

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

# Сахарный диабет

Diabetes mellitus

ТОМ 24  
выпуск 1 (2021)

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 22.01.2021 г.  
Подписано в печать 08.02.2021 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 24, №1

Январь-Февраль

2021

## ДВУХМЕСЯЧНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

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

**ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**

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

**НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР**

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

**ЗАВЕДУЮЩАЯ РЕДАКЦИЕЙ**

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

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

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

#### FOUNDERS & PUBLISHER

Endocrinology Research Centre,  
Russian Association of Endocrinologists

#### INDEXATION

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

SCOPUS metrics	CiteScore 2018	<b>1.60</b>
	SJR 2018	<b>0.192*</b>
	SNIP 2018	<b>0.475</b>

\*Q3 in "Internal Medicine" category

#### EDITORIAL CONTACT

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

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

**WEB:** www.endojournals.ru

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

**Fax:** +7 (499) 124-6203

#### PRINTING HOUSE

LLC "Typography "Printing master"

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

#### SUBSCRIPTION

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. 24 Issue 1 January-February 2021**

## 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

ЮБИЛЕЙ		JUBILEE GREETINGS	
М.В. Шестакова, Н.Б. Лебедев <b>«И ОДИН В ПОЛЕ ВОИН, ЕСЛИ ОН — ДЕДОВ»</b>	4	Shestakova M.V., Lebedev N.B. <b>HE IS A ONE-MAN ARMY IF HE IS DEDOV</b>	
<b>ПОЗДРАВЛЕНИЯ ЮБИЛЯРУ ОТ КОЛЛЕГ-ЭНДОКРИНОЛОГОВ</b>	6	<b>JUBILEE GREETINGS FROM ENDOCRINOLOGISTS</b>	
<b>ПОЗДРАВЛЕНИЯ ИВАНУ ИВАНОВИЧУ ДЕДОВУ ОТ МОЛОДЫХ СОТРУДНИКОВ НМИЦ ЭНДОКРИНОЛОГИИ</b>	9	<b>JUBILEE GREETINGS FROM YOUNG ENDOCRINOLOGISTS</b>	
ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ		THE HISTORY	
И.И. Дедов, М.В. Шестакова <b>К СТОЛЕТИЮ ОТКРЫТИЯ ИНСУЛИНА</b>	11	Dedov I.I., Shestakova M.V. <b>ON THE CENTENARY OF THE INSULIN DISCOVERY</b>	
ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		ORIGINAL STUDIES	
Е.М. Зелтынь-Абрамов, М.А. Лысенко, Н.Ф. Фролова, Т.Н. Маркова, Н.И. Белавина, Н.Н. Клочкова, С.В. Кондрашкина, Р.Т. Исхаков, А.И. Ушакова <b>ФАКТОРЫ РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА COVID-19 И ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТОЦИЛИЗУМАБА У ПАЦИЕНТОВ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ В ИСХОДЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК</b>	17	Zeltyin-Abramov E.M., Lysenko M.A., Frolova N.F., Markova T.N., Belavina N.I., Klochkova N.N., Kondrashkina S.V., Iskhakov R.T., Ushakova A.I. <b>RISK FACTORS OF ADVERSE OUTCOME OF COVID-19 AND EXPERIENCE OF TOCILIZUMAB ADMINISTRATION IN PATIENTS ON MAINTENANCE HEMODIALYSIS DUE TO DIABETIC KIDNEY DISEASE</b>	
Т.А. Зеленина, В.В. Салухов, А.Б. Земляной, С.Г. Железняк, О.А. Клиценко <b>НАРУШЕНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО КРОВОТОКА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ АВТОНОМНОЙ НЕЙРОПАТИЕЙ</b>	32	Zelenina T.A., Salukhov V.V., Zemlianoi A.B., Zheleznjak S.G., Klitsenko O.A. <b>IMPAIRMENT OF MICROVASCULAR BLOOD FLOW IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES AND CARDIOVASCULAR AUTONOMIC NEUROPATHY</b>	
Д.С. Кондратьева, С.А. Афанасьев, О.В. Будникова, И.Н. Ворожцова, Ш.Д. Ахмедов, Б.Н. Козлов <b>СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СЕРДЦА ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА. РИТМОИНОТРОПНАЯ РЕАКЦИЯ ИЗОЛИРОВАННОГО МИОКАРДА ПРИ РАЗНОМ УРОВНЕ ГЛИКИРОВАННОГО ГЕМОГЛОБИНА</b>	45	Kondratieva D.S., Afanasiev S.A., Budnikova O.V., Vorozhcova I.N., Akhmedov S.D., Kozlov B.N. <b>STRUCTURAL AND FUNCTIONAL INDICATORS OF THE HEART OF PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS. RHYTHMOINOTROPIC RESPONSE ISOLATED MYOCARDIUM AT DIFFERENT LEVELS OF GLYCATED HEMOGLOBIN</b>	
Н.Д. Бабанов, Д.В. Фролов, Е.В. Крюков, Е.Н. Панова, О.В. Кубряк <b>ИССЛЕДОВАНИЕ РЕГУЛЯЦИИ ДВИГАТЕЛЬНОЙ НАГРУЗКИ ТРЕНИНГА С ВИЗУАЛЬНОЙ ОБРАТНОЙ СВЯЗЬЮ У ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИЕЙ</b>	55	Babanov N.D., Frolov D.V., Krukov E.V., Panova E.N., Kubryak O.V. <b>STUDY OF MOTOR LOAD REGULATION TRAINING WITH VISUAL FEEDBACK IN PATIENTS WITH DIABETIC POLYNEUROPATHY</b>	
ОБЗОР		REVIEW	
Л.И. Ибрагимова, Е.А. Колпакова, А.В. Дзагахова, Л.В. Егшатын, Е.В. Покровская, О.С. Деревянко, Т.В. Никонова <b>РОЛЬ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА В РАЗВИТИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА</b>	62	Ibragimova L.I., Kolpakova E.A., Dzagakhova A.V., Egshatyan L.V., Pokrovskaya E.V., Derevyanko O.S., Nikonova T.V. <b>THE ROLE OF THE GUT MICROBIOTA IN THE DEVELOPMENT OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS</b>	
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ		CASE REPORT	
М.Р. Рагимов, Д.Д. Омельчук, Л.И. Ибрагимова, О.С. Деревянко, Т.В. Никонова <b>КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ МЕДЛЕННО РАЗВИВАЮЩЕГОСЯ ИММУНООПОСРЕДОВАННОГО ДИАБЕТА У 14-ЛЕТНЕГО ПАЦИЕНТА</b>	70	Ragimov M.R., Omelchuk D.D., Ibragimova L.I., Derevyanko O.S., Nikonova T.V. <b>SLOWLY EVOLVING, IMMUNE-MEDIATED DIABETES IN 14-YEAR-OLD PATIENT: A CASE REPORT</b>	
НОРМАТИВНЫЕ ДОКУМЕНТЫ		REGULATORY DOCUMENTS	
И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.Ю. Майоров, Т.В. Никонова, Г.Р. Галстян, М.Ш. Шамхалова, О.К. Викулова, В.Ю. Калашников, Н.Г. Мокрышева <b>ПОЗИЦИЯ ФГБУ «НМИЦ ЭНДОКРИНОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ О НЕОБХОДИМОСТИ ВАКЦИНАЦИИ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ПРОТИВ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ</b>	74	Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Nikonova T.V., Galstyan G.R., Shamkhalova M.Sh., Vikulova O.K., Kalashnikov V.Yu., Mokrysheva N.G. <b>ENDOCRINOLOGY RESEARCH CENTRE STATEMENT ABOUT COVID-19 VACCINATION OF DIABETES MELLITUS PATIENTS</b>	
И.И. Дедов, М.В. Шестакова, В.А. Петеркова, А.Ю. Майоров, Г.Р. Галстян, О.К. Викулова <b>ПРОЕКТ РЕКОМЕНДАЦИЙ РОССИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ ЭНДОКРИНОЛОГОВ (РАЭ) ПО ПРИМЕНЕНИЮ БИОСИМИЛЯРОВ ИНСУЛИНА</b>	76	Dedov I.I., Shestakova M.V., Peterkova V.A., Mayorov A.Yu., Galstyan G.R., Vikulova O.K. <b>RUSSIAN ASSOCIATION OF ENDOCRINOLOGIST DRAFT RECOMMENDATION ON INSULIN BIOSIMILARS USING</b>	

## «И ОДИН В ПОЛЕ ВОИН, ЕСЛИ ОН — ДЕДОВ»

© М.В. Шестакова<sup>1</sup>, Н.Б. Лебедев<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>директор института диабета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup>в 1990–1994 гг. — зав. детским отделением диабета Института детской эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» (ныне — НМИЦ эндокринологии), главный внештатный детский эндокринолог г. Москвы

<sup>3</sup>с 1995 г. — компания ООО «Ново-Нордиск», Москва

**К ЮБИЛЕЮ АКАДЕМИКА РАН, ПРЕЗИДЕНТА ФГБУ «НМИЦ ЭНДОКРИНОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ, ПРЕЗИДЕНТА РОССИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ ЭНДОКРИНОЛОГОВ, ГЛАВНОГО ВНЕШТАТНОГО ЭНДОКРИНОЛОГА МЗ РФ ИВАНА ИВАНОВИЧА ДЕДОВА**



Иван Иванович Дедов

**12-го февраля 2021 г. исполняется 80 лет нашему любимому учителю, другу, наставнику и покровителю — академику РАН Дедову Ивану Ивановичу.**

Уже более 30 лет мы имеем счастье идти с ним одной дорогой и служить одному делу в стенах Эндокринологического научного центра (ныне — ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России). Есть что вспомнить, потому что многие исторические события (можно сказать, революционные) происходили прямо на наших глазах, и самое непосредственное участие в них принимал

академик Дедов. Эти события в корне перевернули жизнь наших сограждан, больных сахарным диабетом — благодаря чему они получили реальную возможность долгой качественной жизни, и многие из них дожили до сегодняшних дней!

Давайте попробуем открутить колесо истории на 30–50 лет назад и оценим ситуацию с обеспеченностью больных инсулинами в СССР и, соответственно, в Российской Федерации.

В 70-е и 80-е годы прошлого века в стране использовались исключительно отечественные инсулины и у взрослых, и у детей. Все заводы по производству инсулина — их в СССР было шесть — выпускали «грязные» неочищенные препараты, полученные из «смешанных» экстрактов поджелудочной железы крупного рогатого скота, свиней и овец. Это простой свиной инсулин, ИЦС А (инсулин-цинк-суспензия аморфный), ИЦС К (инсулин-цинк-суспензия кристаллический), ПЦИ (протамин-цинк-инсулин) и прочие. Они спасали больным жизнь, но их качество и степень очистки не позволяли достигать хорошего контроля гликемии. Введение таких инсулинов вызывало тяжелые системные и местные аллергические реакции с асептическим поражением мышц, костей, особенно у детей и подростков. У большинства больных развивались признаки липодистрофий в местах инъекций (по типу либо гипертрофического, либо атрофического типа). Взрослые пациенты быстро, в течение нескольких лет, теряли зрение, нормальную функцию почек и нуждались в лечении гемодиализом, им ампутировали ноги... У значительной части детей к подростковому возрасту развивались синдромы Мориака и Нобекура (отставание роста и полового развития, жировая инфильтрация печени на фоне хронической декомпенсации), то есть то, что сейчас уже и не встретишь, а можно увидеть только по фотографиям в учебниках эндокринологии.

