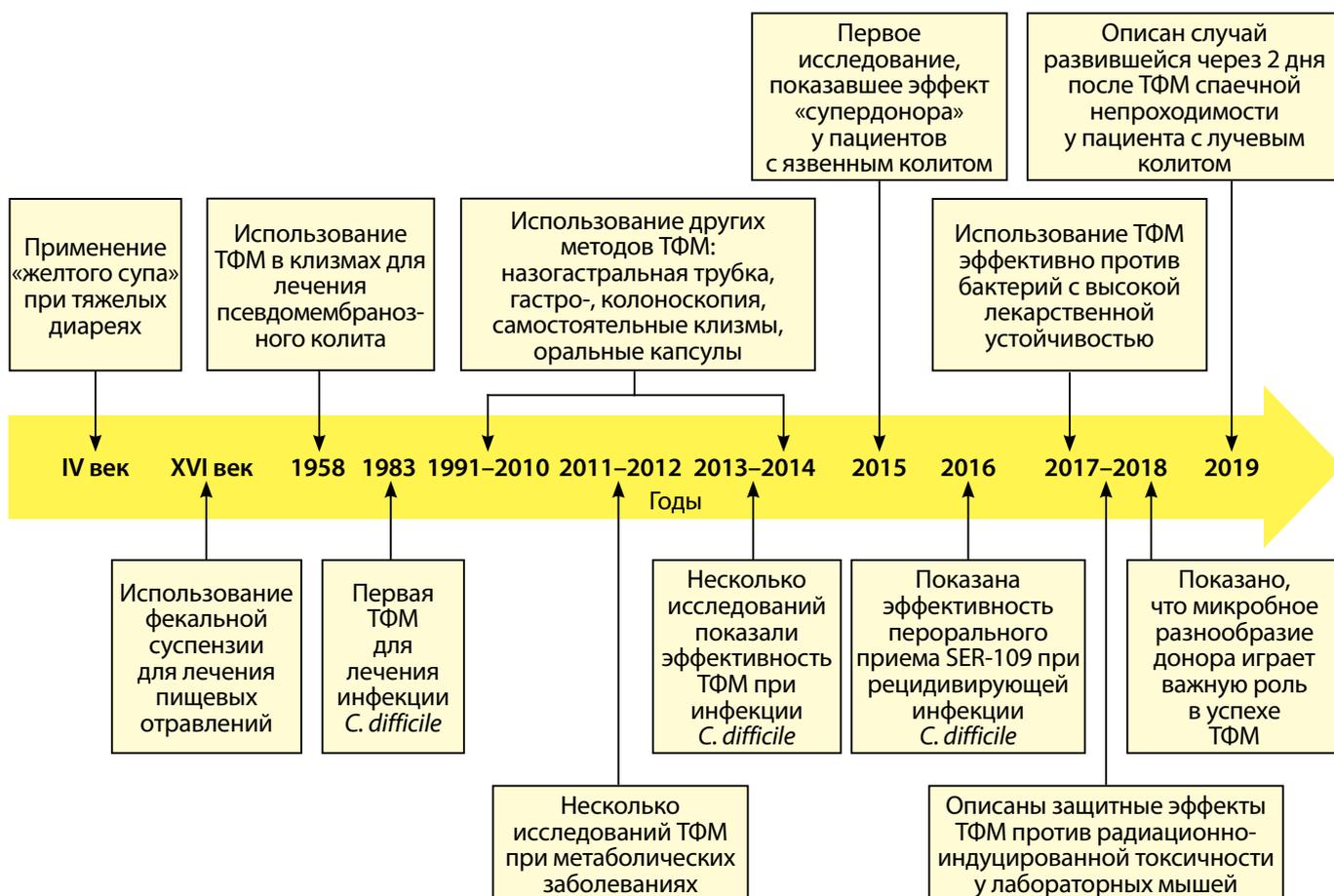


Рисунок 2. Хронология развития трансплантации фекальной микрофлоры.

Примечания: Адаптировано из [22]. SER-109 — исследуемый микробиомный препарат из очищенных спор донорского происхождения.

Проводимые на сегодняшний день исследования по-прежнему сосредоточены на ИКД, однако интерес к другим областям, таким как ВЗК и МС, растет. Поскольку имеются данные о связи КМ с развитием ИР и СД2, возможность применения ТФМ при МС потенциально может являться одним из новых методов лечения. Интересен тот факт, что многие виды животных естественным образом практикуют копрофагию, что приводит к большему разнообразию микроорганизмов в кишечнике и позволяет переваривать большее количество пищевых продуктов [23]. В исследовании Backhead F. и соавт. (2005 г.) трансплантация микробиоты от особей с генетически детерминированным ожирением стерильным мышам приводила к увеличению массы тела у вторых на 60% и развитию ИР, несмотря на сокращение потребления пищи [24]. Turnbaugh P. и соавт. (2006) доказали, что микробиомышей и людей с ожирением обладает повышенной способностью к извлечению энергии из пищевых продуктов, более того, эта способность передается по наследству, так как колонизация стерильных мышей КМ, полученной от мышей с ожирением, приводила к значительно большему увеличению общего количества жира в организме, чем колонизация «тощей микробиотой» [25]. Ridaura V. и соавт. (2013) были первыми, кто пересадили человеческие фекалии стерильным мышам и подтвердили увеличение прибавки в весе при переносе фекалий, полученных от взрослого человека с ожирением, по сравнению с материалом, полученным от пациента с нормальной массой тела. Так же, как и в предыдущих исследованиях, эти признаки могли передаваться по наследству [26]. Другое исследование было направлено на оценку эффективности ТФМ в улучшении метаболических показателей и потенциальную возможность лечения СД2. Исследование состояло в проведении ТФМ от здоровых худых людей из китайской популяции мышам с индуцированным СД, вызванным диетой с высоким содержанием жиров. По результатам исследования было показано, что трансплантированные бактерии успешно колонизировались в кишечном тракте мышей и обнаруживались там уже на 14-й день. При оценке метаболических показателей было выявлено снижение уровня глюкозы в крови (натощак и после еды), улучшение показателей липидного спектра крови. Также у мышей с индуцированным СД2, которым выполнена ТФМ, были выявлены сниженные уровни бактерий *Desulfovibrio* и *Clostridium coccoides* в кишечнике, а экспрессия белка, продуцируемого *Akkermansia muciniphila*, в кале была увеличена [27]. Подобные результаты были получены в еще одном исследовании, где по результатам 8-недельного наблюдения после ТФМ у мышей с индуцированным СД2 было отмечено увеличение видового разнообразия микроорганизмов кишечника, улучшение показателей гликемического контроля и уменьшение ИР по сравнению с группой плацебо [28]. В 2012 г. проведено первое исследование ТФМ у людей, в котором сравнивали две группы пациентов с МС на фоне СД2, получавших ТФМ посредством аллогенной трансплантации (от здорового донора) и аутоотрансплантации (собственной микрофлоры). В результате исследования в группе аллогенной ТФМ значительно повышалась чувствительность к инсулину в отличие от второй группы, а также наблюдалось большее видовое разнообразие КМ, однако через 18 нед

после ТФМ положительные изменения нивелировались [29]. В аналогичном исследовании в группе мужчин с МС аллогенная ТФМ (без предварительной антибиотикотерапии) привела к значительному краткосрочному (через 6 нед) положительному терапевтическому эффекту — улучшению чувствительности к инсулину. Одновременно показано, что полное отсутствие долгосрочного клинического эффекта связано с возвращением к исходному уровню как кишечного состава КМ, так и метаболитов плазмы [30]. В современном исследовании (2020) после проведения еженедельной ТФМ пациентам с ожирением и высоким риском развития СД2 в течение 6 нед не обнаружили существенных различий между группами по большинству показателей гликемии, веса или состава тела за 12-недельный период. После ТФМ наблюдалось незначительное улучшение HbA_{1c} по сравнению с группой плацебо [31].

Основной проблемой большинства проведенных исследований является недолгосрочность полученных положительных изменений в составе КМ и метаболических эффектов у доноров, в связи с чем, принимая во внимание значимые положительные эффекты ТФМ при СД2, предлагается разработка мер по улучшению и пролонгации клинического эффекта за счет улучшения приживления донорского материала с помощью диеты или лечения антибиотиками перед процедурой ТФМ [19]. По результатам исследований также было отмечено, что пациенты, у которых наблюдалось более выраженное улучшение чувствительности к инсулину после ТФМ, получали материал от одного и того же донора, этот феномен называется «супердонор». Наличие «супердоноров» — людей, чей материал имеет практически 100% приживаемость, доказано только в группе ВЗК, где 7 из 9 пациентов, достигших ремиссии язвенного колита, получили ТФМ от одного донора [32].

Возможны несколько путей введения фекального материала: через верхний или нижний отделы ЖКТ различными способами, а также прием оральных капсул (рис. 3). Каждый из методов имеет ряд преимуществ и недостатков. ТФМ через верхний отдел ЖКТ обычно проводят пациентам с воспалением толстой кишки. Недостатками данного метода являются ощущение дискомфорта при установке зонда, риски аспирации и невозможность оценки слизистой оболочки толстой кишки и/или сбора образцов тканей. ТФМ с помощью колоноскопии имеет преимущество в виде очистки кишечника и создания необходимой визуализации, возможности взятия образцов, однако это инвазивная, дорогостоящая, связанная с определенными рисками процедура. Возможно проведение ТФМ с помощью удерживающей клизмы, это более доступный и менее инвазивный метод, однако доставка донорского фекального материала ограничена лишь дистальными отделами толстого кишечника [20]. К одному из современных методов ТФМ относится проведение процедуры с помощью трансэндоскопической энтеральной трубки (ТЕТ) в толстую кишку. Данный способ ТФМ, по данным исследований, не влияет на качество жизни — 98,1% были удовлетворены данным методом [34]. Для применения ТФМ в повседневной клинической практике были разработаны способы улучшения качества, облегчения проведения процедуры и уменьшения количества не-

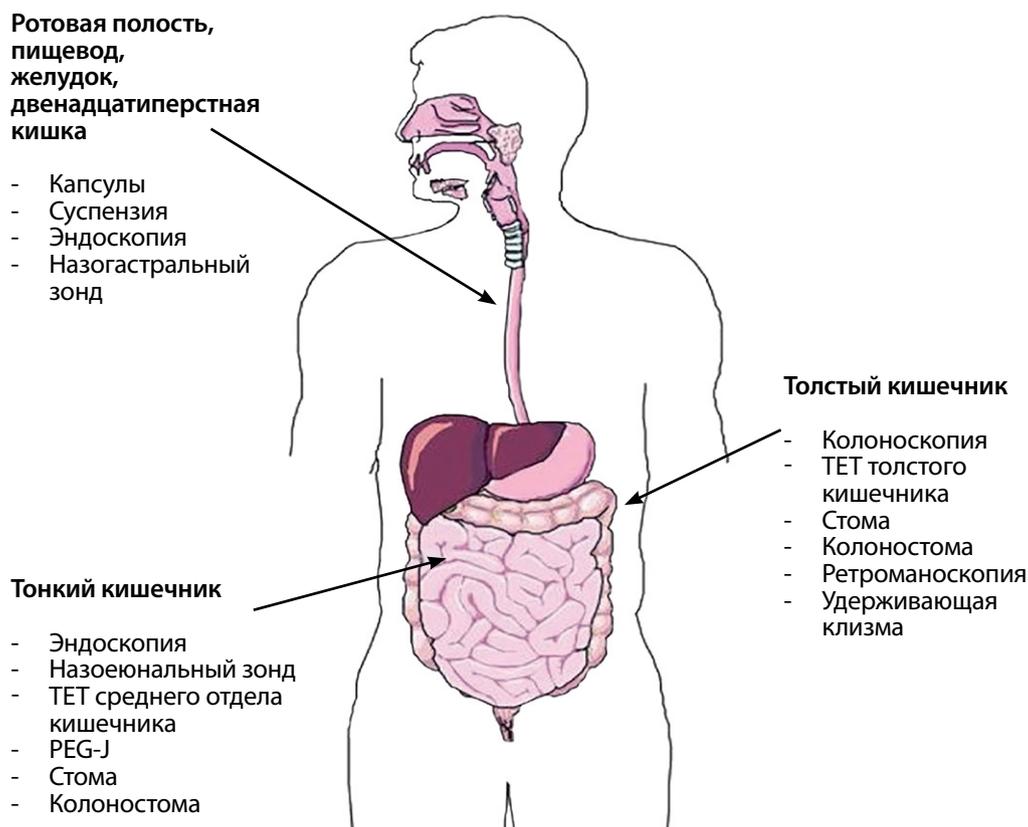


Рисунок 3. Способы введения фекального материала.

Примечания: Адаптировано из [33]. ТЕТ — постановка трансэндоскопической энтеральной трубки; PEG-J — чрескожная эндоскопическая трансгастральная еюностомия.

желательных явлений, связанных с путем введения, путем разработки орального капсулированного замороженного ТФМ. Пероральные капсулы являются самым неинвазивным способом доставки донорского материала и, как следствие, способствуют высокой приверженности пациента данному методу [19]. В настоящее время в клинической практике отсутствуют убедительные доказательства оптимального метода доставки ТФМ. Выбор подходящего метода должен зависеть от конкретной клинической ситуации. Для каждого способа доставки необходимо учитывать эстетические факторы, психологию пациента и конфиденциальность [35].

Согласно имеющимся данным, ТФМ в целом является безопасной терапией, при этом большинство нежелательных явлений незначительны и представляют собой желудочно-кишечные проявления, такие как дискомфорт в животе, тошнота, рвота, вздутие живота, метеоризм, особенно при пероральном способе введения. Эндоскопия и седация часто являются причиной серьезных осложнений (кровотечения, перфорации, аспирации и др.). Недавно Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов сообщило о развитии нескольких случаев инвазивных инфекций, вызванных *Escherichia coli*, продуцирующей бета-лактамазы расширенного спектра действия, колонизация которых у одного пациента с ослабленным иммунитетом привела к летальному исходу. Это вызывает опасения по поводу потенциального риска серьезных или опасных для жизни инфекций при использовании ТФМ и подчеркивает важность скрининга доноров [36, 37].

ВЫВОДЫ

Таким образом, ТФМ является до конца не изученным, однако перспективным методом улучшения чувствительности к инсулину, снижения массы тела и, как следствие, оказания положительного влияния на течение ожирения и СД2. Метод сопряжен с достаточно небольшим количеством нежелательных побочных явлений и относительной простотой применения в случае приема оральных капсул. Остается открытым вопрос о долгосрочности полученных изменений, в связи с чем целесообразно продолжение дальнейшего изучения ТФМ с расширением когорты исследуемых и поиска возможных способов пролонгации полученных положительных эффектов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания AAA-A20-120011790164-4 «Ремиссия сахарного диабета 2 типа после бариатрической хирургии: роль гормонов желудочно-кишечного тракта (инкретинов), желчных кислот и микробиоты кишечника».

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

Участие авторов. Покровская Е.В. — анализ литературы, написание текста, подготовка рисунков; Шестакова Е.А., Складник И.А. — редактирование рукописи, Шестакова М.В. — редактирование и финальное утверждение рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение анализа исследований, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Buse JB, Caprio S, Cefalu WT, et al. How Do We Define Cure of Diabetes? *Diabetes Care*. 2009;32(11):2133-2135. doi: <https://doi.org/10.2337/dc09-9036>
- Di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, et al. Association of Cardiometabolic Multimorbidity With Mortality. *JAMA*. 2015;314(1):52. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2015.7008>
- Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;157(1):107843. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
- Bellou V, Belbasis L, Tzoulaki I, Evangelou E. Risk factors for type 2 diabetes mellitus: An exposure-wide umbrella review of meta-analyses. *PLoS One*. 2018;13(3):e0194127. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194127>
- Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet*. 2014;383(9922):1068-1083. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62154-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62154-6)
- Yu F, Han W, Zhan G, et al. Abnormal gut microbiota composition contributes to the development of type 2 diabetes mellitus in db/db mice. *Aging (Albany NY)*. 2019;11(22):10454-10467. doi: <https://doi.org/10.18632/aging.102469>
- Harsch I, Konturek P. The Role of Gut Microbiota in Obesity and Type 2 and Type 1 Diabetes Mellitus: New Insights into "Old" Diseases. *Med Sci*. 2018;6(2):32. doi: <https://doi.org/10.3390/medsci6020032>
- Lazar V, Ditu L-M, Pircalabioru GG, et al. Gut Microbiota, Host Organism, and Diet Dialogue in Diabetes and Obesity. *Front Nutr*. 2019;6(2):32. doi: <https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00021>
- Sharma S, Tripathi P. Gut microbiome and type 2 diabetes: where we are and where to go? *J Nutr Biochem*. 2019;63(2):101-108. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.10.003>
- Kang D-W, Adams JB, Coleman DM, et al. Long-term benefit of Microbiota Transfer Therapy on autism symptoms and gut microbiota. *Sci Rep*. 2019;9(1):5821. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42183-0>
- Fung TC, Olson CA, Hsiao EY. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nat Neurosci*. 2017;20(2):145-155. doi: <https://doi.org/10.1038/nn.4476>
- Scott KP, Antoine J-M, Midtvedt T, van Hemert S. Manipulating the gut microbiota to maintain health and treat disease. *Microb Ecol Heal Dis*. 2015;26(2):145-155. doi: <https://doi.org/10.3402/mehd.v26.25877>
- Roberfroid M. Prebiotics: The Concept Revisited. *J Nutr*. 2007;137(3):830S-837S. doi: <https://doi.org/10.1093/jn/137.3.830S>
- Azad MAK, Sarker M, Li T, Yin J. Probiotic Species in the Modulation of Gut Microbiota: An Overview. *Biomed Res Int*. 2018;2018(3):1-8. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/9478630>
- Sun J, Buys NJ. Glucose- and glycaemic factor-lowering effects of probiotics on diabetes: a meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Br J Nutr*. 2016;115(7):1167-1177. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114516000076>
- Żółkiewicz J, Marzec A, Ruszczyński M, Feleszko W. Postbiotics — A Step Beyond Pre- and Probiotics. *Nutrients*. 2020;12(8):2189. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12082189>
- Kuznetsova EE, Gorokhova VG, Bogorodskaya SL. The microbiota of intestine. The role in development of various pathologies. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2016;61(10):723-726. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2016-61-10-723-726>
- Карпунин О.Ю., Хасанов Э.Р., Бикбов Б.Ш. Трансплантация фекальной микрофлоры в современной клинической практике // *Практическая медицина*. — 2017. — №6. — С. 7-12. [Karpukhin OY, Khasanov ER, Bikbov BSh. Transplantation of fecal microbiota in modern clinical practice. *Prakticheskaya meditsina*. 2017;(6):7-12. (In Russ.)].
- Aron-Wisniewsky J, Clément K, Nieuwdorp M. Fecal Microbiota Transplantation: a Future Therapeutic Option for Obesity/Diabetes? *Curr Diab Rep*. 2019;19(8):51. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1180-z>
- Wang J-W, Kuo C-H, Kuo F-C, et al. Fecal microbiota transplantation: Review and update. *J Formos Med Assoc*. 2019;118(8):S23-S31. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.08.011>
- de Groot PF, Frissen MN, de Clercq NC, Nieuwdorp M. Fecal microbiota transplantation in metabolic syndrome: History, present and future. *Gut Microbes*. 2017;8(3):253-267. doi: <https://doi.org/10.1080/19490976.2017.1293224>
- Hasan N, Yang H. Factors affecting the composition of the gut microbiota, and its modulation. *Peer J*. 2019;7(3):e7502. doi: <https://doi.org/10.7717/peerj.7502>
- Wilson BC, Vatanen T, Cutfield WS, O'Sullivan JM. The Super-Donor Phenomenon in Fecal Microbiota Transplantation. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9(3):e7502. doi: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00002>
- Backhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci*. 2004;101(44):15718-15723. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0407076101>
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444(7122):1027-1031. doi: <https://doi.org/10.1038/nature05414>
- Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, et al. Gut Microbiota from Twins Discordant for Obesity Modulate Metabolism in Mice. *Science (80-)*. 2013;341(6150):1241214. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1241214>
- Zhang P, Li L, Han X, et al. Fecal microbiota transplantation improves metabolism and gut microbiome composition in db/db mice. *Acta Pharmacol Sin*. 2020;41(5):678-685. doi: <https://doi.org/10.1038/s41401-019-0330-9>
- Wang H, Lu Y, Yan Y, et al. Promising Treatment for Type 2 Diabetes: Fecal Microbiota Transplantation Reverses Insulin Resistance and Impaired Islets. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;9(5):678-685. doi: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00455>
- Vrieze A, Van Nood E, Hollema F, et al. Transfer of Intestinal Microbiota From Lean Donors Increases Insulin Sensitivity in Individuals With Metabolic Syndrome. *Gastroenterology*. 2012;143(4):913-916.e7. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.06.031>
- Kootte RS, Levin E, Salojärvi J, et al. Improvement of Insulin Sensitivity after Lean Donor Feces in Metabolic Syndrome Is Driven by Baseline Intestinal Microbiota Composition. *Cell Metab*. 2017;26(4):611-619.e6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.09.008>
- Yu EW, Gao L, Stastka P, et al. Fecal microbiota transplantation for the improvement of metabolism in obesity: The FMT-TRIM double-blind placebo-controlled pilot trial. *PLOS Med*. 2020;17(3):e1003051. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003051>
- Wilson BC, Vatanen T, Cutfield WS, O'Sullivan JM. The Super-Donor Phenomenon in Fecal Microbiota Transplantation. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9(3):e1003051. doi: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00002>
- Sunkara T, Rawla P, Ofosu A, Gaduputi V. Fecal microbiota transplant – a new frontier in inflammatory bowel disease. *J Inflamm Res*. 2018;Volume 11(3):321-328. doi: <https://doi.org/10.2147/JIR.S176190>
- Zhang F, Cui B, He X, et al. Microbiota transplantation: concept, methodology and strategy for its modernization. *Protein Cell*. 2018;9(5):462-473. doi: <https://doi.org/10.1007/s12328-018-0541-8>
- Kelly CR, Kahn S, Kashyap P, et al. Update on Fecal Microbiota Transplantation 2015: Indications, Methodologies, Mechanisms, and Outlook. *Gastroenterology*. 2015;149(1):223-237. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.05.008>
- Gupta A, Saha S, Khanna S. Therapies to modulate gut microbiota: Past, present and future. *World J Gastroenterol*. 2020;26(8):777-788. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i8.777>
- Wang S, Xu M, Wang W, et al. Systematic Review: Adverse Events of Fecal Microbiota Transplantation. *PLoS One*. 2016;11(8):e0161174. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161174>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Покровская Елена Владиславовна**, н.с. [**Elena V. Pokrovskaya**, MD, research associate]; адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11, Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russian Federation];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5268-430X>; eLibrary SPIN: 8769-5010; e-mail: pokrovskaya.93@mail.ru

Скляник Игорь Александрович, н.с. [Igor A. Sklyanik, MD, research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7768-4717>;
eLibrary SPIN: 7081-8077; e-mail: sklyanik.igor@gmail.com

Шестакова Екатерина Алексеевна, к.м.н., в.н.с. [Ekaterina A. Shestakova, MD, PhD, leading research associate];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6612-6851>; eLibrary SPIN: 1124-7600; e-mail: katiashestakova@mail.ru