Все эти проблемы обусловили неприемлемость ситуации с дальнейшим использованием таких инсулиновых препаратов: вместо качественной жизни, вместо возможности трудиться, учиться, быть полноценными членами общества сотни тысяч больных превращались буквально за несколько лет в инвалидов, а многие пополняли печальную статистику людей, преждевременно уходящих их жизни.

И всем пациентам (и, конечно, их лечащим врачам) очень повезло, что в такой сложной ситуации (а надо просто вспомнить, что вообще в нашей стране творилось на рубеже 80-х и 90-х годов!) нашлся человек, который смог своей энергией, упорством, целеустремленностью не просто поднять эту проблему на уровне Правительства, но и постараться ее решить. Ведь озвучить проблему может практически любой, кто понимает ее суть, а вот решить ее удастся единицам. И чем больше масштаб проблемы, тем сложнее это сделать.

В 1988 г. Иван Иванович Дедов был назначен главным внештатным эндокринологом Минздрава СССР. И сразу началась работа!

Очевидно, что просто остановить производство некачественных инсулинов на отечественных заводах невозможно, поскольку инсулины — это жизненно важная группа препаратов, и в противном случае около миллиона пациентов могли лишиться, пускай и плохо, но хоть какого-то источника поддержания жизни. Улучшить качество российских инсулинов или модернизировать технологии производства на отечественных заводах было также нереально. На это могли уйти годы!

В эти сложные времена Иван Иванович находит слова, аргументы и факты и убеждает лично академика Е.И. Чазова (он был в это время министром здравоохранения СССР) и Правительство страны в необходимости закупок высококачественных **человеческих (!)** инсулинов западных компаний.

Иван Иванович по дипломатическим и правительственным каналам вышел на признанных в то время мировых лидеров в производстве высококачественных инсулинов, а именно компанию «Эли Лилли» (США) и компанию «Ново Нордиск» (Дания). Были проведены соответствующие встречи и переговоры (Иван Иванович лично выезжал в эти страны), и датская компания заявила о своей готовности помочь. Были достигнуты договоренности о том, что датские генно-инженерные человеческие инсулины Актрапид и Протафан, которые в Югославии использовались под брендовыми названиями ХомоРап и Хомофан, будут зарегистрированы в СССР. Но в стране в тот период были нелегкие времена, и не было возможности расплачиваться твердой валютой. Казалось бы, опять тупик... Но и здесь был найден выход из положения! С 1989 г. датские инсулины начали поступать в нашу страну через Югославию, за что СССР расплатился нефтью.

Это была реальная революция в клинической диабетологии. Производство инсулинов на отечественных заводах было прекращено с 01.01.90 г. согласно Приказу Минздрава СССР № 601 от 03.08.1988 г.<sup>1</sup>

**Комментарий.** Сейчас в стране возобновилось производство инсулинов на новом технологическом уровне. Эти препараты относятся к категории биосимиляров. Российским законодательством установлены необходимые этапы предрегистрационных испытаний таких

препаратов, включающие клэмп-исследования с оценкой фармакокинетики, фармакодинамики и иммуногенности препаратов. Отечественные препараты инсулина, успешно прошедшие все перечисленные этапы клинических испытаний, могут считаться биоэквивалентными оригинальному препарату инсулина.

Но и это еще не все! На рубеже 1991–1992 гг. Ивану Ивановичу удалось сделать настоящий подарок всем детям с сахарным диабетом в Советском Союзе. На тот момент в СССР насчитывалось около 25 000 таких детей. Так вот, опять же при поддержке МЗ и Правительства было принято решение об одномоментной закупке годового запаса не просто инсулина для шприцев, а человеческих инсулинов **в шприц-ручках!**

Это сегодня «инсулиновая шприц-ручка» звучит почти как само собой разумеющееся, а тогда это был еще один прорыв, который касался самых маленьких больных – детей с диабетом. Собственно, с этого момента при личной поддержке Ивана Ивановича началось внедрение самых современных систем доставки инсулина: шприц-ручек, картриджей, вставляющихся в специальную полость ручки, и тончайших, почти безболезненных игл для введения. Сначала этот процесс коснулся детей, потом он распространился на подростков, учащуюся и работающую молодежь, на беременных женщин, и очень быстро эта инновация была распространена на все остальные категории пациентов.

Вот так энтузиазм, целеустремленность и личная ответственность за судьбы сотен тысяч пациентов радикально изменили ситуацию в стране. Конечно, это стало возможным благодаря дружественной работе Правительства и ведущих министерств страны, но ведь ответственных чиновников, принимающих решения, нужно было убедить, найти среди них единомышленников! Чтобы такая непростая схема заработала, нужен был так называемый «пейсмейкер», т.е. лидер, который смог бы всю эту последовательность сконструировать и запустить. Здесь однозначно сказался талант Ивана Ивановича, который смог на всех инстанциях доказать свою правоту и убедить в необходимости такого революционного преобразования.

В последующие годы академик Дедов еще не раз отстаивал не словом, а делом интересы пациентов, чтобы в России больные получали самые лучшие, самые эффективные и самые безопасные препараты, будь то инсулины или другие средства для лечения эндокринных заболеваний. В 1996 г. И.И. Дедов сумел убедить Правительство России утвердить финансирование Федеральной целевой программы «Сахарный диабет», реализация которой дала мощный толчок развитию диабетологической службы в стране — настолько мощный, что в 2015 г., по оценкам Всемирной организации здравоохранения, **Россия заняла третье место в десятке лидеров** по борьбе с неинфекционными заболеваниями и, в частности, с сахарным диабетом!

**Это лишь краткая зарисовка того, что может сделать неравнодушный, болеющий за дело и невероятно талантливый человек, если он —**  
**ИВАН ИВАНОВИЧ ДЕДОВ!**

<sup>1</sup> Приказ Минздрава СССР № 601 от 03.08.1988 г.: «Исключить из Государственного реестра и рекомендовать прекратить производство в соответствии с установленными в приложении сроками устаревшие и малоэффективные средства: Инсулин для инъекций, Протамин-цинк-инсулин для инъекций, Суспензия цинк-инсулина кристаллическая для инъекций с 01.01.90 г.

## ПОЗДРАВЛЕНИЯ ЮБИЛЯРУ ОТ КОЛЛЕГ-ЭНДОКРИНОЛОГОВ

### **ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЙ ИВАН ИВАНОВИЧ!**

**Примите искренние поздравления с юбилеем от эндокринологов Тюменской области!**

Мы от всей души признательны Вам за предоставленную возможность практическим врачам из дальних регионов России принимать активное участие в научно-практических конгрессах и конференциях, школах для врачей и экспертных советах, которые стали традиционными и приобрели международный уровень.

Искренне благодарны Вам за участие в становлении и огромный вклад в развитие эндокринологической службы Тюменского региона, а также за моральную поддержку и профессиональную солидарность!

Желаем Вам всех благ, которые может судьба преподнести человеку, — крепкого здоровья, благополучия, изобилия в доме, любви и согласия в семейном кругу. Пусть исследовательский азарт дает импульс к дальнейшей активной и созидательной деятельности еще на долгие годы вперед на благо процветания российской эндокринологии!

***С уважением и признательностью, профессор Людмила Александровна Суплотова, коллектив курса эндокринологии Тюменского государственного медицинского университета и Ассоциация эндокринологов Тюменской области.***

### **ДОРОГОЙ ИВАН ИВАНОВИЧ!**

Большой честью считаю лично для себя быть знакомым с Вами. Ваш высокий профессионализм, персональная ответственность, требовательность, в первую очередь к себе, вызывают глубокое уважение и доверие людей, работающих рядом. Быть руководителем — непростая миссия, тем более там, где это касается благополучия людей. Принимать решения, от которых во многом зависит здоровье миллионов пациентов, — это не только сверхответственная задача, но и ежедневный кропотливый труд, с которым Вы с честью справляетесь на протяжении вот уже многих десятилетий. Ваш вклад в развитие отечественной медицины и заслуги в современной науке трудно переоценить, они получили самое широкое общественное признание и признание государства. Возглавляемая Вами служба является примером четко функционирующего, скоординированного «организма», благодаря которому люди имеют возможность получать достойное лечение и улучшать качество своей жизни, что, безусловно, положительно влияет на общее благополучие нашей страны.

Воспитанная Вами блестящая плеяда молодых ученых, для которых Ваши человеческие качества, целеустремленность и смелость идей являются безупречным примером, достойно продолжает традиции отечественной эндокринологии и с честью представляет науку в нашей стране и за рубежом.

За почти 40-летнюю историю Вашего руководства Эндокринологический научный центр стал поистине легендарным медицинским брендом в нашей стране, а придание ему статуса Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии только усилило его влияние на все стороны жизни эндокринологического сообщества в Российской Федерации. Сегодня мы все очень гордимся достижениями НМИЦ эндокринологии — суперсовременного медицинского учреждения, где используются самые прогрессивные лечебные и образовательные технологии, проводятся уникальные фундаментальные и прикладные научные исследования.

Особенно убедительными оказались проактивные меры, предпринятые Вами и Вашей командой в текущий и ныне период пандемии новой коронавирусной инфекции, которые не только объединили усилия эндокринологов практически от Калининграда до Владивостока в борьбе с пандемией, но и реально способствовали снижению летальности и частоты развития осложнений среди пациентов с сахарным диабетом в это сложное для страны время.

**В этот знаменательный день Вашего юбилея примите от меня лично и эндокринологов Санкт-Петербурга слова благодарности за Ваш труд, сердечные поздравления и самые добрые пожелания! Крепкого Вам здоровья, профессионального и творческого долголетия, энергии и вдохновения!**

***С уважением, Главный эндокринолог МО РФ, Главный эндокринолог Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, начальник кафедры военно-полевой терапии ВМедА им. С.М. Кирова, Заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор Ю.Ш. Халимов.***

**ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЙ ИВАН ИВАНОВИЧ!**

От имени всех эндокринологов Красноярского края и от себя лично сердечно поздравляю Вас с Юбилеем и искренне желаю доброго здоровья и многих лет дальнейшей плодотворной деятельности в качестве флагмана отечественной медицины!

Ваши энергия, знания и опыт, вложенные в развитие лучших традиций российской эндокринологии, укрепление связей центра и регионов, улучшение системы преемственности в службе, принесли потрясающие результаты в масштабе всей страны. А фундаментом нашего

успешного развития является созданный Вами Эндокринологический центр, ставший главным научно-методическим и лечебным центром Российской Федерации, воспитавшим уже не одно поколение специалистов-эндокринологов. Мне тоже посчастливилось быть одним из них. И я искренне благодарен Вам, Иван Иванович, и горжусь тем, что Вы стали моим учителем, наставником и научным руководителем.

Ваш юбилей — прекрасный повод поблагодарить Вас за всестороннюю поддержку и внимание, которое вы всегда оказывали эндокринологической службе Красноярского края. Спасибо Вам за умение помогать и вдохновлять!

***С искренним уважением и глубокой признательностью, С.А. Догадин, профессор, главный эндокринолог Красноярского края, заведующий эндокринологическим центром Краевой клинической больницы.***

Ноябрь 1989 года, Москва, разгар перестройки, гласности и торжества демократии...

Институт экспериментальной эндокринологии и химии гормонов Академии медицинских наук СССР стал эпицентром главного медицинского события уходящего года — открытого собрания коллектива с программными выступлениями трех претендентов на должность директора.

Председательствовал министр здравоохранения СССР, академик Евгений Иванович Чазов. А нам, ординаторам, было разрешено присутствовать на собрании. Приглашены были также представители самых популярных изданий, в том числе немедицинских.