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Покровская Е.В., Шестакова Е.А., Скляник И.А., Шестакова М.В. Перспективы применения трансплантации фекальной микробиоты у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа с целью снижения веса и улучшения чувствительности к инсулину // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №6. — С. 541-547. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12716>

TO CITE THIS ARTICLE:

Pokrovskaya EV, Sklyanik IA, Shestakova EA, Shestakova MV. Prospects for the use of fecal microbiota transplantation in obese patients with Type 2 Diabetes Mellitus for weight loss and improvement of insulin sensitivity. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(6):541-547. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12716>

БИОАНАЛОГИ: РАЗРАБОТКА И ИЗУЧЕНИЕ С ПОМОЩЬЮ СОВРЕМЕННЫХ БИОТЕХНОЛОГИЙ



© Р.Р. Ниязов*, М.А. Драницына, А.Н. Васильев, Е.В. Гавришина

Центр научного консультирования, Москва

Биоаналоги — это биологические лекарственные препараты, имеющие сопоставимый с оригинальными биопрепаратами клинический профиль (профиль эффективности и безопасности), но разрабатываемые по сокращенной программе. Для разработки биоаналогов используется специальный подход на основе обратной инженерии, предполагающий глубокий анализ оригинального биопрепарата и последующее создание его версии, максимально близкой к нему по структурным и функциональным свойствам. Такой подход включает оценку и сравнение биоаналога и оригинального биопрепарата с точки зрения структуры молекулы и профиля примесей и их биологической активности в условиях *in vitro*, а также фармакокинетических, фармакодинамических и иммунологических свойств на людях. При необходимости могут быть проведены исследования на животных и клинические исследования III фазы, если остается неопределенность с точки зрения биоаналогичности, которую не удалось устранить с помощью предыдущих исследований и испытаний. Любые потенциально неизбежные остающиеся различия должны быть незначимы для профиля безопасности и эффективности. Современные методы биотехнологии и аналитики при соблюдении соответствующих научно-регуляторных требований позволяют создавать биоаналоги, клинический профиль которых сопоставим с таковым оригинального биопрепарата. Накопленный международный опыт свидетельствует о том, что не должно возникать явных проблем, обусловленных несопоставимостью между биоаналогом и оригинальным биопрепаратом, если выполнены применимые научные стандарты и регуляторные предписания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: биоаналог; биосимилар; биотехнология; варибельность; качество; иммуногенность; сопоставимость

BIOSIMILARS: DEVELOPMENT AND INVESTIGATION USING ACHIEVEMENTS IN MODERN BIOTECHNOLOGY

© Ravi R. Niyazov*, Margarita A. Dranitsyna, Andrey N. Vasiliev, Elena V. Gavrishina

Center for Scientific Advice Ltd., Moscow, Russia

Biosimilars are biological drug products that have an equivalent clinical profile with innovator biotherapeutics but are developed under a reduced program. To this end, specific comparability approaches are followed based on reverse engineering that involves a thorough analysis of the innovator biotherapeutics and the development of the version of the latter, which should be as much as possible similar with respect to structural and functional characteristics with the innovator. This approach includes the evaluation and comparison between the biosimilar and innovator biologic with respect to the molecular structure and impurity profile and of biological activity in *in vitro* settings as well as pharmacokinetic, pharmacodynamic, and immunogenicity characteristics on human subjects. Where considered necessary, animal studies or phase 3 clinical studies might be performed when residual uncertainties remain in terms of biosimilarity, that could not have been resolved in the previous tests and trials. Any potentially inevitable differences should be insignificant for safety and efficacy. The state-of-the-art methods of biotechnology and analytics, when applied in line with the appropriate scientific and regulatory requirements, can allow developing similar biologics where no difference in the clinical profile exists with the respective innovator product. Available experience demonstrates the lack of major problems due to the incomparability between the biosimilar and corresponding reference biologics when applicable scientific standards and regulatory recommendations are met.

KEYWORDS: biosimilar; follow-on biologic; biotechnology; variability; quality; immunogenicity; comparability

ИСТОРИЯ ВОПРОСА И ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ

С регистрации в США инсулина, полученного исключительно с помощью биотехнологического синтеза в генетически модифицированной *E. coli*, в 1982 г. началась новая биотехнологическая эра в фармацевтике [1]. Возникновение биотехнологического производства высокомолекулярных соединений, прежде всего белков, позволило начать производить не только встречающиеся в природе, но практически любые белковые соединения, не завися

тем самым от животных-источников (а в некоторых случаях, как, например, гормон роста человека, — от трупного материала). При этом очень быстро появилось понимание, насколько сильно организация и исполнение каждой стадии получения белка влияют на итоговые характеристики желаемого продукта, его безопасность и эффективность.

Обратившись к описанию получения относительно простого белка — инсулина, можно получить некоторое представление, насколько сложны биотехнологические процессы по сравнению с производством обычных лекарств, содержащих низкомолекулярные действующие



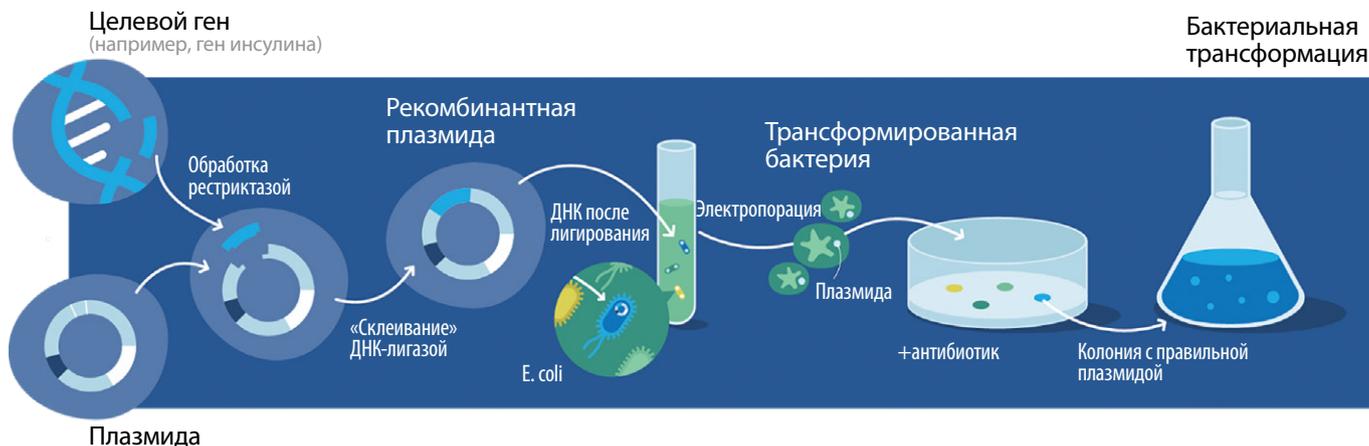


Рисунок 1. Генетическая разработка: генетическая модификация *E. coli* с целью создания банка клеток бактерий, способных синтезировать инсулин человека.

вещества (например, ибупрофен, метформин, преднизолон или ципрофлоксацин) (рис. 1–3). Любая из стадий может быть выполнена с использованием различных технологий. Каждая такая стадия исполнима в многочисленных вариантах, которые, в свою очередь, имеют свои достоинства и недостатки с точки зрения продуктивности, скорости выполнения, влияния на характеристики белка, экономичности, а также совместимости с технологиями на предыдущих и последующих стадиях. Конкретные условия реализации технологии могут значительно влиять на биологическую активность инсулина [2]. Эту закономерность можно экстраполировать на биотехнологическое производство любых других белков, причем степень влияния процесса производства на его результат тем выше, чем

сложнее молекула [3]. То есть, получение моноклональных антител и ферментов еще сильнее подвержено влиянию технологий производства, чем в случае белков меньшего размера (например, инсулина или гормона роста) [4].

Для получения генно-инженерного инсулина человека чаще всего используют кишечную палочку (*E. coli*), которую генетически модифицируют (трансформируют) с использованием кодон-оптимизированного гена инсулина человека. Затем трансформированный микроб сначала наращивают до образования достаточной биомассы, после чего путем активации соответствующего промотора фаза роста сменяется фазой биосинтеза.

Особенностью получения рекомбинантных белков с использованием *E. coli* является то, что у этого



Рисунок 2. Вышестоящий процесс. Предусматривает наращивание бактерий для биосинтеза инсулина в больших объемах в производственном биореакторе с последующим сбором продукта, заключенного в бактерию, и высвобождением из нее за счет разрушения бактериальной стенки.



Рисунок 3. Нижестоящий процесс. Предусматривает выделение молекулы инсулина и его очистку вплоть до приготовления раствора инсулина для введения.

микроорганизма очень слабый секреторный аппарат, поэтому синтезируемый инсулин накапливается внутриклеточно, образуя крупный агрегат — тельце включения. Для получения из него инсулина после завершения стадии биосинтеза (т. е. после завершения вышестоящих процессов) переходят к осветлению клеточной культуры. Сначала с помощью различных методов разрушают микробные клетки, чтобы высвободить тельца включения, затем отфильтровывают клеточные осколки, ДНК *E. coli*, другие макромолекулярные комплексы.

Далее тельца включения денатурируют в восстанавливающих условиях, чтобы получить отдельные цепи инсулина А и инсулина В; достаточно разводят, чтобы предотвратить повторную агрегацию; ренатурируют цепи инсулина в окисляющих условиях, чтобы сформировались правильные дисульфидные связи, а затем воссоздались полноценная трехмерная структура и четвертичные комплексы, обладающие активностью. После этого полученный раствор инсулина подвергают заключительной очистке и фильтрации в щадящих условиях, чтобы максимально избавиться от всех возможных остаточных производственных примесей (ДНК, других белков *E. coli*, липидов, компонентов питательных сред и компонентов, использованных на стадиях очистки и выделения инсулина из телец включения) и молекулярных примесей (молекул инсулина с неправильной конформацией, чрезмерно окисленных или восстановленных форм, укороченных форм инсулина и т. д.). Кроме того, на заключительных стадиях продукт подвергают концентрированию, т. е. удалению излишков воды, чтобы отдельные дозы препарата можно было расфасовать в небольшие контейнеры, удобные для хранения, дозирования и введения. Весь процесс получения чистого стабильного инсулина может занимать около 1–2 нед.

Уже на заре биотехнологической эры возникло понимание, метко характеризующее высказыванием, что процесс есть продукт (*process is the biologic*) [5]. Другими словами, специалисты осознали, что характеристики получаемого белкового продукта (т. е. его качество), определяющие профиль его безопасности и эффективности, неотделимы от условий его производства. Этот факт имел и продолжает иметь конкретный практический аспект: если условия процесса производства сильно влияют на качество получаемого продукта, то и изменение таких условий может повлечь за собой получение продукта с другими характеристиками, а по сути, нового продукта [6]. Следовательно, для внесения изменений, если возникла такая необходимость, важно хорошее знание процесса производства, влияния условий производства и характеристик используемых в производстве материалов на качество получаемого продукта, чтобы обеспечить приемлемость изменений показателей качества и профиля безопасности и эффективности лекарственного препарата. При этом в ряде случаев понимание и стандартизация биотехнологических производств достигли таких высот, что стало возможно — при соблюдении соответствующих условий — отделение процесса производства от получаемого препарата. По этой причине сегодня вместо «процесс есть продукт» стали утверждать, что «биопроцесс может влиять на биопрепарат» [5].

Появление возможности использования принципов обратной инженерии для создания новых процессов производства белковых лекарственных препаратов позволило, даже не обладая знаниями об оригинальном процессе производства, начать получать белковые лекарственные препараты, по своим клиническим характеристикам не отличающиеся от оригинальных биопрепаратов [7]. Под отсутствием отличий по клиническим характеристикам от оригинальных биопрепаратов понимается получение схожих клинических результатов, не позволяющих отличить, применялся ли биопрепарат, полученный с помощью оригинального процесса производства, или биопрепарат, полученный с помощью нового процесса производства, организованного в отсутствие полных знаний об оригинальном процессе [8].

ГЕНЕРИКИ И БИОАНАЛОГИ/БИОСИМИЛЯРЫ

Несмотря на то что инновации являются основным двигателем медицинской науки, доступность медицинской помощи — ключевой аспект обеспечения здоровья людей. В этой связи возможность и умение тиражировать достижения медицинской науки, делая их доступными для людей независимо от достатка, в комплексе со справедливой защитой разработчиков инновационных лекарств — залог успешного достижения целей здравоохранения [9]. Технические подходы к повторению лекарственных препаратов на основе низкомолекулярных и высокомолекулярных/биологических действующих веществ различаются и кратко обобщены в таблице 1. В отношении биопрепаратов всегда следует помнить о существовании спектра сложности: чем сложнее структура (от инсулина к ферменту), тем сложнее полное воспроизведение. Если в случае инсулина воспроизведение более-менее возможно, то в случае моноклональных антител и их производных, ферментов и т. д. можно говорить только о версии действующего вещества.

В самом начале биопрепараты, которые производились с целью повторения оригинальных биопрепаратов, стали называть последующими/повторенными (*follow-on*) биопрепаратами. Такой термин был введен, чтобы подчеркнуть отсутствие полной идентичности между оригинальным и повторенным биопрепаратами [10]. Отсутствие идентичности объясняется выраженным влиянием процессов биотехнологического производства на характеристики конечного продукта. Это принципиально отличает биоаналогичные препараты от генериков, являющихся высокоохарактеризованными изолированными молекулярными сущностями [11, 12]. Однако термин не прижился, поскольку он не содержал в себе коннотацию сходства копируемого биопрепарата с оригинальным биопрепаратом [10].

Европейским союзом было предложено понятие *similar biological medicinal product*, или сокращенно *biosimilar* [13]. Этот термин, после того как он был принят и в США в 2010 г. [14], в итоге укоренился и стал общеупотребимым для этой категории биопрепаратов, получаемых с помощью обратной инженерии для воспроизведения клинических характеристик оригинального биопрепарата. В русскоязычной среде консенсусный вариант перевода пока не был выработан, поэтому слово *similar* стали переводить как «аналогичный», «подобный» и даже

Таблица 1. Сравнение подходов к созданию копий низкомолекулярных и биологических лекарств

Варианты копирования лекарств	Действующее вещество	
	Низкомолекулярное	Биологическое
Результат фармацевтической разработки	Воспроизведенный препарат (генерик) ¹ — копия оригинального препарата	Биоаналог — версия оригинального биопрепарата
Особенности	<ol style="list-style-type: none"> 1. Действующее вещество — результат химического синтеза, не отличается по качеству от действующего вещества оригинала. 2. Воспроизводится биодоступность. 3. Основные усилия: копирование технологии доставки / лекарственной формы 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Действующее вещество — результат биосинтеза, полное копирование трудоемко и возможно пока только для структурно простых биопрепаратов (например, инсулина, терипаратида) и практически невозможно в случае высокомолекулярных веществ (антител, ферментов и др.). 2. Воспроизводится действующее вещество. 3. Основные усилия: максимально возможное воспроизведение профиля характеристик оригинальной биомолекулы. 4. Молекулярные различия, как правило, неизбежны, но не должны негативно влиять на клинический профиль

¹ Понятие «генерик» тождественно понятию «воспроизведенный лекарственный препарат» и используется нами по тексту ввиду его лаконичности; определения обоих терминов не отличаются.

«аналоговый», в результате появились термины «биоаналог» и «биоподобие»; нередко стала использоваться простая транслитерация — биосимилар². Новый термин также призван подчеркнуть, что повторенные биопрепараты обычно не являются точными копиями своих оригиналов, тогда как генерики — копии оригиналов. В руководстве по аналогичным биологическим лекарственным препаратам ЕМА постулируется, что биоаналог не содержит и не может содержать то же самое действующее вещество, которое входит в состав референтного лекарственного препарата [13]. Действующее вещество биоаналога — это априори вариант/версия действующего вещества оригинального биопрепарата, а не точная копия.

В условиях все дорожающей медицинской помощи возможность экономии средств, затрачиваемых на лекарства, без потерь в эффективности или безопасности вносит существенный вклад в обеспечение доступности фармакотерапии [15]. В частности, по данным Ассоциации доступных лекарств США, благодаря применению генериков в 2019 г. в США удалось сэкономить около 300 млрд долл. [16]. Вместе с тем, по данным той же ассоциации, экономия, достигнутая благодаря биоаналогам, составила лишь около 1 млрд долл., а оценочная недополученная экономия составила около 10 млрд долл. за период 2016–2019 гг., т. е. с момента выхода первого биоаналога на рынок США [17]. Применение генериков в Евросоюзе также приводит к существенной эконо-

мии: так, в 2016 г. общая сумма сэкономленных средств составила около 100 млрд евро [18]. Для других систем здравоохранения, включая российскую, применение неоригинальных лекарственных препаратов также играет существенную роль. Таким образом, очевидна выгода, которую извлекают системы здравоохранения от применения генериков и биоаналогов. Более скромные цифры в случае биоаналогов объясняются более поздним их появлением на рынке, большими инвестициями в разработку и большей себестоимостью.

Ключевой задачей создания копий является сохранение профиля безопасности и эффективности, который был установлен для оригинального лекарственного препарата, без повторения всей программы разработки оригинального препарата [19]. В этом случае принцип разработки состоит в воспроизведении лекарства (как материального результата некоторого процесса производства) с помощью нового производственного процесса, созданного в отсутствие знаний об условиях процесса производства оригинального лекарства [20]. Задачей разработки в этом случае является подтверждение сопоставимости физических и химических свойств лекарства, его компонентов и поведения лекарства в организме. Такое подтверждение позволяет экстраполировать на него профили безопасности и эффективности оригинального препарата без повторения длительной и дорогостоящей программы доклинической и клинической разработки.

Следует отметить, что сокращением объема доклинических и клинических исследований при разработке копий оригинальных лекарств движут не только экономические соображения. Существуют и этические мотивы. Этически неприемлемо подвергать пациентов

² Используемые в законодательстве России термины «биоаналог», «биоаналоговый» и «биоподобный» являются тождественными. Авторы настоящей работы предпочитают использовать слово «биоаналог» в силу его сладкогласия, признавая при этом определенные недостатки в его использовании и отсутствие принципиальных отличий от других вариантов перевода англоязычного слова *biosimilar*.

клиническим экспериментам (а также повторно истреблять животных) в тех случаях, когда такие данные не будут иметь дополнительной ценности для медицинской науки и общества. Дублирование исследований приводит к необоснованному затягиванию выхода на рынок более экономичных лекарств, а также подверганию пациентов риску клинических исследований в тех случаях, когда они излишни [21, 22]. Любое необоснованное промедление с выводом лекарств на рынок вследствие предъявления избыточных требований к подтверждению сопоставимости негативно сказывается на ресурсах системы здравоохранения.

РЕГУЛЯТОРНЫЕ СТАНДАРТЫ: КОНЦЕПЦИЯ ПЕРЕВЕРНУТОЙ ПИРАМИДЫ И ОБРАТНАЯ ИНЖЕНЕРИЯ

Сегодняшние знания и опыт таковы, что можно «скопировать» почти любой *белковый* лекарственный препарат, сколь бы сложным бы он ни был, однако на разработчика биоаналога также накладываются экономические ограничения: вложения в разработку и итоговый процесс производства должны быть экономически рациональны, чтобы обосновывать вложения в них и при этом конкурировать с оригинальным препаратом на рынке [23]. Поскольку оригинальный препарат и биоаналог — это версии *одного и того же* биологического действующего вещества, то основная конкуренция разворачивается на уровне цены, следовательно, экономный процесс производства — залог рыночного успеха. Вместе с тем, чтобы экономические мотивы не приводили к получению лекарственных препаратов с неприемлемо несопоставимым профилем безопасности и эффективности, выработаны регуляторные стандарты разработки биоаналогов.

Регуляторная наука — комплекс научных дисциплин, применяющихся к оценке качества, безопасности и эффективности лекарственных препаратов и создающих основу для принятия регуляторных решений на протяжении всего жизненного цикла лекарства, т. е. всех фаз жизни препарата от начальной разработки до реализации и окончательного вывода с рынка. Регуляторная наука охватывает фундаментальные и прикладные медицинские и социальные науки, а также вносит вклад в разработку регуляторных стандартов и инструментов [24].

Говоря о регуляторных стандартах, т. е. законодательных и научных требованиях к процессу разработки и вывода на рынок биоаналогичного лекарственного препарата, следует понимать, что концепция биоаналогичности строится вокруг обратной инженерии оригинального биопрепарата и вытекающего из нее многоуровневого подтверждения сопоставимости ключевых характеристик биоаналога и оригинального биопрепарата [7, 12]. Последний в контексте подтверждения биоаналогичности принято называть референтным (эталонным).

В случае разработки **оригинального препарата** происходит исключительный отбор: в начале процесса изысканий существует понимание, что должно быть создано некоторое вещество, которое обладало бы необходимыми клиническими характеристиками — целевым профилем. После такой явной или неявной формулировки потребности начинается процесс исключительного отбора, который вначале происходит *in vitro* на отдельных

рецепторах, мембранах, переходит на клетки, культуры клеток и тканей и завершается исследованиями на животных и, наконец, на людях [25, 26]. Получение неудовлетворительных результатов на любом этапе приводит к «убийству» соответствующего «неудачного кандидата» и продолжению отбора только «выживших» молекул. На последних этапах процесса — в рамках клинических исследований — происходит сначала выяснение того, как дошедшие до этого этапа кандидаты (обычно 1–3 из тысяч или даже миллионов, подвергшихся скринингу) в целом влияют на организм, какими свойствами они обладают в организме человека, в том числе в зависимости от различных внешних факторов (возраст, масса тела, сопутствующие заболевания, пол и др.), как соотносятся полезные и нежелательные свойства, очерчиваются условия, в которых полезные свойства оправдывают возникающие риски, и лишь в самом конце происходит итоговое подтверждение безопасности и эффективности для относительно больших групп пациентов в условиях, насколько возможно приближенных к реальной клинической практике. При этом именно эти последние масштабные клинические исследования (III фазы) являются источником опорных доказательств в пользу безопасности и эффективности, однако ни адекватно спланировать, ни провести эти исследования без всей предшествующей многолетней программы доклинических и клинических исследований и фармацевтических испытаний невозможно [27, 28].

Важно отметить, что создание и настройка процесса производства, а также установление характеристик действующего вещества и технологии его доставки, несомненно, являясь важными процессами, находятся в определенном смысле на втором плане, поскольку следуют за процессом исключительного отбора [29]. В итоге получается, что на отдельного кандидата в рамках оригинальной разработки приходится сравнительно немного аналитических исследований по установлению физико-химических и биологических свойств, тогда как объем доклинических и клинических исследований очень большой и направлен на всестороннее установление профиля влияния на организм человека.

Логика разработки **биоаналога** в какой-то мере является обратной той, что использовалась для разработки оригинального препарата (рис. 4). Поскольку целью разработки биоаналога является не поиск, а копирование, принимая во внимание фундаментальный научный принцип, что структура молекулы определяет ее активность, становится понятно, что для биоаналога не требуются масштабные доклинические и клинические исследования для *повторного* подтверждения безопасности и эффективности, но нужны обширные аналитические исследования, чтобы разгадать молекулярный профиль оригинального препарата и повторить его, что закреплено в соответствующих научных руководствах [7, 30].