По правде говоря, уже тогда было очевидно, что мы стали свидетелями чего-то важного, необычного, а теперь, по прошествии лет, осознаю огромное значение этого события для отечественной эндокринологии. Оно по факту стало судьбоносным для многих тысяч людей, в том числе и для меня.

Именно на этом собрании мне впервые посчастливилось увидеть Ивана Ивановича Дедова. Его выступление было ярким, конкретным и кратким. Три тезиса, три установки, три задачи — сделать эндокринологию одной из самых почитаемых медицинских и научных дисциплин, обеспечить доступность современных и качественных препаратов инсулина для всех пациентов с сахарным диабетом и построить новое здание будущего Эндокринологического центра. Тогда это казалось мечтой, но та убедительность, с которой говорил Иван Иванович, не оставила равнодушным никого из сидящих в зале, что и отразилось на итогах голосования рабочего коллектива: единогласно — ЗА Дедова И.И.

Думаю, уместно сказать, что некоторые успешно пролеченные пациенты или коллеги, которые давно не были в нашем Центре, проезжая мимо здания на Дмитрия

Ульянова, 11 или заезжая сюда, не верят своим глазам, а некоторые — в полном замешательстве. От многих из них слышал, что и «привезли их не туда», что «это какая-то ошибка, и такого не может быть», а еще восклицания — «фантастика», «произошло какое-то чудо».

Друзья, это не чудо, это исполнение мечты, и мечты не только Ивана Ивановича, но и каждого из нас! И дело, знаете, не только в красивых и современных корпусах, а в реализации главной задачи — создании новых уникальных направлений современной эндокринологии, и не только эндокринологии, а многих отраслей медицины, без которых сегодня невозможно представить дальнейшее развитие науки и практики. Важно понимать, что для реализации всего этого потребовались огромные усилия, неимоверный труд, колоссальное терпение!

Спустя годы, имея счастливую возможность быть рядом с Иваном Ивановичем в ряде поездок на научные конгрессы, убеждался, что личному обаянию и харизме академика Дедова подвластно не только врачебное и научное сообщество. Будучи участниками 50-й сессии Европейского общества по изучению сахарного диабета, проходившей в замечательной Вене, мы были приглашены на концерт симфонической музыки в знаменитый Музикферайн, где за дирижерским пультом в тот вечер был Марис Янсон. Всем известны любовь и тонкое понимание Иваном Ивановичем классической музыки, особенно симфонической. Мы сидели очень близко к оркестру. Знаменитый дирижер, каждый раз поворачиваясь к публике, направлял свой взгляд, как мне казалось, в нашу сторону, жестом и движением рук выражая свою признательность. Мои сомнения развеялись, когда после завершения концерта в вестибюле нас догнал один из служителей зала и вручил Ивану Ивановичу диск с записью Венского Симфонического от имени самого маэстро!

***Доктор медицинских наук, профессор, и.о. заместителя директора Института диабета, заведующий отделением диабетической стопы ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Гагик Радикович Галстян.***

Если говорить глобально, то благодаря Ивану Ивановичу Дедову российская эндокринология, которая 30 лет назад была небольшой, малозаметной частью терапии, оформилась в самостоятельное направление и стала одной из ведущих специальностей.

Но мне хочется отметить то обучающее направление, которым я занимаюсь всю жизнь и развитие которого инициировал Иван Иванович. Именно с его приходом в Институт экспериментальной эндокринологии и химии гормонов, который практически сразу стал Эндокринологическим научным центром, и связано создание первой настоящей «Школы диабета» для пациентов. Сегодня мы привыкли к «школам», которые работают по всей стране, и даже не можем представить лечение без обучения. Но так было не всегда. Именно Иван Иванович 30 лет назад увидел необходимость в структурированном обучении пациентов с сахарным диабетом самостоятельному управлению заболеванием. Но сначала должны были обучиться мы с коллегами, и Иван Иванович направил нас набираться опыта за рубежом — в Швейцарию, Германию, Италию. Я был рад тому, что академик выбрал меня и направил в длительную стажировку в клинику эндокринологии Венского университета. Для меня и всех коллег обучение за рубежом стало бесценным опытом познания не только научных и клинических аспектов сахарного диабета, но и педагогических, и психологических приемов, которые необходимо применять в работе с каждым пациентом.

Но так как я занимаюсь сахарным диабетом, то снова вернусь ко времени глобальных перемен в диабетоло-

гии, которое началось 30 лет назад и еще не закончилось. Иван Иванович инициировал принятие в 1996 году Федеральной целевой программы «Сахарный диабет», которая позволила нам выйти на принципиально иной уровень оказания помощи пациентам. Мы участвовали в первом в России международном исследовании нового аналога инсулина по стандартам GSP, в России были зарегистрированы и распространены средства самоконтроля глюкозы крови, инсулиновые помпы. Это был настоящий прорыв в лечении сахарного диабета. Дети с сахарным диабетом получили возможность вести нормальный образ жизни, а женщины с диабетом стали намного чаще рожать здоровых детей.

Большой общественной заслугой Ивана Ивановича стало создание пациентской организации — Общероссийской общественной организации инвалидов «Российская Диабетическая Ассоциация». Сегодня в России создано более 50 региональных и местных отделений ассоциации, а с 2000 года мы представлены в мировом сообществе диабетических организаций, входя в состав Международной Диабетической Федерации (IDF). Ассоциация давно стала большой силой, способной влиять на принятие решений на законодательном и исполнительном уровне, защищать права пациентов.

**Какой Иван Иванович человек? Как описать его личность? Она в его делах — всегда больших и важных. И только мудрость Ивана Ивановича, его проницательность позволяют ему осуществлять все его действительно грандиозные планы.**

***Заведующий отделом прогнозирования  
и инноваций диабета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»  
Минздрава России, доктор медицинских наук  
Александр Юрьевич Майоров.***

## ПОЗДРАВЛЕНИЯ ИВАНУ ИВАНОВИЧУ ДЕДОВУ ОТ МОЛОДЫХ СОТРУДНИКОВ НМИЦ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Сахарный диабет — одна из основных медико-социальных проблем XXI в., серьезнейшая угроза, стоящая перед человечеством. Борьба с этим заболеванием находится в ряду приоритетных задач, стоящих перед специалистами здравоохранения во всем мире.

Успехи отечественной диабетологии во многом связаны с личностью Ивана Ивановича Дедова, президента ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, члена Президиума РАН, академика РАН, доктора медицинских наук, профессора, президента Российской ассоциации эндокринологов, главного внештатного специалиста эндокринолога Минздрава России. В этом году мы празднуем юбилей Ивана Ивановича.

Молодые сотрудники Института диабета: научный сотрудник Артемова Екатерина Викторовна, старший научный сотрудник, к.м.н. Железнякова Анна Викторовна, старший научный сотрудник, к.м.н. Зайцева Екатерина Леонидовна и ведущий научный сотрудник, к.м.н. Шестакова Екатерина Алексеевна рассказали о нем, поделились своими воспоминаниями о первом знакомстве и о том, чему научились у академика Дедова.

### — ВЫ МОЖЕТЕ ВСПОМНИТЬ МОМЕНТ ПЕРВОГО ЗНАКОМСТВА С ИВАНом ИВАНОВИЧЕМ?

**Шестакова Е.А.:** Ивана Ивановича я знаю всю свою жизнь! Наверное, этим мало кто может похвастаться. Дома часто говорили о событиях, которые происходили благодаря Ивану Ивановичу, поэтому, когда я пришла в ЭНЦ, мне было очень интересно лично узнать нашего уникального лидера! Еще в ординатуре стало понятно, что ЭНЦ — это огромный мир. И сделать так, чтобы такой большой коллектив работал в унисон, очень сложно. Поэтому, когда я приступила к работе в Центре и стала больше общаться с Иваном Ивановичем, мне хотелось не упустить ни одного его слова, так как он рассказывал о своих ценностях, делился принципами организации работы.

**Зайцева Е.Л.:** Мое первое знакомство с Иваном Ивановичем состоялось заочно во время обучения в Московской медицинской академии при прохождении курса эндокринологии. Каждый студент постигал азы эндокринологии, изучая знаменитый учебник, написанный Иваном Ивановичем Дедовым, Галиной Афанасьевной Мельниченко и Валентином Викторовичем Фадеевым.

Позже, когда мне посчастливилось оказаться в числе поступивших в ординатуру ФГБУ «Эндокринологический научный центр», я была поражена уникальной атмосферой этого лечебного учреждения: ЭНЦ не был похож на те лечебные учреждения, в которых проходило обучение ранее.

Поражал масштаб центра, где «под одной крышей» пациент может получить всю необходимую помощь огромной мультидисциплинарной команды: эндокринолога, офтальмолога, кардиолога, невролога, нефролога, хирурга и прочих специалистов. Более того, эта команда состоит из признанных специалистов мирового уровня.

Естественно, было сразу понятно, что это заслуга директора, именно благодаря его руководству, дальновидности и мудрости стало возможным создать такой храм эндокринологии.

**Артемова Е.В.:** С теплотой и трепетом вспоминаю свой первый визит в ЭНЦ, когда я четко решила, что хочу обучаться только в этом месте. Затем вступительный

экзамен, когда я впервые увидела Ивана Ивановича. С того времени прошло 10 лет: очень важный период становления меня как врача и исследователя, и я очень благодарна судьбе, что этот путь я прошла в наших стенах, под руководством академика Дедова.

**Железнякова А.В.:** Мое первое знакомство с ЭНЦ и Иваном Ивановичем началось на четвертом курсе университета во время электива по эндокринологии. В тот момент храм наших знаний был шестиэтажным зданием. Теперь Центр представляет собой воплощение мечты не только для специалиста здравоохранения и науки, но и для наших пациентов. Он объединил современный высокотехнологический подход с человеческим отношением к каждому. За всем этим перевоплощением и динамическим развитием стоит личность Ивана Ивановича.

### — КАЖДАЯ ИЗ ВАС РАБОТАЕТ В РАЗЛИЧНЫХ ПОДРАЗДЕЛЕНИЯХ ИНСТИТУТА ДИАБЕТА, РАССКАЖИТЕ О НИХ.

**Зайцева Е.Л.:** Проходя обучение в отделении диабетической стопы, а позже и став его сотрудником, я узнала, что это уникальное отделение, не имеющее аналогов в мире, было создано благодаря поддержке и содействию Ивана Ивановича.

Специалисты отделения проходили обучение в различных клиниках за рубежом, после чего сумели консолидировать опыт зарубежных коллег и реализовать самые смелые мечты: в команде отделения есть эндокринологи-диабетологи, хирург, эндоваскулярный хирург, травматолог-ортопед. Ежедневно выполняются сложнейшие сосудистые и реконструктивные операции на нижних конечностях, применяются новейшие технологии, в том числе с использованием клеточных технологий, позволяющие сократить сроки заживления ран втрое. Благодаря слаженной работе мультидисциплинарной команды избежать ампутации удастся в 95% случаев, и пациент уходит от нас на своих ногах.

**Артемова Е.В.:** Я тоже являюсь сотрудником отделения диабетической стопы. Углубляясь в процесс нервной регуляции репарации тканей, был создан научный проект,

установлены и поддерживаются взаимодействия с научно-исследовательскими институтами Российской академии наук и МГУ. Благодаря обучению и возможности трудиться в стенах ЭНЦ я сформировалась как клиницист, получив уникальный опыт и знания из уст высококлассных специалистов в области эндокринологии. Сейчас я не представляю своей жизни без исследовательской работы и клинической деятельности в области осложнений сахарного диабета и диабетической стопы, и главным ориентиром на моем пути, безусловно, является Иван Иванович.

**Железнякова А.В.:** В 1996 г. по инициативе академичка РАН И.И. Дедова была создана система клинко-эпидемиологического мониторинга пациентов с СД в масштабах всей страны. В рамках реализации ФЦП «Сахарный диабет» был создан Регистр больных СД приказом Минздрава России №404 от 10.12.1996 г., методологическим и организационным референс-центром регистра стал ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

За более чем 20-летний период работа регистра сыграла ключевую роль в оценке распространенности СД и диабетических осложнений в РФ. С 2014 г. регистр трансформирован в единую федеральную базу данных с авторизованным кодом доступа, работающую в онлайн-формате, что позволило повысить ее эффективность в качестве ключевой информационно-аналитической платформы.

В 2002 г. началась реализация крупномасштабного проекта, инициированного президентом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России академиком РАН Иваном Ивановичем Дедовым, по клинко-эпидемиологическому мониторингу пациентов с СД в регионах РФ с использованием мобильного лечебно-диагностического модуля «Диабет-центр», или «Диамобилья», в рамках ФЦП «Сахарный диабет». Результаты первых выездов показали, что фактическая распространенность диабетических осложнений выше официально зарегистрированной в 3–4 раза. Данный проект продолжается и в настоящее время в рамках выполнения государственного задания Минздрава России, что имеет очень большое значение в совершенствовании работы диабетологической службы РФ.

#### — КАК, НА ВАШ ВЗГЛЯД, ИВАН ИВАНОВИЧ ПОВЛИЯЛ НА ВАШЕ СТАНОВЛЕНИЕ КАК ВРАЧА И ИССЛЕДОВАТЕЛЯ?

**Шестакова Е.А.:** Повлиял очень сильно. Из каждого момента общения с Иваном Ивановичем хотелось вынести самое ценное. Надо сказать, что Ивана Ивановича надо читать «между строк». Не всегда получалось это сделать! Но хочется надеяться, что самое важное удалось усвоить.

Как мне кажется, Иван Иванович всегда очень четко знает, к чему стремится. Всегда старается продумать несколько вариантов развития событий и заранее готовится как к положительному исходу, так и не самому благоприятному. И во всех ситуациях преодолевает обстоятельства и выходит чемпионом! Кому-то может показаться, что это везение, но я твердо уверена, что это результат большой работы и колоссального накопленного опыта. Но что меня восхищает больше всего, так это неустанная энергия Ивана Ивановича. Мне кажется, что уже в тот момент, когда цель достигнута, Иван Иванович,

не успевая насладиться победой, ставит перед собой новую, на наш неопытный взгляд, недостижимую цель.

Я благодарна своему руководителю Ивану Ивановичу, что он не позволяет останавливаться на достигнутом и довольствоваться прошлыми достижениями. Его личный пример невероятно мотивирует!

**Зайцева Е.Л.:** Иван Иванович всегда акцентирует внимание на пациенте и учит всех индивидуальному, персонализированному подходу, ведь мы «лечим не болезнь, а больного». Думаю, в том числе и благодаря этому подходу, пропагандируемому Иваном Ивановичем и реализуемому в центре, все пациенты уходят отсюда с улыбкой на лице и желанием возвращаться в ЭНЦ снова.

Обращают на себя внимание и то уважение и теплота, которую испытывает к Ивану Ивановичу каждый сотрудник центра, поражают его чувство юмора, уникальная эрудиция и, конечно же, его «твердая рука».

**Артемова Е.В.:** Вдохновенно слушая Ивана Ивановича на ученых советах, поражалась его цепкому взгляду, пылливому уму, таланту исследователя. Благодаря академику сформировалась область и моих научных интересов.

**Железнякова А.В.:** Все время обучения в ординатуре, аспирантуре мы ощущали на себе его незримое руководство, чуткое направление в нужную сторону наших зарождающихся мыслей и идей. Меня Иван Иванович всегда поражал своей масштабностью, умением посмотреть объективно издали и вывести основную идею. Его замечания и предложения неоценимы. Наш «alma mater» не может восприниматься отдельно от фигуры Ивана Ивановича. Именно он определяет настроение внутри коллектива, поднимает дух на свершение и реализацию, казалось бы, недостижимых задач. В присутствии Ивана Ивановича хочется всегда выглядеть и быть лучше, выпрямить спину, улыбнуться, сказать: «Иван Иванович, мы с Вами, мы благодарны, что Вы рядом с нами, что направляете и оберегаете».

#### — ПОМОГАЕТ ЛИ КАК-ТО ИВАН ИВАНОВИЧ МОЛОДЕЖИ?

**Зайцева Е.Л.:** Иван Иванович всегда акцентирует внимание на молодежи и предоставляет шанс себя проявить. По его инициативе в 2011 г. было создано Российское общество молодых эндокринологов (РОМЭ). На сегодняшний день организация представлена не только специалистами из Российской Федерации, но и из стран Европы, Азии и Африки. Ежегодно на всероссийских эндокринологических и диабетологических конгрессах предоставляется площадка для молодых эндокринологов, где специалисты, только начинающие свой путь, могут поделиться своим опытом, продемонстрировать результаты научных работ, решать актуальные проблемы в профилактике, диагностике и лечении заболеваний эндокринного профиля.

**Артемова Е.В., Железнякова А.В., Зайцева Е.Л. и Шестакова Е.А.:** От лица всех молодых эндокринологов поздравляем уважаемого Ивана Ивановича с юбилеем и от всей души желаем, прежде всего, здоровья, сил, задора, неиссякаемой энергии и вдохновения!

## К СТОЛЕТИЮ ОТКРЫТИЯ ИНСУЛИНА



© И.И. Дедов, М.В. Шестакова\*

Национальный медицинский центр эндокринологии, Москва

Открытие инсулина и начало его использования в 1921–1922 гг. совершили переворот как в эндокринологии, так и в медицине в целом. Это знаменательное событие подарило миллионам больных сахарным диабетом не только саму возможность жить, но и надежду на то, чтобы жизнь с этим заболеванием была полноценной.

В статье рассматриваются история открытия инсулина, а также эволюция нескольких поколений препаратов этого гормона и тех преимуществ каждого из поколений, которые кардинальным образом изменили не только продолжительность жизни, но и ее качество.

Первое поколение — инсулины животного происхождения и решения первых задач по их достаточному производству и очистке. Следующее поколение — человеческие инсулины, очистка которых также была важной проблемой. Третье поколение — аналоги инсулина, действие которых стало ближе к профилю действия природного инсулина. И последнее поколение — аналоги инсулина, наиболее близко имитирующие действие инсулина человека.

Наряду с развитием препаратов инсулина в статье прослеживается эволюция средств его введения.

*КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:* инсулин; 100 лет; аналоги

## ON THE CENTENARY OF THE INSULIN DISCOVERY

© Ivan I. Dedov, Marina V. Shestakova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

The discovery of insulin and the beginning of its use in 1921–1922 made a revolution in endocrinology and in medicine in general. This significant event gave millions of patients with diabetes not only the opportunity to live, but also the hope that their life with this disease would be full.

The article examines the history of insulin discovery, as well as the evolution of several generations of insulin preparations and the advantages of each of the generations that have radically changed not only life expectancy, but also its quality.

The first generation — insulins of animal origin and the solution of the first tasks of their sufficient production and purification. The next generation is human insulins, the purification of which was also a problem. The third generation is insulin analogues, the action of which became closer to the action profile of natural insulin. And the last generation — insulin analogues, most closely mimicking the action of endogenous insulin.

Along with the development of insulin preparations, the article traces the evolution of the devices of its administration.

*KEYWORDS:* insulin; 100 years; analogues

### БАНТИНГ И КОЛЛЕГИ

Меньше года осталось до знаменательной даты в истории — даты открытия и начала применения инсулина. Важность этого события выходит далеко за рамки клинической диабетологии и имеет большое значение как для медицины, так, пожалуй, и для всего человечества. Открытие и начало применения инсулина на рубеже 1921–1922 гг. позволило миллионам больных сахарным диабетом не просто получить избавление от быстрой и мучительной смерти, но и приобрести возможность жить долго и счастливо. Конечно, все, кто занимался и занимается вопросами лечения сахарного диабета, прекрасно знают, что прошло еще много десятилетий, прежде чем качество и продолжительность жизни лю-

дей, нуждающихся в инсулине, стали действительно приближаться к жизни людей, не имеющих этого заболевания, но те далекие события не становятся от этого менее значимыми.

В преддверии столетнего юбилея мы вспоминаем и отдаем дань уважения работам канадских врачей Фредерика Бантинга и Чарльза Беста и чуть позднее присоединившихся к ним Джона Маклеода и Джеймса Коллипа.

В последние месяцы 1921 г. после серии опытов Бантингу и его помощнику Бесту удалось добиться удивительного результата. После выделения из ткани поджелудочной железы экстракта его введение собаке по имени Маржори с удаленной поджелудочной железой позволило снизить уровень сахара в крови и предотвратить гибель животного (рис. 1) [1].





Рисунок 1. Доктор Бантинг и собака Маржори (фото из открытых источников).

Такой обнадеживающий результат позволил ученым решиться на введение очищенного экстракта (максимально по тем временам возможного) первым пациентам, находившимся в терминальной стадии заболевания сахарным диабетом. История предоставляет нам документально подтвержденное упоминание, датированное 22 января 1922 г., о первом пациенте Леонарде Томпсоне, 14 лет (фотография ребенка перед первой инъекцией и через 3 нед после начала лечения с тех времен фигурировала во всех учебниках эндокринологии) (рис. 2).

Конечно, история изучения возникновения сахарного диабета и его последствий началась намного раньше, и можно было бы вспомнить многие имена ученых и врачей-энтузиастов, которые внесли значительный вклад в изучение эндокринной физиологии и патологии поджелудочной железы. Но отдельно хочется упомянуть как минимум три имени. Это, конечно, Пауль Лангерганс, изучавший гистологию поджелудочной железы. Его заслуги были высоко оценены современниками, и, как мы знаем, островки скопления клеток, вырабатывающих вещество,

влияющее на уровень сахара в крови, в последующем были названы в его честь. Кроме того, другой немецкий ученый Оскар Минковский доказал, что появление сахара в моче развивается после удаления поджелудочной железы. И наконец, наш отечественный ученый Леонид Соболев (ученик Ивана Павлова) внес значительный вклад в изучение морфологии поджелудочной железы и ее роли в развитии диабета.

### ЭРА ЖИВОТНЫХ ИНСУЛИНОВ

Итак, Бантинг и его коллеги показали всему миру спасительные свойства экстракта поджелудочной железы для первых десятков пациентов. После таких обнадеживающих результатов для большого числа пациентов с сахарным диабетом 1 типа встал вопрос о массовом производстве, которое было не под силу никаким отдельным ученым и врачам-энтузиастам.

В этот период две компании: американская «Эли Лилли» и чуть позднее датская «Нордиск Инсулинлабораториум» быстро и эффективно запустили процесс коммерческого производства инсулина из животного сырья. Конечно, в те годы процесс очистки инсулина от примесей оставял желать лучшего. Из-за примесей у многих пациентов возникали выраженные местные реакции, а в местах инъекций быстро развивались липодистрофические явления [2]. Тем не менее проблема сохранения жизни перестала быть такой острой. Состоялся огромный прорыв в лечении смертельного до этого момента заболевания — сахарного диабета...