Очевидно, что воспроизвести молекулярную композицию действующего вещества оригинального препарата с точки зрения аналитических характеристик с первого раза не удастся, потому необходимо будет всякий раз повторять аналитические исследования в отношении итеративно дорабатываемых кандидатов, прежде чем будет выбран наиболее подходящий кандидат, который будет направлен на подтверждение сопоставимости

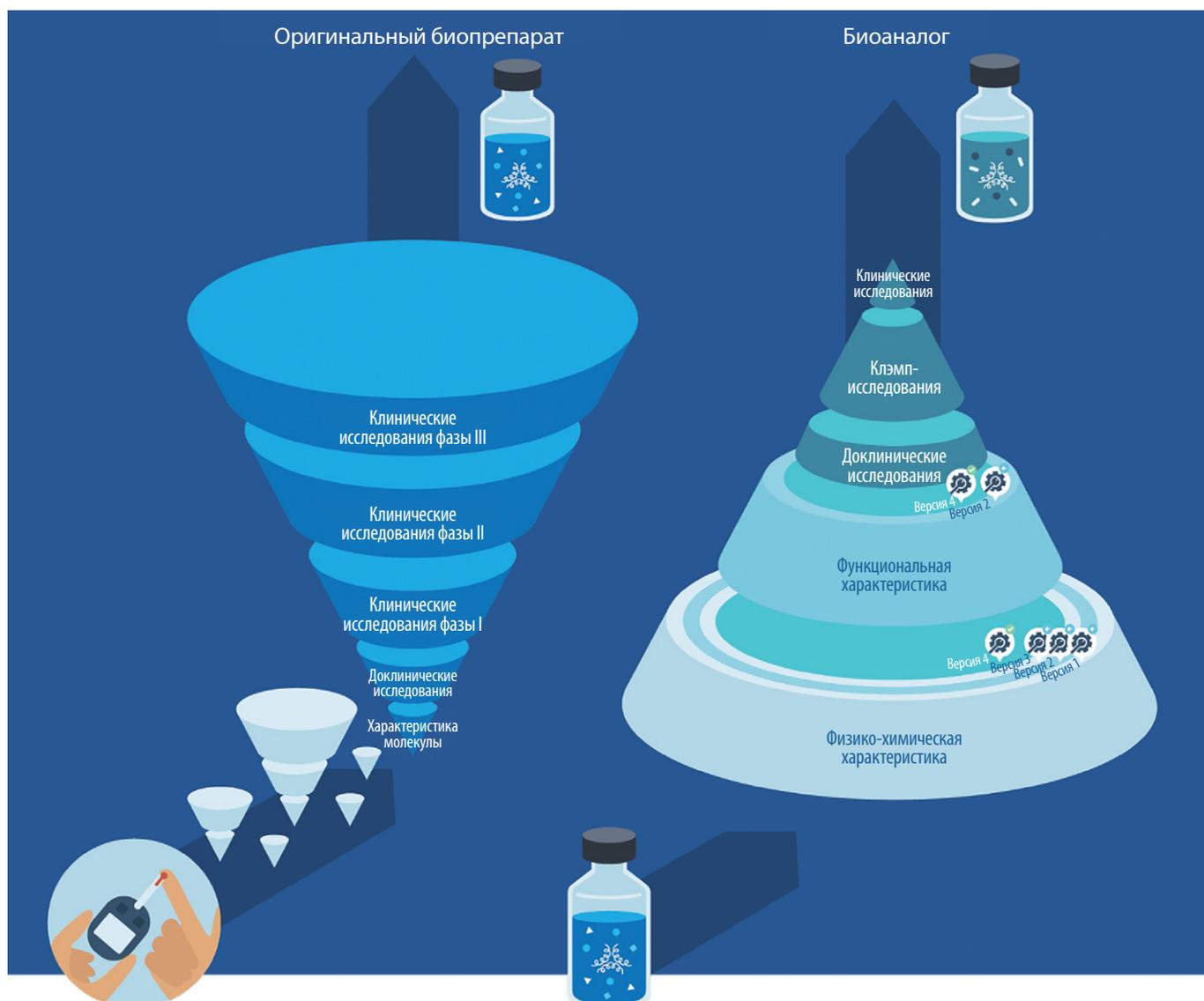


Рисунок 4. Схематически изображены процессы разработки оригинального биопрепарата и биоаналога инсулина. Отправной точкой разработки оригинального биопрепарата является лечимое заболевание. Небольшие незаконченные пирамиды символизируют «убитые» молекулы-кандидаты. Расширение пирамиды основанием кверху отражает объем ресурсов, затрачиваемый на соответствующий этап разработки. Отправной точкой разработки биоаналога является оригинальный биопрепарат. Пирамида одна, однако она имеет несколько концентрических колец, символизирующих версии процесса производства. Результат каждой версии оценивается последовательно на разных этапах. Перевернутая пирамида отражает объем ресурсов, затрачиваемых на каждом этапе. Ввиду основополагающей важности клинические клемп-исследования выведены в самостоятельную категорию.

на более высоких уровнях: функциональном и клиническом [31]. Доклинические и клинические исследования нужны лишь в том объеме, чтобы доказать, что с помощью повторенной версии оригинального биопрепарата удастся добиться аналогичного клинического результата, а не заново подтвердить безопасность и эффективность повторенной биомолекулы, воспроизведя программу доклинической и клинической разработки оригинального биопрепарата [32, 33]. Другими словами, любые последующие исследования нужны только для устранения остаточной неопределенности в отношении достижения биоаналогичности [7]. При этом остаточная неопределенность максимальна в самом начале — перед аналитическими исследованиями сопоставимости — и должна быть минимальна перед началом клинических исследований.

Таким образом, поскольку полное воспроизведение действующего вещества референтного препарата, как правило, невыполнимо, необходимо стремиться к минимальным различиям. При этом с помощью испытаний

необходимо доказать незначимость остающихся различий с клинической точки зрения. Такое доказательство выполняется пошагово:

1. аналитические испытания, направленные на оценку и сравнение первичной структуры и структур высокого порядка, заряженных форм, вариантных форм и т. д., позволяют выявить структурные различия;
2. функциональные испытания (для оценки, к примеру, связи с рецептором, внутриклеточной сигнализации, клеточного ответа и др.) позволяют, с одной стороны, выявить структурные различия (но косвенно), а с другой — оценить значимость структурных различий для биологической активности [34].

По итогам двух этих шагов, если на основании экспертных знаний и данных научной литературы сделан вывод о несовместимости обнаруженных различий с концепцией биоаналогичности, может быть принято решение о доработке процесса производства. Это потребует повторения аналитических испытаний (шаг 1) после того, как будет получен доработанный прототип;

3. исследования на животных могут позволить получить данные для сравнения поведения оригинального препарата и биоаналога в условиях *in vivo*, если существуют подходящие модели и только если эти данные могут позволить получить информацию, которую невозможно было бы сгенерировать на предыдущих этапах [35];
4. исследования на людях (клинические): (а) для сравнения показателей, непосредственно связанных с обнаруженными различиями, и (b) для вспомогательного подтверждения сопоставимости клинических профилей при помощи оценки клинических конечных точек, характеризующих эффективность и безопасность. Показателями, непосредственно связанными с обнаруженными различиями, являются фармакокинетика, фармакодинамика и иммуногенность. Это объясняется тем, что различия в структурах могут непосредственно улавливаться в виде различий в этих фармакологических параметрах между сравниваемыми препаратами. Такое происходит в тех случаях, когда оцениваемые структурные характеристики существенны для этих параметров, так как они опосредуются за счет рецепторных, т. е. структурных взаимодействий. Клинический же профиль, т. е. влияние на течение заболевания и его проявления (эффективность) и частота, выраженность и серьезность нежелательных реакций (безопасность), являются производными от фармакодинамики, фармакокинетики и иммуногенности [7].

Первый шаг и в какой-то мере второй в процессе получения доказательства направлены на выявление различий и их качественную и количественную характеристику [36]. Большая часть второго шага, третий и четвертый направлены «лишь» на получение доказательств, что обнаруженные различия незначимы [33]. Каждый последующий шаг требует проведения меньшего числа исследований, поскольку в какой-то мере позволяет интегрально оценить параметры, определяемые совокупностью показателей, оцененных на предыдущих шагах. В результате образуется перевернутая пирамида, в основании которой лежит множество аналитических и функциональных испытаний, а вершину составляют всего несколько или даже одно клиническое исследование.

ЭВОЛЮЦИЯ НАУЧНО-РЕГУЛЯТОРНЫХ ТРЕБОВАНИЙ

Современные научно-регуляторные стандарты разработки биоаналогов не являются статичными и претерпели существенное изменение за то небольшое время существования самой концепции биоаналогичности. Впервые биоаналоги были введены в правовое поле в 2004 г. в Евросоюзе [37], и уже в 2005 г. Европейское агентство по лекарствам опубликовало первые научные руководства для поддержки разработчиков биоаналогов [38]. Начиная с этого времени, стали разрабатывать и публиковать дополнительно препарат-специфичные научные рекомендации. В 2010 г. концепция биоаналогичности была законодательно закреплена в США [14]; в 2012 г. были опубликованы проекты первых трех руководств, формулирующих общие научные критерии разработки биоаналогов, и приняты в окончательной редакции в 2015 г. [7, 36].

Исходно регуляторы Евросоюза рассматривали разработку как стадийный процесс, не разделяя более или менее критичные элементы комплекса исследований, направленных на подтверждение биоаналогичности.

Биоаналогичный рекомбинантный гормон роста человека (Омнитроп), представляющий собой белок среднего размера массой 22 кДа, стал в 2006 г. первым зарегистрированным в Евросоюзе биоаналогом. *In vivo*-программа разработки была достаточно обширной и предусматривала многочисленные фармакодинамические исследования (для оценки взаимодействия с рецептором-мишенью) на крысах и кроликах для оценки сразу нескольких серий препарата и одно 14-дневное исследование подострой токсичности. Программа клинических исследований состояла из пяти исследований: трех фармакокинетических и двух *опорных* клинических исследований III фазы с оценкой клинических конечных точек [39]. При этом регулятор не раскрыл данные о проведенных разработчиком сравнительных аналитических и функциональных испытаниях.

Для доказательства сопоставимости первого биоаналога филграстима (Zarsio/Zarxio), зарегистрированного как в Евросоюзе (2009 г.) [40], так и позднее в США (2016 г., он стал первым одобренным там биоаналогом), проведен большой объем исследований. Программа разработки включала 36 видов физико-химических испытаний для оценки различных структурных, химических и физических характеристик; 2 исследования для оценки биологической активности [41]; 5 исследований на животных, включая одно 28-дневное фармакодинамическое исследование [42]; 4 исследования клинической фармакологии (т. е. для оценки клинической фармакокинетики и фармакодинамики) и одно исследование III фазы [43]. При этом исследования клинической фармакологии обоими регуляторами были сочтены как опорные, т. е. как имеющие определяющее значение для принятия решения о допуске на рынок [40, 43], тогда как исследование III фазы (сравнительная эффективность и безопасность) играло лишь *вспомогательную* роль.

Первым биоаналогичным моноклональным антителом, получившим одобрение как в ЕС, так и США, стал биоаналогичный инфликсимаб, разработанный корейской компанией Celltrion. Его структурные свойства были изучены с использованием 21 аналитического метода, биологическая активность — с помощью 24 методов, характеризующих различные аспекты функциональной активности антитела [44, 45]; проведено 4 исследования на животных, из которых одно фармакокинетическое и три 2-недельных исследования подострой токсичности на крысах [44], а также 3 клинических исследования, одно из которых пилотное, второе — для доказательства фармакокинетической эквивалентности и третье — клинической эквивалентности; все три исследования проведены на соответствующих группах пациентов.

Параллельно с выходом на рынок первых биоаналогов и быстро разворачивающейся разработкой еще большего их числа — по мере получения все новых результатов оценки сопоставимости — происходила эволюция регуляторных подходов к подтверждению биоаналогичности [46]. Появилось более четкое понимание возможностей каждого из этапов изучения сопоставимости с точки

зрения обнаружения различий и оценки их значимости для конечного клинического результата. В итоге ряд научных руководств был пересмотрен, чтобы разъяснить текущие представления об относительной важности тех или иных видов экспериментов [11, 13, 35]. В частности, нашли свое отражение следующие положения.

1. Аналитические и функциональные испытания преобладают в программе разработки и определяют необходимый объем дальнейших исследований [36].
2. Поскольку аналитические и функциональные характеристики получаемой биомолекулы могут сильно зависеть от варибельности параметров производства и свойств исходных/сырьевых материалов, используемых в производстве, а также в связи с неизбежной варибельностью самих биологических систем-производителей для выявления и учета такой производственной варибельности требуется оценка множества серий как разрабатываемого биоаналога, так и референтного препарата [47].
3. Доклинические исследования на животных могут не требоваться в связи с низкой аналитической чувствительностью таких экспериментов (т. е. в связи с неспособностью выявлять различия там, где они существуют и значимы) с точки зрения выявления различий и оценки их клинической значимости, поэтому предпочтительно следует отдавать масштабному изучению функциональных характеристик в условиях *in vitro* [48].
4. В рамках клинического этапа разработки — с точки зрения ценности для выявления различий и оценки их значимости для пациентов — опорную роль играют исследования клинической фармакологии, направленные на сравнение фармакокинетических и фармакодинамических свойств и фармакокинетическо-фармакодинамических зависимостей двух биопрепаратов [33, 49]. Клинические исследования для оценки конечных точек эффективности и безопасности (III фазы), будучи малочувствительными для обнаружения и оценки значимости небольших структурных различий, могут — при определенных условиях — быть отложены на пострегистрационный период. Более того, для некоторых категорий биопрепаратов уже сейчас допускается вообще не предоставлять данные III фазы при соблюдении критериев биоаналогичности на предыдущих этапах разработки [50].
5. Иммуногенность, наряду с фармакокинетикой (ФК) и фармакодинамикой (ФД), является интегральным свойством, позволяющим оценить и сравнить структурные различия между двумя биопрепаратами. Накопленный опыт применения биоаналогов свидетельствует, что иммуногенность не является проблемой в случае надлежащим образом выполненного отбора на предыдущих стадиях, поэтому окончательное подтверждение сопоставимой иммуногенности также может быть оставлено на пострегистрационную фазу [51], либо клиническое сравнение иммуногенности может вовсе не требоваться, как в случае биоаналогичных инсулинов [52].
6. Важность оценки всей совокупности доказательств (totality of evidence) в пользу биоаналогичности и против нее, что подразумевает признание биоаналогичности не по результатам отдельного подтверждения безопасности и эффективности исключительно

на конечном этапе разработки (т. е. без существенного учета результатов предыдущих шагов), а учет всех результатов на всех этапах разработки для принятия решения о выводе на рынок.

Принимая во внимание такое углубленное понимание как отраслью, так и регуляторами, программы разработки многих биоаналогов претерпели соответствующие изменения с целью оптимизации прилагаемых усилий и фокусирования на наиболее информативных методах оценки биоаналогичности. Примерами изменения подходов являются программы разработки биоаналогов, недавно одобренных в Евросоюзе или США. В частности, сократились программы клинической разработки, как правило, за счет исследований III фазы. Часто стало достоянием проведения одного исследования III фазы, при этом решающими стали исследования клинической фармакологии, перешедшие в категорию опорных для принятия решений о выводе на рынок [33]. Ярким примером разработки, где исследования сравнительной ФК и ФД являются опорными, служат препараты инсулина и его аналогов. Для этой группы лекарственных препаратов определяющими являются так называемые клэмп-исследования, а исследования III фазы играют второстепенную роль и могут быть отложены на пострегистрационный этап [48, 53, 54, 55] или не проводиться вовсе [50]. Опорными ФК/ФД-исследования являются и для других белковых препаратов, включая моноклональные антитела [56].

В Евросоюзе на сегодняшний день уже есть примеры, когда биоаналоги регистрировались без получения результатов исследований III фазы, опираясь только на данные, полученные от здоровых добровольцев в исследованиях I фазы (пэгфилграстим) [57, 58] или с отложенной на пострегистрационный период III фазой (ритуксимаб) [59]. Данное обстоятельство демонстрирует, что задачей разработки биоаналога является максимально точное (но полностью не достижимое) воспроизведение химической структуры и биологических характеристик оригинального препарата, при этом такое подтверждение можно получить и без непосредственного сопоставления безопасности и эффективности двух лекарственных препаратов в клинических исследованиях III фазы. Таким образом, нередко происходит компрессия III фазы за счет уменьшения числа соответствующих исследований и объединения их с клиническими исследованиями I фазы. Тем самым можно утверждать, что для подтверждения эквивалентности критичным для биоаналогов является сравнение более механистических клинических параметров (ФК, ФД и иммуногенность), чем твердых конечных точек безопасности и эффективности, сравнение которых может и не выявить несопоставимости даже тогда, когда она имеет место, например за счет множества искажающих факторов, характерных для исследований на пациентах. В этом ключе прослеживается схожесть с воспроизведенными лекарственными препаратами, для которых первостепенное значение имеет сравнение биодоступностей, а не самих клинических профилей.

Обращает также внимание изменение отношения к доклиническим исследованиям на животных. Исследования на животных могут позволить получить данные для сравнения поведения оригинального препарата и биоаналога в условиях *in vivo*, если существуют подходящие

модели и только если эти данные могут позволить получить информацию, которую невозможно было бы сгенерировать на предыдущих этапах, чтобы уменьшить или устранить остающуюся неопределенность относительно биоаналогичности. Однако современные аналитические технологии успешно справляются с выявлением таких различий, делая исследования на животных во многих случаях избыточными. В целом ЕМА считает, что в случае высокой сопоставимости характеристик по результатам физико-химических и функциональных испытаний проводить доклинические исследования на животных не требуется [56]. Более того, агентство не рекомендует проводить их также ввиду их низкой чувствительности, недостаточной статистической мощности, особенно в случае необходимости использования нечеловекообразных приматов, и необходимости следования принципам 3R [53, 60].

ЭКСТРАПОЛЯЦИЯ КЛИНИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

В связи с избыточностью во многих случаях клинических исследований III фазы для подтверждения безопасности и эффективности биоаналога при каждом терапевтическом показании оригинального биопрепарата возникла необходимость в экстраполяции терапевтических показаний. При этом терапевтическое показание есть совокупность лечимого заболевания или патологического состояния, целевой популяции пациентов и условий применения (пути введения, дозы и режима дозирования).

С самого начала внедрения концепции биоаналогичности возник вопрос: насколько оправдано признавать биоаналогичность сразу для всего терапевтического профиля референтного биопрепарата, если исследования клинической сопоставимости проведены не по всем показаниям или не для всех популяций пациентов [11, 7]. Например, ритуксимаб может применяться при воспалительных/ревматологических (ревматоидный артрит и гранулематоз с полиангиитом) и онкологических заболеваниях (фолликулярная лимфома, хронический лимфобластный лейкоз), у взрослых и детей и т. д. Аналогично инсулин может применяться при сахарном диабете как 1-го, так и 2-го типов (которые являются разными заболеваниями с точки зрения этиологии и — во многом — патогенеза) как у взрослых, так и у детей.

Биоаналогичность подразумевает доказательство близости двух биологических препаратов в такой степени, что они не приводят к клинически значимым различиям при применении в однородных клинических условиях, т. е. при совпадении целевых популяций пациентов, показаний, режимов дозирования и соответствующих ограничений по применению [13]. Поскольку реализация механизма действия происходит благодаря уникальному взаимодействию рецептора в организме со специфичным лигандом, являющимся действующим веществом биопрепарата, вполне разумно предполагать, что взаимодействие одного и того же лиганда с одним и тем же рецептором должно приводить к одному и тому же результату независимо от нижестоящих сигнальных процессов в основе патогенеза заболевания [61].

Если биопрепарат подтвердил свою структурную и функциональную сопоставимость с другим биопрепаратом, т. е. является биоаналогом референта, то он должен сопоставимым образом взаимодействовать с рецептором-мишенью, вызывая такие же нижестоящие процессы передачи информации, либо, если является антагонистом рецептора, блокировать их. Кроме того, структурная сопоставимость участков также будет обеспечивать сопоставимость иммунного ответа (в том числе за счет эквивалентной коллоидной стабильности белковых препаратов в растворе и крови). В этом ключе при разработке биоаналога важно определить все значимые участки и домены биопрепарата и проследить их структурную сопоставимость и отсутствие функциональных различий, опосредуемых такими участками или доменами [62].

Проблем с экстраполяцией, как правило, не возникает, если в основе патогенеза группы заболеваний, являющихся терапевтическими показаниями референтного препарата, есть общее звено, на которое влияет биопрепарат. Например, в случае инфликсимаба или адалимумаба противовоспалительный эффект реализуется за счет блокирования фактора некроза опухоли альфа (ФНО α), циркулирующего в крови. Этот патогенетический механизм важен для таких заболеваний, как ревматоидный артрит, аксиальные спондилоартриты, псориазический артрит, язвенный колит, болезнь Крона, включая педиатрическую форму, ювенильный ревматоидный артрит и т. д. [63]. Таким образом, если биоаналогичность доказывается в отношении одного заболевания, то есть все научные основания предполагать, что биоаналог и референтный препарат будут сопоставимы и в отношении других заболеваний, в которых задействован тот же патогенетический путь. Это предположение справедливо распространить также на любые популяции, т. е. взрослых и детей, или формируемые по какому-либо другому признаку, при условии того, что отсутствуют молекулярные различия между мишенями. Т. е. в данном случае ФНО α у взрослых и детей — это одна и та же молекулярная сущность, не имеющая возрастных молекулярных вариантов, поэтому биоаналог достаточно оценить на одной подходящей популяции пациентов.

Аналогична ситуация в случае инсулинов: несмотря на то что сахарный диабет 1-го типа и сахарный диабет 2-го типа — разные нозологические категории, в патогенезе обоих имеет место дефицит инсулина (абсолютный или функциональный), поэтому его устранение с помощью соответствующего лиганда (инсулина или аналога инсулина) приводит к терапевтическому эффекту. Поскольку оригинальный инсулин опосредует свою эффективность при обеих формах одинаковым образом, т. е. за счет одинаковых с термодинамической точки зрения молекулярных взаимодействий с одним и тем же рецептором, то нет оснований считать, что биоаналог, коль скоро он в полной мере подтвердил свою структурную и функциональную сопоставимость с референтным инсулином, будет неодинаково действовать при разных формах сахарного диабета [48]. Аналогично, поскольку инсулиновый рецептор не имеет возрастных вариантов, то закономерно ожидать, что биоаналог будет иметь сопоставимый с референтным инсулином клинический профиль с точки зрения безопасности и эффективности в разных возрастных группах [48].

Пожалуй, единственным примером, когда биопрепарат, в отношении которого на сегодняшний день разрабатываются биоаналоги, имел бы несколько различающиеся патогенетические пути, на которые он влияет, оказывая свое терапевтическое действие, является ритуксимаб. Считается, что блокада CD20 на поверхности В-лимфоцитов при лейкозах и лимфомах и при ревматических заболеваниях может различаться с функциональной точки зрения, в результате чего подтверждение биоаналогичности, например, при фолликулярной лимфоме еще не значит, что она автоматически подразумевается в отношении ревматоидного артрита [62]. Однако накопленный на сегодняшний день опыт оценки биоаналогичных ритуксимабов свидетельствует, что надлежащее подтверждение биоаналогичности на структурном и функциональном уровнях гарантирует отсутствие различий даже в случае потенциальных различий в патогенезе терапевтических показаний оригинального ритуксимаба [59, 64, 65, 66].