Первые 20 лет инсулин извлекали из животного сырья и использовали исключительно инсулины короткого действия, что, во-первых, было неудобно, потому что приходилось делать не менее 4–6 инъекций такого инсулина в сутки. Кроме того, из-за недостаточной очистки от примесей очень быстро возникали липодистрофические изменения (как по гипертрофическому, так и атрофическому варианту), нарушался процесс всасывания, создавая дополнительные проблемы в контроле

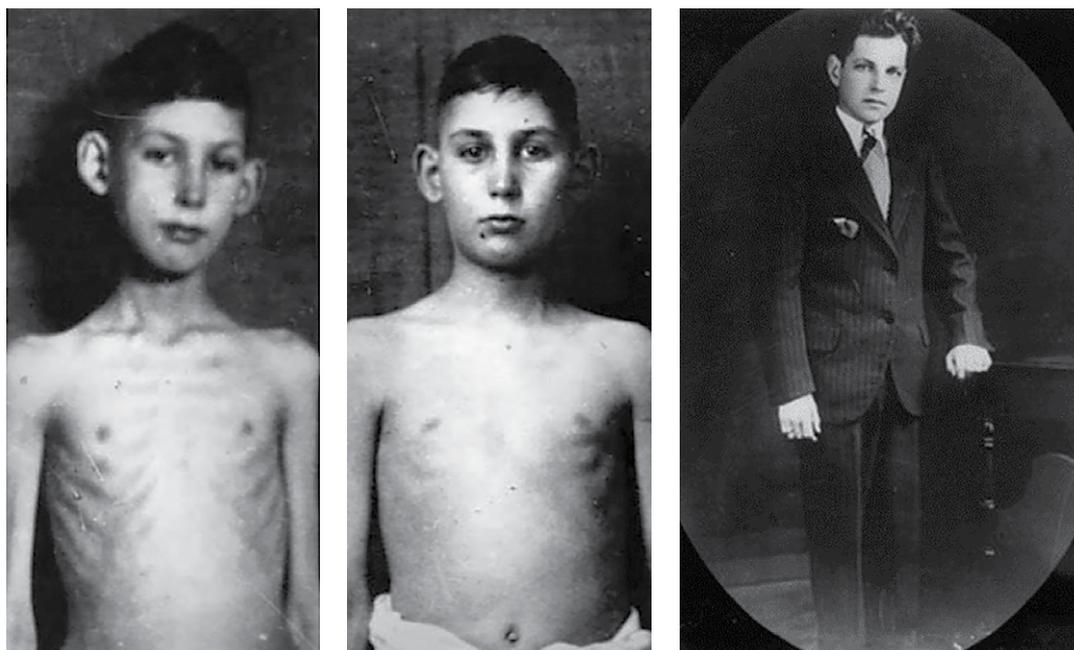


Рисунок 2. Леонард Томпсон до, во время лечения и по прошествии времени (фото из открытых источников).

за уровнем сахара в крови [3]. Не следует забывать, что в те времена качество игл для введения оставляло желать лучшего, это также способствовало развитию как липодистрофических, так и других местных реакций и последствий.

Стоит особо подчеркнуть важность создания первого инсулина длительного действия. Это сделал датский ученый Ганс Хагедорн, а инсулин, созданный им с использованием протамина в виде пролонгатора, был назван Нейтральный Протамин Хагедорна (НПХ). С момента его массового внедрения в 1946 г. следующие примерно 50 лет это был самый применяемый инсулин в мире.

Когда коммерческое производство инсулинов стало превращаться в рутинный процесс, остро встал вопрос о качестве очистки инсулина от различных примесей, поскольку используемый инсулин тогда получали из поджелудочных желез животных (коров, свиней и даже кашалота). Инсулины именно этих животных были наиболее близки по аминокислотной последовательности к инсулину человека. В этом плане наибольшим сходством обладает свиной инсулин, состоящий из 52 аминокислот. Он отличается по составу от человеческого инсулина только одной аминокислотой.

Основным загрязняющим веществом коммерческих инсулинов животного происхождения являлся проинсулин (предшественник инсулина). Поэтому с годами качество очистки инсулиновых препаратов стали определять по количеству молекул проинсулина на 1 миллион молекул чистого вещества. Появился специальный количественный показатель ppm (particles per million, частиц на 1 миллион). Но только к 70-м годам прошлого века технологии достигли такого уровня, когда удалось добиться, чтобы этот показатель составил  $\leq 10$  ppm. Такая чистота препарата стала называться «моноконпонентной степенью очистки» (MC). Если на флаконах тех времен можно было увидеть после названия инсулина эти две буквы, значит, пациенту вводили самый чистый и лучший по тем временам инсулин.

### ОТ ЖИВОТНЫХ ИНСУЛИНОВ К ИНСУЛИНАМ ЧЕЛОВЕКА

Уже во второй половине прошлого века стало очевидным, что быстро растущая общемировая потребность в инсулине скоро не сможет быть удовлетворена производимыми из животного сырья препаратами. Быстро росло число пациентов с сахарным диабетом 1 типа, а кроме того, все шире инсулин стал назначаться больным с сахарным диабетом 2 типа после значительной длительности болезни. Наряду с этим, ведущие специалисты понимали, что используемый многие годы белок, чужеродный собственному человеческому (пускай и отличающийся всего на 1 аминокислоту), — это не оптимальный вариант терапии.

Как только технологии позволили изменить ситуацию, одной из первых белковых молекул, которых это коснулось, стал как раз инсулин. Сначала, в самом конце 1970-х годов, была разработана технология ферментативной обработки свиного инсулина с заменой единственной аминокислоты, не соответствующей полной аминокислотной последовательности инсулина человека (треонин у человека и аланин у свиньи в положении

B30). Таким образом, впервые синтетическим образом был получен человеческий инсулин. Но при этом оставалась привязка к источнику сырья — поджелудочным железам животных.

В первой половине 1980-х годов, когда появились технологии генной инженерии, в качестве продуцента стали использовать генно-модифицированные штаммы дрожжей или кишечной палочки. При этом стали получать не просто человеческий генно-инженерный инсулин. Но, благодаря новейшим методам очистки, инсулин, практически свободный от примесей. Поэтому на производимых флаконах, а впоследствии и пенфиллах, после названия препарата появились две новые буквы HM (Human Monocomponent). Что означало — во флаконе (или пенфилле) находится человеческий инсулин моноконпонентной степени очистки. Инноваторами этих технологий опять стали две компании, уже упоминавшиеся выше, — «Эли Лилли» и «Ново Нордиск».

### СРЕДСТВА ДОСТАВКИ ИНСУЛИНА

Хотя средства введения (или доставки) как будто не связаны напрямую с самим инсулином и его свойствами, но о них также следует упомянуть, поскольку они не только явили собой отражение общего прогресса в лечении, но и значительно повлияли на качество жизни миллионов пациентов, каждый день которых связан с инъекциями.

В первую очередь стоит упомянуть созданную в 1985 г. шприц-ручку, где емкость для введения инсулина (получившая название пенфилл) была в патроне/гильзе. Она помещалась в полости ручки, а нажимная кнопка позволяла за одно нажатие вводить 2 Ед инсулина. Данная шприц-ручка была создана компанией «Ново Нордиск» (рис. 3). Примечательно, что вместе с ручкой в комплекте была впервые представлена атравматичная и асептическая игла специальной заточки, намного более тонкая, чем все предшествующие типы игл (толщиной всего лишь 27G) [4].



Рисунок 3. Первая шприц-ручка «НовоПен» (фото из открытых источников).



Рисунок 4. Первая инсулиновая помпа доктора Кадиша (фото из открытых источников).

В эти же 1980-е годы распространение стали получать инсулиновые портативные дозаторы инсулина, так называемые инсулиновые помпы, где основным лидером производства была компания «МиниМед». Потребовалось около 20 лет, чтобы от первой помпы, изобретенной доктором Кадишем, которая была размером с большой рюкзак, прийти к портативному устройству (рис. 4). Эта альтернативная режиму множественных инъекций система стала очень удобной и довольно надежной и полюбилась многим врачам и пациентам [5].

#### АНАЛОГИ ИНСУЛИНА ЧЕЛОВЕКА

Через 10–15 лет массового внедрения человеческих монокомпонентных инсулинов, несмотря на видимую идеальность применяемого лекарственного воздействия, — возмещение абсолютной (при сахарном диабете 1 типа) или относительной (при сахарном диабете 2 типа) инсулиновой недостаточности препаратами, полностью идентичными эндогенному инсулину, стали очевидны некоторые недостатки такого лечения. Главный среди них — это, конечно, нефизиологический способ доставки экзогенного инсулина и отсутствие этапа прохождения через печень, а также невозможность мгновенного начала его эффекта после подкожного введения. В то время как в здоровом организме секретируемый бета-клетками инсулин поступает сначала в печень и начинает действовать буквально через 2–3 минуты.

Поэтому, как следствие нефизиологического способа доставки инсулина, у большинства пациентов регистрировались частые гипогликемии, перепады гликемии в течение суток, отсутствие предсказуемости действия инсулинов даже при условии введения одинаковой дозы и схемы терапии изо дня в день.

Решение пришло сначала в виде гипотезы, а затем в виде разработки и внедрения в клиническую практику так называемых аналогов инсулина. Ноу-хау этого нового поколения инсулинов отличались у различных компаний, но принципы были схожими.

Во-первых, изменение в аминокислотной последовательности должно привести либо к ускорению времени начала действия и более сокращенному времени действия инсулина (для инсулинов короткого действия), либо, наоборот, более длительному, плавному и, в идеале, беспииковому действию (для инсулинов продленного действия) [6].

Во-вторых, изменение должно быть безопасным с точки зрения онкогенности и тератогенности.

В-третьих, изменение в аминокислотной последовательности не должно затрагивать те аминокислотные участки, которые отвечают за реализацию эффекта молекулы инсулина на уровне рецепторов клеток органов-мишеней.

Самым первым аналогом, зарегистрированным для применения в практике, оказался аналог инсулина короткого действия лизпро («Эли Лилли», 1995), а первым аналогом инсулина длительного действия стал гларгин 100 («Санофи», 2000).

В настоящее время в большинстве стран инсулиновые аналоги этой генерации являются самыми распространенными инсулинами в мире, а выпускаются они различными компаниями, включая отечественных производителей.

#### СЛЕДУЮЩЕЕ ПОКОЛЕНИЕ АНАЛОГОВ ИНСУЛИНА

Десятилетие, которое только что закончилось, ознаменовалось дальнейшими шагами по усовершенствованию возможностей препаратов инсулина. Идеология создания инсулинов аналогового ряда продолжила свое развитие.

Во-первых, были созданы два аналога, продолжительность действия которых больше 24 ч. Но главная их особенность — это ровный профиль действия, что заметно снижает риск любых гипогликемий по сравнению с аналогами инсулина предыдущего поколения. Это инсулин деглудек («Ново Нордиск», 2013) с длительностью действия 42 ч и более [7] и инсулин гларгин 300 ЕД/мл («Санофи», 2017) с длительностью действия около 36 ч [8].

Во-вторых, появился аналог инсулина сверхбыстрого действия Фиасп, характеризующийся более ранним началом действия и более сильным сахароснижающим эффектом в первые 30 минут по сравнению с аналогом инсулина короткого действия предыдущего поколения — инсулином аспарт [9].