Таким образом, полученные на сегодняшний день данные свидетельствуют о неоправданности опасений в отношении отличающейся эффективности и безопасности биоаналогов по сравнению с референтными биопрепаратами по тем показаниям, для которых не были проведены сравнительные клинические исследования, если разработка соответствовала современным научным принципам. Более того, накопленный в Евросоюзе и США опыт их пострегистрационного применения также не подтверждает потенциальных опасений в этом отношении. Следовательно, можно заключить, что доказательство биоаналогичности, если выполнено в соответствии с вышеописанным, носит универсальный характер и позволяет экстраполировать профиль безопасности и эффективности на все терапевтические показания и подгруппы пациентов, включая детей.

ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМОСТЬ БИОПРЕПАРАТОВ

Говоря о биоаналогах, нельзя не затронуть тему взаимозаменяемости. Воспроизведенные лекарственные препараты (генерики), как правило, автоматически признаются взаимозаменяемыми соответствующему референтному препарату, коль скоро их биоэквивалентность подтверждена с использованием надлежащих научных методов (которые могут включать или не включать клинические исследования на людях) [67]. В случае же биоаналогов, действующее вещество которых по определению является версией действующего вещества соответствующего референтного биопрепарата, признание взаимозаменяемости на сегодняшний день является более сложным вопросом. Среди причин можно выделить следующие.

1. Отличия в трактовке термина «взаимозаменяемость»: в отличие от понятия биоаналогичности, являющегося научным и поэтому универсальным и общепризнанным, взаимозаменяемость, помимо научной, может предполагать и экономическую интерпретацию в зависимости от юрисдикции.
2. Поскольку установление биоаналогичности допускает некоторую степень несопоставимости, в некоторых случаях установление взаимозаменяемости

может потребовать дополнительной оценки лечащего врача.

3. Возможно влияние не столько научных, сколько экономических мотивов на регуляторные подходы к подтверждению взаимозаменяемости.

Сегодня, например в США, подтверждение взаимозаменяемости требует самостоятельного комплекса исследований и отдельной программы разработки, которая, по крайней мере на первых порах, будет научно подтверждать взаимозаменяемость на уровне *каждого пациента*. Этот подход некоторыми воспринимается как избыточный и направленный на защиту интересов разработчиков инновационных биопрепаратов. С другой стороны, ЕМА оценивает биоаналогичность, фактически считая, что два биопрепарата являются взаимозаменяемыми (терапевтически эквивалентными) с научной точки зрения и без дополнительной оценки чередования применения оригинального препарата и его биоаналога в рамках клинических исследований. Вопросы взаимозаменяемости официально возложены на национальные уполномоченные органы государств — членов ЕС, многие из которых, однако, не обладают достаточными ресурсами для принятия научно обоснованных решений [13]. Таким образом, пока в вопросе взаимозаменяемости биоаналогов пока не поставлена, а страны пока в индивидуальном порядке решают, на каких условиях признавать взаимозаменяемость биопрепаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Биоаналоги — это биологические лекарственные препараты, содержащие версию действующего вещества оригинального биопрепарата, однако имеющие эквивалентный профиль безопасности и эффективности с последним. Они разрабатываются по сокращенной программе, что позволяет продавать их по меньшей цене, тем самым экономя бюджеты здравоохранения. Чтобы сохранить профиль безопасности и эффективности оригинального биопрепарата, разработка должна осуществляться поэтапно, при этом наибольшее значение придается структурным и функциональным испытаниям, а также исследованиям клинической фармакологии, которые позволяют выявить любые имеющиеся молекулярные различия между двумя препаратами и оценить их клиническую значимость. Правильно выполненная программа разработки позволяет получить биоаналог, сопоставимый по клиническому профилю с оригинальным биопрепаратом.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы работают в консалтинговом агентстве и консультируют отечественные и зарубежные фармацевтические компании, в том числе разработчиков оригинальных биопрепаратов и биоаналогов, по вопросам разработки и регистрации лекарственных препаратов в России и ЕАЭС.

Участие авторов. Ниязов Р.Р., Драницына М.А. — составление плана статьи; Ниязов Р.Р. — написание текста статьи; Ниязов Р.Р., Драницына М.А. — подготовка иллюстративного материала и таблицы; Васильев А.Н., Гавришина Е.В. — редактирование текста. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. U.S. Food and Drug Administration. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs — Humulin R. *Official website of the U.S. Food and Drug Administration*. [Internet]. 1982 October 28. [cited: 2020 May 3]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=018780>
2. Beals JM, et al. *Insulin*. D.J.A. In: Crommelin, et al. *Pharmaceutical Biotechnology: Fundamentals and Applications*. New York, USA: Springer Science+Business Media; 2013.
3. Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised procedures — Human (CMDh). CMDh Questions & Answers on Biologicals, CMDh/269/2012, Rev. 2. *Heads of Medicines Agencies (HMA)*. [Internet]. 2020 February. [cited: 2020 June 6]. Available from: https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMDh_h_/Questions_Answers/CMDh_269_2012_Rev_2_2020_02_clean_Q_A_on_biologicals.pdf
4. Dübel S. *Handbook of Therapeutic Antibodies: Technologies, Emerging Developments and Approved Therapeutics*. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag; 2010.
5. Geigert J. *Biopharmaceuticals Are Not Chemical Drugs*. In: *The Challenge of CMC Regulatory Compliance for Biopharmaceuticals, 2nd edition*. Carlsbad, CA: Springer International Publishing; 2013.
6. Geigert J. *Demonstrating Product Comparability After Process Changes*. In: *The Challenge of CMC Regulatory Compliance for Biopharmaceuticals, 3rd ed*. Cham, Switzerland: Springer Nature Switzerland AG; 2019.
7. U.S. Food and Drug Administration. Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product; Guidance for Industry. *Official Website of the U.S. Food and Drug Administration*. [Internet]. 2015 April 28. [cited: 2020 May 29]. Available from: <https://www.fda.gov/media/82647/download>.
8. Considerations in Demonstrating Interchangeability With a Reference Product, Guidance for Industry. *Official Website of the U.S. Food and Drug Administration*. [Internet]. 2019 May 10. [cited: 2020 June 5]. Available from: <https://www.fda.gov/media/124907/download>
9. Evans DB, Hsu J, Boerma T. Universal health coverage and universal access. *Bull World Health Organ*. 2013;91(8):546-546A. doi: <https://doi.org/10.2471/BLT.13.125450>
10. Health Canada. Guidance Document: Information and Submission Requirements for Biosimilar Biologic Drugs. *Official website of the Government of Canada*. [Internet]. 2016 November 14. [cited: 2020 June 6]. Available from: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/biologics-radiopharmaceuticals-genetic-therapies/applications-submissions/guidance-documents/information-submission-requirements-biosimilar-biologic-drugs-1.html>
11. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues (EMA/CHMP/BMWP/42832/2005). *Official Website of European Medicines Agency*. [Internet]. 2006 February 22. [cited: 2020 May 29]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active_en-1.pdf
12. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Guidelines on evaluation of similar Biotherapeutic Products (SBPs), Annex 2, Technical Report Series No. 977, 2009. *Official website of the World Health Organisation*. [Internet]. 2013. [cited: 2020 May 31]. Available from: https://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/biological_therapeutics/TRS_977_Annex_2.pdf?ua=1
13. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products (Rev.1). *Official Website of European Medicines Agency*. [Internet]. 2014 October 23. [cited: 2020 May 31]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf
14. U.S. Congress. U.S. Code, Title 42, Section 262. Regulation of biological products. *Legal Information Institute, Cornell Law School*. [Internet]. 2010 March 23. [cited: 2020 June 6]. Available from: <https://www.law.cornell.edu/uscode/text/42/262>
15. Frazier KC. Affording Medicines for Today's Patients and Sustaining Innovation for Tomorrow. *JAMA*. 2020;323(9):831. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.0167>
16. Association for Accessible Medicines. 2019 Generic Drug & Biosimilars Access & Savings in the U.S. Report: The Case for Competition. *Official website of the Association for Accessible Medicines*. [Internet]. 2019. [cited: 2020 May 10]. Available from: <https://accessiblemeds.org/sites/default/files/2019-09/AAM-2019-Generic-Biosimilars-Access-and-Savings-US-Report-WEB.pdf>
17. U.S. Food and Drug Administration. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs — Summary review for Zarxio, BLA 125553. *Official website of the U.S. Food and Drug Administration*. [Internet]. U.S. Food and Drug Administration, 2015 March 6. [cited: 2020 May 10]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=125553>
18. Medicines for Europe. Infographic: Key Figures on Generic Medicines. *Official website of the Medicines for Europe*. [Internet]. Medicines for Europe, 2006 February 22. [cited: 2020 May 10]. Available from: <https://www.medicinesforeurope.com/generic-medicines/whats-new/?t=infographics>
19. European Medicines Agency. Guideline on the investigation of bioequivalence (Rev.1). *Official Website of European Medicines Agency*. [Internet]. 2010 January 20. [cited: 2020 June 5]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf
20. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability; WHO Technical Report Series. *Official website of the World Health Organisation*. [Internet]. 2017 June. [cited: 2020 June 5]. Available from: http://academy.gmp-compliance.org/guidemgr/files/who_trs1003_annex6.pdf
21. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials (E10). *Official Website of the ICH*. [Internet]. 2000 July 20. [cited: 2020 May 27]. Available from: https://database.ich.org/sites/default/files/E10_Guideline.pdf
22. European Parliament, Council. Recital 6 of Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001. *EUR-Lex*. [Internet]. 2009 August 7. [cited: 2020 June 6]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1591199062581&uri=CELEX:32001L0020>
23. Aranha H. Disposable systems, one more manufacturing option. *BioProcess Int*. 2004;10:6-16.
24. European Medicines Agency. EMA Regulatory Science to 2025: Strategic reflection (draft). *Official website of European Medicines Agency*. [Internet]. 2019. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/ema-regulatory-science-2025-strategic-reflection_en.pdf
25. Cook D, Brown D, Alexander R, et al. Lessons learned from the fate of AstraZeneca's drug pipeline: a five-dimensional framework. *Nat Rev Drug Discov*. 2014;13(6):419-431. doi: <https://doi.org/10.1038/nrd4309>
26. Morgan P, Brown DG, Lennard S, et al. Impact of a five-dimensional framework on R&D productivity at AstraZeneca. *Nat Rev Drug Discov*. 2018;17(3):167-181. doi: <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.244>
27. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). General Considerations for Clinical Trials, E8. *Official Website of the ICH*. [Internet]. 1997 July 17. [cited: 2020 June 8]. Available from: https://database.ich.org/sites/default/files/E8_Guideline.pdf
28. European Parliament, Council. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. *EUR-Lex*. [Internet]. 2019 July 26. [cited: 2020 June 6]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1591447794819&uri=CELEX:02001L0083-20190726>
29. Hughes J, Rees S, Kalindjian S, Philpott K. Principles of early drug discovery. *Br J Pharmacol*. 2011;162(6):1239-1249. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.01127.x>
30. European Medicines Agency. Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues, Revision 1. *Official Website of European Medicines Agency*. [Internet]. 2014 December 18. [cited: 2020 June 8]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active_en-2.pdf
31. Visser J, Feuerstein I, Stangler T, et al. Physicochemical and Functional Comparability Between the Proposed Biosimilar Rituximab GP2013 and Originator Rituximab. *BioDrugs*. 2013;27(5):495-507. doi: <https://doi.org/10.1007/s40259-013-0036-3>