Таким образом, в настоящее время мы можем говорить об истории открытия и создания различных препаратов инсулина как истории 4 поколений препаратов: где I поколение — это животные инсулины, II — это инсулины человека, III поколение — это аналоги инсулина

## ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕПАРАТОВ ИНСУЛИНА

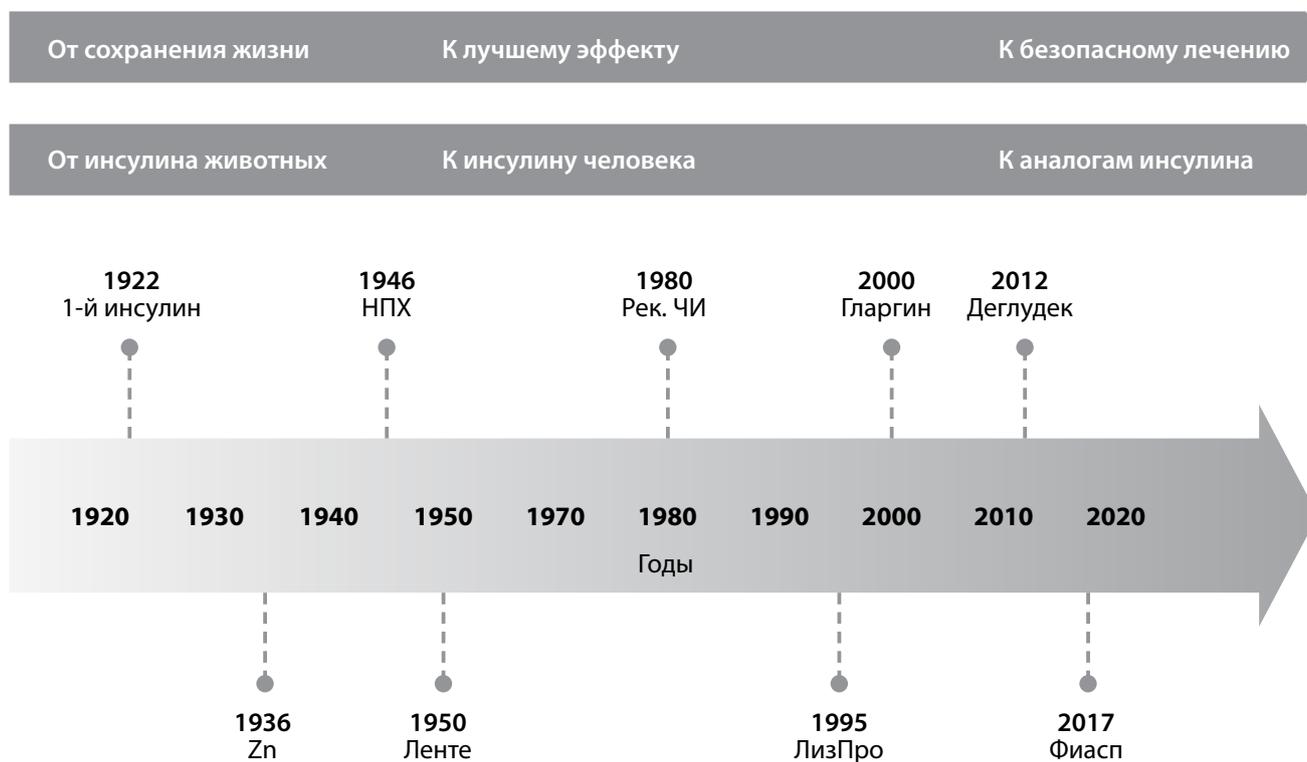


Рисунок 5. Эволюция препаратов инсулина.

и IV поколение — это современные аналоги инсулина, действие которых максимально приближено к профилю действия природного инсулина в здоровом организме человека.

Хотелось бы также, знаменуя приближение исторической даты, вспомнить всю хронологию, которая началась практически 100 лет назад с Бантинга, и как она эволюционировала до настоящего времени (рис. 5):

- 1921 г. — открытие инсулина Ф. Бантингом и Ч. Бестом;
- 1922 г. — первые инъекции инсулина человеку;
- 1922–1923 гг. — начало массового коммерческого производства инсулина;
- 1946 г. — начало массового применения пролонгированного инсулина НПХ;
- 1970 г. — достигнута очистка инсулинов  $\leq 10$  ppm (МС-инсулины);
- 1978–1980 гг. — разработка и внедрение идеологии базис-болюсной терапии;
- 1980–1982 гг. — первые генно-инженерные человеческие инсулины (НМ);
- 1963–1964 гг. — первая инсулиновая помпа;
- 1980-е гг. — первые коммерческие инсулиновые помпы;
- 1985 г. — первая инсулиновая шприц-ручка;
- 1995 г. — первый аналог инсулина короткого действия лизпро;
- 2000 г. — первый аналог инсулина длительного действия гларгин;
- 2012 г. — первый аналог сверхдлительного действия деглудек;
- 2017 г. — первый аналог инсулина сверхбыстрого действия Фиасп;
- 2020 г. — первый отечественный биоаналог инсулина.

История учит нас, что прогресс в медицине идет семимильными шагами. И, возможно, не за горами то время, когда научный прорыв позволит нам найти замену современной инсулинотерапии.

Уже около 40 лет идут работы по пересадке бета-клеток с параллельной селективной иммуносупрессией их отторжения [10]; по выращиванию иммунологически защищенных стволовых слеток, которые после пересадки реципиенту запрограммированы на преобразование в бета-клетки [11]; по полной пересадке поджелудочной железы: активно разрабатываются системы замкнутого контура в помповой инсулинотерапии и другие технологии [12, 13].

А пока мы вспоминаем первопроходцев во главе с Бантингом, а также все эти сто лет важнейших открытий, благодаря которым уже сейчас стала реальностью давняя мечта ученых, врачей и пациентов о том, чтобы жизнь больных сахарным диабетом не отличалась от жизни обычных людей

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

**Вклад авторов.** Шестакова М.В. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Дедов И.И. — редактирование, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет типа 1: реалии и перспективы. М.: МИА; 2016. [Dedov II, Shestakova MV. Sakharnyi diabet tipa 1: realii i perspektivy. M.: MIA; 2016. (In Russ.)].
2. Rowe AH, Garrison OH. Lipodystrophy: atrophy and tumefaction of subcutaneous tissue due to insulin injections. *JAMA*. 1932;99:16-18.
3. Hildebrandt P. Subcutaneous absorption of insulin in insulin-dependent diabetic patients. Influences of species, physico-chemical properties of insulin and physiological factors. *Dan Med Bull*. 1991;38(4):337-346.
4. Hyllested-Winge J, Sparre T, Kynemund Pedersen L. NovoPen Echo® insulin delivery device. *Med Devices (Auckl)*. 2016;9:11-18 doi: <https://doi.org/10.2147/MDER.S59229>.
5. Shah R, Patel M, Maahs D, Shah V. Insulin delivery methods: Past, present and future. *Int J Pharm Invest*. 2016;6(1):1. doi: <https://doi.org/10.4103/2230-973X.176456>
6. Heise T, Nosek L, Ronn BB, et al. Lower Within-Subject Variability of Insulin Detemir in Comparison to NPH Insulin and Insulin Glargine in People With Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2004;53(6):1614-1620. doi: <http://doi.org/10.2337/diabetes.53.6.1614>
7. Дедов И.И., Шестакова М.В. Инсулин деглудек — новый аналог инсулина сверхдлительного действия // *Сахарный диабет*. — 2014. — Т. 17. — №2. — С. 91-104. [Dedov II, Shestakova MV. Insulin degludec is a new ultra-long-acting insulin analogue. *Diabetes mellitus*. 2014;17(2):91-104 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM2014291-104>
8. Becker RH, Dahmen R, Bergmann K, et al. New insulin glargine 300 Units/mL-1 provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 Units/mL-1. *Diabetes Care*. 2015;38(4):637-643. doi: <https://doi.org/https://doi.org/10.2337/dc14-0006>
9. Davis A, Kuriakose J, Clements JN. Faster Insulin Aspart: A New Bolus Option for Diabetes Mellitus. *Clin Pharmacokinet*. 2019;58(4):421-430. doi: <https://doi.org/10.1007/s40262-018-0696-8>
10. Дедов И.И., Балаболкин М.И. Возможности и проблемы трансплантации бета-клеток поджелудочной железы при сахарном диабете // *Сахарный диабет*. — 2005. — Т. 8. — №2. — С. 42-52. [Dedov II, Balabolkin MI. Vozmozhnosti i problemy transplantatsii beta-kletok podzheludochnoy zhelezy pri sakharnom diabete. *Diabetes mellitus*. 2005;8(2):42-52. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5781>
11. Пеллегрини С., Сарди В., Пьемонти Л. Замещение бета-клеток поджелудочной железы при сахарном диабете // *Сахарный диабет*. — 2013. — Т. 16. — № 3. — С. 11-20. [Pellegrini S, Sordi V, Piemonti L. Beta-cell transplantation in diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2013;16(3):11-20 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-812>
12. Kovatchev BP, Breton M, Man CD, Cobelli C. In silico preclinical trials: a proof of concept in closed-loop control of type 1 diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2009;3(1):44-55. doi: <https://doi.org/10.1177/193229680900300106>
13. Kesavadev J, Saboo B, Krishna MB, et al. Evolution of Insulin Delivery Devices: From Syringes, Pens, and Pumps to DIY Artificial Pancreas. *Diabetes Ther*. 2020;11:1251-1269. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00831-z>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

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

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

## ЦИТИРОВАТЬ:

Дедов И.И., Шестакова М.В. К столетию открытия инсулина // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №1. — С. 11-16. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12733>

## TO CITE THIS ARTICLE:

Dedov II, Shestakova MV. On the centenary of the insulin discovery. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(1):11-16. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12733>

## ФАКТОРЫ РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА COVID-19 И ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТОЦИЛИЗУМАБА У ПАЦИЕНТОВ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ В ИСХОДЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК



© Е.М. Зелтынь-Абрамов<sup>1,2\*</sup>, М.А. Лысенко<sup>1,2</sup>, Н.Ф. Фролова<sup>1</sup>, Т.Н. Маркова<sup>1,3</sup>, Н.И. Белавина<sup>1</sup>, Н.Н. Клочкова<sup>1</sup>, С.В. Кондрашкина<sup>1</sup>, Р.Т. Исхаков<sup>1</sup>, А.И. Ушакова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Городская клиническая больница №52, Москва

<sup>2</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва

<sup>3</sup>Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва

**ОБОСНОВАНИЕ.** Пациенты с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и пациенты, находящиеся на программном гемодиализе (ПГД), формируют группы высокого риска неблагоприятного течения новой коронавирусной инфекции. Причины высокой летальности в этих группах до конца не изучены, в текущей литературе отсутствуют данные об особенностях клинического течения COVID-19 и применения тоцилизумаба (ТЦЗ) у пациентов с СД2, находящихся на ПГД в исходе диабетической болезни почек (ДБП).

**ЦЕЛЬ.** Выявление факторов риска (ФР) неблагоприятного исхода COVID-19 и изучение опыта применения ТЦЗ у пациентов на ПГД в исходе ДБП.

**МЕТОДЫ.** В ретроспективное наблюдательное исследование включены пациенты, получавшие лечение в ГКБ №52. Период наблюдения — с 15.04.2020 по 30.07.2020. Конечные точки исследования — исходы госпитализации (выписка/летальный исход). Сбор данных осуществлялся путем анализа электронных историй болезни. В качестве независимых переменных выступали параметры/признаки: пол, возраст, индекс массы тела, время «дебют-госпитализация», сердечно-сосудистая и общая коморбидность (индекс коморбидности Charlson (CCI)), наличие кардиоваскулярного события (КВС) в рамках госпитализации, лечение пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ), степень поражения легких по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК), уровень гликемии натощак при поступлении, гемодиализ-ассоциированные параметры (винтаж, тип сосудистого доступа, частота осложнений). С целью определения структуры летальности анализировались данные клинико-патологоанатомических эпизодов. В подгруппе пациентов, получавших ТЦЗ, проведен анализ времени «дебют-назначение», динамики ряда лабораторных показателей.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** В исследование включены 53 пациента, средний возраст 68±9 лет, мужчины — 49%. Летальность в когорте наблюдения — 45%. Летальность в подгруппе получавших лечение в ОРИТ — 81%, летальность среди находившихся на ИВЛ — 95%. Выявлена высокая сердечно-сосудистая и общая коморбидность (средний CCI 8,3±1,5 балла). Причины летального исхода (по данным аутопсий): КВС — в 37,5% (из них развившийся в ходе госпитализации острый инфаркт миокарда — в 25%), тяжелая дыхательная недостаточность — в 62,5% случаев. Независимыми предикторами летального исхода стали: нахождение пациента на ИВЛ (отношение шансов (ОШ) 106; 95% доверительный интервал (ДИ) 11,5–984;  $p < 0,001$ ), 3–4-я степень поражения легких по данным КТ ОГК (ОШ 6,2; 95% ДИ 1,803–21,449;  $p = 0,005$ ), КВС в рамках госпитализации (ОШ 18,9; 95% ДИ 3,631–98,383;  $p < 0,001$ ); CCI ≥ 10 баллов (ОШ 4,33; 95% ДИ 1,001–18,767;  $p = 0,043$ ), уровень гликемии при поступлении натощак ≥ 10 ммоль/л (ОШ 10,4; 95% ДИ 2,726–39,802;  $p < 0,001$ ). Для определения риска наступления летального исхода с помощью метода логистической регрессии построена прогностическая модель с использованием в качестве переменных выявленных ФР, предсказательная ценность модели составила 92,45% (положительная прогностическая ценность — 96,5%, отрицательная прогностическая ценность — 87,5%). Методом корреляционного анализа в подгруппе пациентов, получавших ТЦЗ, определены лабораторные маркеры летального исхода (повышение уровня СРБ за 24–48 ч до летального исхода ( $r = 0,82$ ), снижение уровня лимфоцитов после введения ТЦЗ ( $r = -0,49$ ), повышение уровня лейкоцитов и снижение лимфоцитов за 24–48 ч до летального исхода ( $r = 0,55$  и  $r = -0,52$  соответственно)).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Установлены ФР неблагоприятного исхода COVID-19 у пациентов с СД2 на ПГД в исходе ДБП. КВС явилось одной из ведущих причин летального исхода среди пациентов изучаемой когорты. С использованием выявленных предикторов построена прогностическая модель. Проанализирован опыт терапии ТЦЗ, на основании чего предложена упреждающая стратегия применения ТЦЗ у данного контингента больных.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** COVID-19; факторы риска; сахарный диабет; диабетическая болезнь почек; программный гемодиализ; тоцилизумаб



## RISK FACTORS OF ADVERSE OUTCOME OF COVID-19 AND EXPERIENCE OF TOCILIZUMAB ADMINISTRATION IN PATIENTS ON MAINTENANCE HEMODIALYSIS DUE TO DIABETIC KIDNEY DISEASE

© Eugene M. Zeltyn-Abramov<sup>1,2\*</sup>, Mar'yana A. Lysenko<sup>1,2</sup>, Nadia F. Frolova<sup>2</sup>, Tatyana N. Markova<sup>1,3</sup>, Natalya I. Belavina<sup>1</sup>, Nataliya N. Klochkova<sup>2</sup>, Svetlana V. Kondrashkina<sup>2</sup>, Rustam T. Iskhakov<sup>1</sup>, Anzhela I. Ushakova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>City Clinical Hospital 52, Moscow, Russia

<sup>2</sup>The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

<sup>3</sup>A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

**BACKGROUND:** Patients with Type 2 Diabetes (T2DM) and patients on maintenance hemodialysis (MHD) are at a high risk of adverse clinical course of COVID-19. To date, the causes of high mortality in these groups are not fully understood. Data about peculiarity of clinical course and Tocilizumab (TCZ) administration in patients with T2DM receiving MHD due to outcome of diabetic kidney disease (DKD) are not yet highlighted in current publications.

**AIMS:** Identification of risk factors (RF) of adverse COVID-19 outcome and evaluation of TCZ administration in patients with T2DM receiving MHD due to DKD.

**MATERIALS AND METHODS:** The patients treated in Moscow City Hospital №52 were included in retrospective observational study. The observation period was from 04.15 to 07.30 2020. The study endpoints were the outcomes of hospitalization — discharge or lethal outcome. Data were collected from electronic medical database. The following independent variables were analysed: gender, age, body mass index, time from the onset of symptoms to hospital admission, cardiovascular and general comorbidity (Charlson Index, CCI), cardiovascular event (CVE) during hospitalization, treatment in ICU, mechanical ventilation (MV), degree of lung damage according to CT data, level of prandial glycemia at admission, MHD-associated parameters (vintage, type of vascular access, frequency of complications). The autopsy reports were evaluated for the purpose of lethal structure investigation. In a subgroup treated TCZ the time from symptoms onset to TCZ administration and number of laboratory indicators were evaluated.

**RESULTS:** 53 patients were included, mean age 68 ± 9 y, males — 49%. General mortality in observation cohort was 45%, mortality in ICU — 81%, mortality on MV — 95%. High cardiovascular and general comorbidity was revealed (mean CCI — 8,3 ± 1,5 points). The causes of outcomes according to autopsy reports data: CVE 37,5% (among them — acute myocardial infarction during hospitalization), severe respiratory failure — 62,5%. The independent predictors of lethal outcome were: MV (OR 106; 95% CI 11,5–984; p < 0,001), 3-4 degree of lung damage according to CT data (OR 6,2; 95% CI 1,803–21,449; p = 0,005), CVE during hospitalization (OR 18,9; 95% CI 3,631–98,383; p < 0,001); CCI ≥ 10 points (OR 4,33; 95% CI 1,001–18,767; p = 0,043), level of prandial glycemia at admission ≥ 10 mmol/l (OR 10,4; 95% CI 2,726–39,802; p < 0,001). For risk identification of upcoming lethal outcome a predictive model was created with the use of discovered RF as variables. The predictive value of this model is 92,45% (positive prognostic value — 96,5%, negative prognostic value — 87,5%).

In TCZ treated subgroup the laboratory markers of adverse outcome were detected with application of correlation analysis. Among them: increasing level of CPR 24-48 hours before lethal outcome (r = 0,82), the reduction of lymphocytes count after TCZ administration (r = -0,49), increasing of leukocytes and further reduction of lymphocytes count 24-48 hours before lethal outcome (r = 0,55 и r = -0,52, resp.).

**CONCLUSIONS:** The number of RF of adverse COVID-19 outcome in patients with T2DM receiving MHD due to DKD are identified. CVE is one of the leading causes of mortality in study cohort. According to our experience the preventive (instead of rescue) strategy of TCZ administration should be used.

**KEYWORDS:** COVID-19; risk factors; Diabetes Mellitus; diabetic kidney disease; maintenance hemodialysis; Tocilizumab

По состоянию на 1 октября 2020 г. в мире зарегистрировано более 33 млн верифицированных случаев новой коронавирусной инфекции COVID-19 и свыше 998 тыс. летальных исходов. Текущая летальность в общей популяции (CFR — crude fatality ratio) составляет приблизительно 3,8% [1]. Масштабы пандемии, ее медицинские, гуманитарные и социально-экономические последствия еще предстоит оценить, однако уже сейчас очевидно, что COVID-19 является одним из самых серьезных вызовов мировому медицинскому сообществу XXI в.

Сложность эффективного лечения и контроля COVID-19 определяется рядом факторов: высокой контагиозностью вируса SARS-CoV-2, отсутствием на сегодня

шний день этиотропной терапии, непредсказуемостью клинического течения в диапазоне от бессимптомных форм до развития тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) [1, 2]. Характерными стали высокие показатели летальности в некоторых субпопуляциях, в частности — среди пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа (СД2), а также пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) [3–6].

СД2 — одно из самых распространенных неинфекционных заболеваний в мире: в 2019 г. зарегистрировано 463 млн человек, страдающих этой патологией [7]. Среди осложнений СД2 лидирующее место занимает

диабетическая болезнь почек (ДБП). На сегодняшний день ДБП является наиболее распространенной нозологией, определяющей необходимость проведения заместительной почечной терапии [8].

В условиях пандемии СД2 становится мощным фактором риска тяжелого и неблагоприятного течения новой коронавирусной инфекции [4, 9–12]. По данным ряда исследований, доля госпитализированных по поводу COVID-19 пациентов с СД2 достигает 35,5% [13]. Клиническое течение заболевания часто осложняется развитием ОРДС и СПОН, госпитальная летальность колеблется в пределах 20,3–43% [14–18]. Высокая стартовая уязвимость этого контингента больных определяется рядом патофизиологических особенностей течения и прогрессирования СД2. В частности, имеет место формирование в организме пациента так называемой «провоспалительной среды», представляющей собой торпидное, вялотекущее персистирующее цитокин-опосредованное воспаление. Ведущая патогенетическая роль в его формировании отводится инсулинорезистентности и гипергликемии [19–22]. Персистирующее цитокин-опосредованное воспаление приводит к ослаблению иммунного ответа пациентов с СД2 на широкий круг бактериальных и вирусных агентов. Риск развития бактериальных инфекций, включая легочные, вдвое превосходит таковой по популяции, не страдающей СД2 [23–26]. В случае инфицирования SARS-CoV-2 исходная неполноценность иммунного ответа часто заканчивается цитокиновым штормом, но не предотвращает дальнейшую репликацию вируса в органах и тканях [19, 20, 22]. Пациентам с СД2 присуща более выраженная по сравнению с общей популяцией экспрессия рецепторов ангиотензинпревращающего фермента типа 2 (АПФ-2) в легких и поджелудочной железе [13, 19–22]. SARS-CoV-2, обладая высокой аффинностью к данным рецепторам, широко и относительно беспрепятственно проникает в организм пациента и поражает органы-мишени (особенно легкие). В результате иммунный ответ может быть окончательно скомпрометирован, что приводит к развитию цитокинового шторма, ОРДС и СПОН [13, 17, 19–22, 27, 28]. В сочетании с крайней отягощенностью пациентов с СД2 сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [7, 12] данные патологические процессы создают исходные предпосылки для тяжелого течения COVID-19.

Новая коронавирусная инфекция у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом (ПГД), протекает с большим количеством жизнеопасных осложнений (ОРДС, СПОН, коагулопатия) и сопровождается высокими показателями госпитальной летальности в диапазоне 21–52% [3, 5, 29–31]. Постоянный контакт с синтетическими материалами в ходе диализных сессий приводит к развитию хронического цитокин-опосредованного воспаления, аналогичного по своим базовым характеристикам таковому при СД2. В результате иммунный ответ пациентов на ПГД также исходно скомпрометирован [32–34]. Этим объясняется высокая подверженность внебольничным легочным инфекциям — риск их развития в 14–16 раз превышает таковой по сравнению с общей популяцией [35]. Неполноценность иммунного ответа во многом объясняет высокую частоту встречаемости цитокинового шторма у пациентов на ПГД при COVID-19 [3, 32, 36]. Уремическая среда формирует

эндотелиальную дисфункцию, коагулопатию, прогрессирующую кальцификацию сосудистого русла и клапанного аппарата сердца, что обуславливает дополнительные риски тяжелого течения инфекции [12, 19]. Негативную роль играет ряд факторов, напрямую ассоциированных с ПГД: гемодинамически значимые колебания волемического статуса, развитие легочной гипертензии, высокие риски тромбоза и инфицирования диализного сосудистого доступа, особенно туннелированного центрального венозного катетера (тЦВК). Кроме того, диализные пациенты имеют высокую коморбидность по ССЗ, что также отягощает течение COVID-19 [37–39]. Таким образом, за счет мультипликации исходно существующих высоких рисков осложнений любого интеркуррентного заболевания, пациенты на ПГД в исходе ДБП особенно уязвимы в отношении неблагоприятного прогноза новой коронавирусной инфекции.