32. Dougherty MK, Zineh I, Christl L. Perspectives on the Current State of the Biosimilar Regulatory Pathway in the United States. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;103(1):36-38. doi: <https://doi.org/10.1002/cpt.909>
33. U.S. Food and Drug Administration. Clinical Pharmacology Data to Support a Demonstration of Biosimilarity to a Reference Product: Guidance Document. *Official Website of the U.S. Food and Drug Administration.* [Internet]. 2016 December 29. [cited: 2020 May 20]. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-pharmacology-data-support-demonstration-biosimilarity-reference-product>
34. Ghezlou M, Mokhtari F, Kalbasi A, et al. Aggregate Forms of Recombinant Human Erythropoietin With Different Charge Profile Substantially Impact Biological Activities. *J Pharm Sci.* 2020;109(1):277-283. doi: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2019.05.036>
35. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1). *Official Website of European Medicines Agency.* [Internet]. 2014 May 22. [cited: 2020 May 29]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active_en-0.pdf
36. U.S. Food and Drug Administration. Quality Considerations in Demonstrating Biosimilarity of a Therapeutic Protein Product to a Reference Product, Guidance for Industry. *Official Website of the U.S. Food and Drug Administration.* [Internet]. 2015 April 30. [cited: 2020 June 5]. Available from: <https://www.fda.gov/media/135612/download>
37. European Parliament, Council. Directive 2004/27/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. *EUR-Lex.* [Internet]. 2004 March 31. [cited: 2020 June 9]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex:32004L0027>
38. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products — First version. *Official Website of European Medicines Agency.* [Internet]. 2005 October 30. [cited: 2020 June 9]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-first-version_en.pdf
39. Omnitrope: European Public Assessment Report — Scientific Discussion. *Official Website of European Medicines Agency.* [Internet]. 2006 April 25. [cited: 2020 May 18]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/omnitrope-epar-scientific-discussion_en.pdf
40. Zarsio: European Public Assessment Report — Scientific Discussion. *Official Website of European Medicines Agency.* [Internet]. 2009 February 16. [cited: 2020 May 18]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zarsio-epar-public-assessment-report_en.pdf
41. U.S. Food and Drug Administration. Drugs@FDA: Approval Package for Zarxio (filgrastim-sndz) — Chemistry Review(s). *Official Website of the U.S. Food and Drug Administration.* [Internet]. 2015 March 6. [cited: 2020 May 18]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/125553Orig1s000ChemR.pdf
42. Drugs@FDA: Approval Package for Zarxio (filgrastim-sndz) — Pharmacology Review(s). *Official Website of the U.S. Food and Drug Administration.* [Internet]. 2015 March 6. [cited: 2020 May 18]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/125553Orig1s000PharmR.pdf
43. Drugs@FDA: Approval Package for Zarxio (filgrastim-sndz) — Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review(s). *Official Website of the U.S. Food and Drug Administration.* [Internet]. 2015 March 6. [cited: 2020 May 18]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/125553Orig1s000ClinPharmR.pdf
44. European Medicines Agency. Inflectra : European Public Assessment Report — Scientific Discussion. *Official Website of European Medicines Agency.* [Internet]. 2013 October 4. [cited: 2020 May 18]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/inflectra-epar-public-assessment-report_en.pdf
45. U.S. Food and Drug Administration. Drugs@FDA: Approval Package for Inflectra (infliximab-dyyb) — Chemistry Review(s). *Official Website of the U.S. Food and Drug Administration.* [Internet]. 2016 April 5. [cited: 2020 May 18]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/125544Orig1s000ChemR.pdf
46. Cilia M, Ruiz S, Richardson P, et al. Quality Issues Identified During the Evaluation of Biosimilars by the European Medicines Agency's Committee for Medicinal Products for Human Use. *AAPS PharmSciTech.* 2018;19(2):489-511. doi: <https://doi.org/10.1208/s12249-017-0892-0>
47. Mielke J, Innerbichler F, Schiestl M, et al. The Assessment of Quality Attributes for Biosimilars: a Statistical Perspective on Current Practice and a Proposal. *AAPS J.* 2019;21(1):7. doi: <https://doi.org/10.1208/s12248-018-0275-9>
48. European Medicines Agency. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues — Revision 1. *Official Website of European Medicines Agency.* [Internet]. 2015 February 26. [cited: 2020 May 20]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-non-clinical-clinical-development-similar-biological-medicinal-products-containing_en-0.pdf
49. Li J, Florian J, Campbell E, et al. Advancing Biosimilar Development Using Pharmacodynamic Biomarkers in Clinical Pharmacology Studies. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;107(1):40-42. doi: <https://doi.org/10.1002/cpt.1653>
50. European Medicines Agency. Draft guideline on similar biological medicinal products containing recombinant granulocyte-colony stimulating factor (rG-CSF) — Revision 1. *Official website of European Medicines Agency.* [Internet]. 2018 August 15. [cited: 2020 July 19]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-recombinant-granulocyte-colony_en.pdf
51. Barbier L, Ebbers HC, Declerck P, et al. The Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Switching Between Reference Biopharmaceuticals and Biosimilars: A Systematic Review. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;108(4):734-755. doi: <https://doi.org/10.1002/cpt.1836>
52. U.S. Food and Drug Administration. Clinical Immunogenicity Considerations for Biosimilar and Interchangeable Insulin Products; Guidance for Industry. *Official Website of the U.S. Food and Drug Administration.* [Internet]. 2019 November 25. [cited: 2020 June 9]. Available from: <https://www.fda.gov/media/133014/download>
53. European Medicines Agency. Semglee: European Public Assessment Report — Scientific Discussion. *Official Website of European Medicines Agency.* [Internet]. 2018 June 4. [cited: 2020 May 20]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/semglee-epar-public-assessment-report_en.pdf
54. Insulin lispro Sanofi: European Public Assessment Report — Scientific Discussion. *Official Website of European Medicines Agency.* [Internet]. 2017 May 18. [cited: 2020 May 20]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/insulin-lispro-sanofi-epar-public-assessment-report_en.pdf
55. Майоров А.Ю., Федотов И.А., Драй Р.В., и др. Результаты оценки биоподобия препаратов РинЛиз® (ООО «ГЕРОФАРМ», Россия) и Хумалог® («Лилли Франс», Франция) с использованием метода гиперинсулинемического эугликемического клэмпа на здоровых добровольцах // *Разработка и регистрация лекарственных средств.* — 2020. — Т. 9. — №2. — С. 124-131. [Mayorov AY, Fedotov IA, Drai RV, et al. Results of the Estimation of Biosimilarity of RinLiz® (LLC «GEROPHARM», Russia) and Humalog® (Lilly France, France) Using the Method of the Hyperinsulinemic Eulglycemic Clamp on Healthy Voluntary. *Drug development & registration.* 2020;9(2):124-131. (In Russ.]. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-2-124-131>
56. European Medicines Agency. Idacio : European Public Assessment Report — Scientific Discussion. *Official Website of European Medicines Agency.* [Internet]. 2019 April 17. [cited: 2020 May 20]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/idacio-epar-public-assessment-report_en.pdf
57. Cegfla (previously Pegfilgrastim Mundipharma) : European Public Assessment Report — Scientific Discussion. *Official Website of European Medicines Agency.* [Internet]. 2020 February 12. [cited: 2020 May 20]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pegfilgrastim-mundipharma-epar-public-assessment-report_en.pdf
58. Udenyc: European Public Assessment Report — Scientific Discussion. *Official Website of European Medicines Agency.* [Internet]. 2018 October 23. [cited: 2020 May 20]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/udenyc-epar-public-assessment-report_.pdf

59. Ritemvia: European Public Assessment Report — Scientific Discussion. *Official Website of European Medicines Agency*. [Internet]. 2017 August 15. [cited: 2020 May 21]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ritemvia-epar-public-assessment-report_en.pdf
60. Kanjinti: European Public Assessment Report — Scientific Discussion. *Official Website of European Medicines Agency*. [Internet]. 2018 May 30. [cited: 2020 May 20]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kanjinti-epar-public-assessment-report_en.pdf
61. Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E, et al. Biosimilars: the science of extrapolation. *Blood*. 2014;124(22):3191-3196. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2014-06-583617>
62. Arnold JN, Wormald MR, Sim RB, et al. The impact of glycosylation on the biological function and structure of human immunoglobulins. *Annu Rev Immunol*. 2007;25:21-50. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.25.022106.141702>
63. Aggarwal BB, Gupta SC, Kim JH. Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey. *Blood*. 2012;119(3):651-665. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2011-04-325225>
64. European Medicines Agency. Ruxience: European Public Assessment Report — Scientific Discussion. *Official Website of European Medicines Agency*. [Internet]. 2020 April 7. [cited: 2020 May 20]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ruxience-epar-public-assessment-report_en.pdf
65. U.S. Food and Drug Administration. Drugs@FDA: Approval Package for TRUXIMA (rituximab-abbs). *Official Website of the U.S. Food and Drug Administration*. [Internet]. 2018 November 28. [cited: 2020 May 23]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/761088Orig1s000TOC.cfm
66. European Medicines Agency. Riximyo: European Public Assessment Report — Scientific Discussion. *Official Website of European Medicines Agency*. [Internet]. 2017 April 21. [cited: 2020 May 23]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/riximyo-epar-public-assessment-report_en.pdf
67. Миронов А.Н., Васильев А.Н., Гавришина Е.В., Ниязов Р.Р. Взаимозаменяемость лекарственных препаратов: зарубежный опыт, препятствия и условия становления концепции в России, роль научной экспертизы // *Ремедиум*. — 2013. — №10. — С. 8-19. [Mironov AN, Vasiliev AN, Gavrishina EV, Niyazov RR. Vzaimozamenyaemost' lekarstvennykh preparatov: zarubezhnyi opyt, prepyatstviya i usloviya stanovleniya kontseptsii v Rossii, rol' nauchnoi ekspertizy. *Remedium*. 2013;10:8-19. (In Russ.)].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Ниязов Равиль Рашидович**, к.м.н. [**Ravil R. Niyazov**, MD, PhD]; адрес: Россия, 123557, Москва, Пресненский вал, 14, с. 1 [14/1 Presnenskiy val street, 123557, Mocsow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0140-7470>; eLibrary SPIN: 8413-0907; e-mail: niyazov@csa.expert

Драницына Маргарита Александровна [Margarita A. Dranitsyna]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2718-2751>; eLibrary SPIN: 8338-3685; e-mail: dranitsyna@csa.expert

Васильев Андрей Никифорович, д.б.н. [Andrey N. Vasiliev, PhD in Biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7814-9241>; eLibrary SPIN: 5046-7810; e-mail: vasilev@csa.expert

Гавришина Елена Валериевна, к.м.н. [Elena V. Gavrishina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5339-0618>; eLibrary SPIN: 4445-4185; e-mail: gavrishina@csa.expert

ЦИТИРОВАТЬ:

Ниязов Р.Р., Драницына М.А., Васильев А.Н., Гавришина Е.В. Биомиметики: разработка и изучение с помощью современных биотехнологий // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №6. — С. 548-560. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12576>

TO CITE THIS ARTICLE:

Niyazov RR, Dranitsyna MA, Vasiliev AN, Gavrishina EV. Biosimilars: development and investigation using achievements in modern biotechnology. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(6):548-560. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12576>

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: <https://www.dia-endojournals.ru/jour/about/submissions>

Рукописи к рассмотрению принимаются только через сайт журнала <https://www.dia-endojournals.ru/>. Редакция настоятельно рекомендует использовать структурно-стилевой шаблонный WORD-документ для создания

и форматирования 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.
<https://www.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.