В настоящее время установлена ведущая патогенетическая роль провоспалительных цитокинов в формировании неконтролируемых иммунопатологических реакций, влекущих за собой ОРДС и СПОН при COVID-19 [18, 40–44]. Накоплен солидный клинический опыт применения таргетной терапии цитокинового шторма моноклональными антителами (МКА) в формате off-label у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым клиническим течением новой коронавирусной инфекции [40, 41, 45–48]. Однако в текущей литературе нет данных о применении МКА у пациентов с СД2, находящихся на ПГД в исходе ДБП.

## ЦЕЛЬ

Целью настоящего исследования являются выявление факторов риска (ФР) неблагоприятного исхода COVID-19, а также изучение опыта применения тоцилизумаба (ТЦЗ) у пациентов, находящихся на лечении ПГД в исходе ДБП.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено наблюдательное одноцентровое ретроспективное неконтролируемое исследование.

### Критерии соответствия

Критерии включения: подтвержденный диагноз новой коронавирусной инфекции COVID-19, верифицированный диагноз СД2, хроническая болезнь почек (ХБП) 5Д в исходе ДБП, лечение ПГД от 3 мес и более, определенность исхода госпитализации (выписка или смерть). В исследование не включались реципиенты почечного трансплантата, случаи острого почечного повреждения, потребовавшие лечения гемодиализом, и пациенты, получающие лечение перитонеальным диализом.

### Условия проведения

Исследование проводилось на базе нефрологической клиники ГБУЗ ГKB №52 ДЗМ, перепрофилированной на прием больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

### Продолжительность исследования

Период наблюдения составил с 15 апреля по 30 июля 2020 г. Включение каждого пациента в исследование

определялось датой его поступления в стационар, завершение наблюдения — днем исхода госпитализации. Пациенты, продолжающие лечение на момент завершения наблюдения, в него не включались.

#### Описание медицинского вмешательства

Сбор клинично-анамнестических и лабораторных данных осуществлялся путем анализа электронных историй болезней. В качестве независимых переменных анализировались следующие параметры/признаки: пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ), время «дебют заболевания-госпитализация», сердечно-сосудистая и общая коморбидность (наличие ишемической болезни сердца (ИБС), постинфарктного кардиосклероза (ПИКС) в анамнезе, фибрилляции предсердий (ФП), артериальной гипертензии (АГ), хронической сердечной недостаточности (ХСН), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ)). Для объективизации выраженности мультиморбидного статуса использовался индекс коморбидности Charlson (CCI). Конечный показатель вычислялся с учетом возраста пациента путем суммирования баллов, присваиваемых определенной нозологии, при помощи таблицы-калькулятора. Коморбидность считалась высокой при  $6 \leq CCI < 8$ , очень высокой — при  $CCI \geq 8$  баллов [12]. Оценивались наличие кардиоваскулярного события (КВС) в рамках госпитализации (острый инфаркт миокарда (ОИМ), тромбоз ветвей легочной артерии (ТЭВЛА), миокардит, инфекционный эндокардит (ИЭ), геморрагический перикардит), лечение пациента в ОРИТ, проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ), степень поражения легких по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК), уровень гликемии натощак при поступлении в венозную плазму. Был осуществлен анализ ряда гемодиализ-ассоциированных характеристик (винтаж диализа, тип сосудистого доступа, частота осложнений, связанных с наличием тЦВК в качестве сосудистого доступа).

Проводился расчет ИМТ по формуле:  $ИМТ (кг/м^2) = m/h^2$ , где:  $m$  — масса тела в килограммах,  $h$  — рост в метрах. При  $ИМТ \geq 25$  кг/м<sup>2</sup> МТ считалась избыточной, при  $ИМТ \geq 30$  кг/м<sup>2</sup> констатировалось ожирение 1-й степени, при  $ИМТ \geq 35$  кг/м<sup>2</sup> — ожирение 2-й степени, при  $ИМТ \geq 40$  кг/м<sup>2</sup> — ожирение 3-й степени [13].

В подгруппе пациентов, получавших лечение ТЦЗ, проведен анализ времени «дебют заболевания — назначение ТЦЗ» и оценка динамики ряда лабораторных данных в ходе госпитализации (СРБ, лейкоцитоз, лимфоцитоз).

#### Основной исход исследования

В качестве конечных точек исследования принимались исходы госпитализации: выписка или летальный исход.

#### Анализ в подгруппах

Из общей когорты наблюдения была выделена подгруппа пациентов, получивших лечение ТЦЗ, с последующим анализом по конечным точкам исследования.

#### Методы регистрации исходов

Для регистрации основных исходов исследования использовались данные электронной истории болезни — выписные эпикризы и протоколы патологоанатомических исследований.

#### Этическая экспертиза

Согласно протоколу № 08/08-20 заседания локально-этического комитета ГБУЗ ГКБ №52 ДЗМ от 05.08.2020 г., исследование не нуждалось в проведении этической экспертизы.

#### Статистический анализ

*Принципы расчета размера выборки.* Размер выборки предварительно не рассчитывался.

*Методы статистического анализа данных.* Статистический анализ осуществлялся с использованием программного обеспечения Statistica 13.3, TIBCO Software Inc, USA. Характер распределения вариационного ряда оценивался по критерию Колмогорова–Смирнова. В случае приближенно нормального распределения данные представлялись в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  — среднее,  $SD$  — стандартное отклонение. Для переменных с распределением, отличным от нормального, вычислялись медиана и интерквартильный размах ( $Me$  — медиана,  $ИКР$  — интерквартильный размах: 25 процентиля — 75 процентиля). Достоверность различий определялась при нормальном распределении параметров по  $t$ -критерию Стьюдента. При распределении, отличном от нормального, использовался  $U$ -критерий Манна–Уитни. Для сравнения качественных показателей применялся критерий  $\chi^2$  Пирсона (при необходимости с поправкой Йетса). Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ . Проводился однофакторный корреляционный анализ (коэффициент корреляции Спирмена). Для идентификации статистически значимых предикторов риска наступления события использовался метод отношения шансов (ОШ). Для анализа взаимосвязи между одним качественным признаком, выступающим в роли зависимого, результирующего показателя, и подмножеством количественных и качественных признаков использовалась модель логистической регрессии с пошаговым алгоритмом включения и исключения предикторов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

#### Объекты (участники) исследования

Возраст пациентов составил от 48 до 88 лет, средний возраст  $68 \pm 9$  лет, мужчины — 49%. Диагноз новой коронавирусной инфекции подтверждался наличием вируса SARS-CoV-2 по результатам полимеразной цепной реакции и характерными изменениями в легких (признаками COVID-ассоциированной пневмопатии) по данным КТ ОГК. Все пациенты имели верифицированный СД2 (средняя длительность более 10 лет), суммарно 41 (77%) пациент находились на инсулинотерапии (37 — исходно, 4 пациентам она инициировалась в ходе госпитализации). Смешанный генез ХБП 5Д присутствовал у 20 (38%) пациентов (у 14 (28%) пациентов были диагностированы гипертонический нефроангиосклероз (ГНАС), ишемическая нефропатия и ДБП, у 5 (8%) пациентов — ГНАС и ДБП, у 1 (2%) — миеломная нефропатия и ДБП). В каждом случае смешанного генеза ХБП 5Д ДБП была определяющей в развитии терминальной почечной недостаточности.

Пациенты когорты наблюдения получали лечение ПГД, у 37 (70%) пациентов в качестве сосудистого доступа использовалась артериовенозная фистула (АВФ), у 16 (30%) — тЦВК. В ходе госпитализации все пациенты

Таблица 1. Исходные клиничко-демографические данные общей группы наблюдения и их сравнительная характеристика в группах с различными исходами госпитализации (начало таблицы)

	Общая группа (n=53)	Группа выживших (n=29)	Группа летальных исходов (n=24)	Коэффициент, уровень значимости
<b>COVID-независимые переменные</b>				
Возраст, годы M±SD	68±9	69±10	67±7	t-test p=0,587
Пол, абс. (%)	м 26 (49) ж 27 (51)	м 15 (52) ж 14 (48)	м 11 (46) ж 13 (54)	χ <sup>2</sup> p=0,669
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> M±SD	31,3±5,3	32,5±5,2	29,8±5,2	t-test p=0,072
до 24,9 кг/м <sup>2</sup> , абс. (%)	6 (11)	2 (7)	4 (17)	χ <sup>2</sup> p=0,415
25–29,9 кг/м <sup>2</sup> , абс. (%)	13 (24)	6 (21)	7 (29)	
30–34,9 кг/м <sup>2</sup> , абс. (%)	20 (38)	14 (48)	6 (25)	
35–39,9 кг/м <sup>2</sup> , абс. (%)	11 (21)	5 (17)	6 (25)	
≥40 кг/м <sup>2</sup> , абс. (%)	3 (6)	2 (7)	1 (4)	
ИБС, абс. (%)	(0) 19 (36) (1) 34 (64)	(0) 12 (41) (1) 17 (59)	(0) 7 (29) (1) 17 (71)	χ <sup>2</sup> p=0,356
ПИКС в анамнезе, абс. (%)	(0) 38 (72) (1) 15 (28)	(0) 22 (76) (1) 7 (24)	(0) 16 (67) (1) 8 (33)	χ <sup>2</sup> p=0,459
ФП, абс. (%)	(0) 38 (72) (1) 15 (28)	(0) 20 (69) (1) 9 (31)	(0) 18 (75) (1) 6 (25)	χ <sup>2</sup> p=0,627
ХОБЛ, абс. (%)	(0) 28 (53) (1) 25 (47)	(0) 16 (55) (1) 13 (45)	(0) 12 (50) (1) 12 (50)	χ <sup>2</sup> p = 0,707
ХСН, абс. (%)	(0) 24 (45) (1) 29 (55)	(0) 13 (45) (1) 16 (55)	(0) 11 (46) (1) 13 (54)	χ <sup>2</sup> p=0,942
ССИ, баллы	8,3±1,5	7,9±1,5	8,7±1,5	t-test p=0,082
≤9 баллов, абс. (%)	42 (79)	26 (90)	16 (67)	χ <sup>2</sup> с поправкой Йетса p=0,04
≥10 баллов, абс. (%)	11 (51)	3 (10)	8 (33)	
Винтаж диализа, годы Me (25%; 75%)	3 (1; 5)	3 (1; 6)	3 (1; 5)	U кр. Манна–Уитни p=0,886
Тип сосудистого доступа, АВФ, абс. (%)	37 (70)	22 (76)	15 (62)	χ <sup>2</sup> , p=0,291
тЦВК, абс. (%)	16 (30)	7 (24)	9 (38)	
Инсулинопотребность, абс. (%)	(0) 12 (23) (1) 41 (77)	(0) 8 (28) (1) 21 (72)	(0) 4 (17) (1) 20 (83)	χ <sup>2</sup> с поправкой Йетса p=0,538
Уровень гликемии натощак, ммоль/л M±SD	8,3±2,5	7,4±1,6	9,4±3,0	t-test p=0,003
Уровень гликемии более 10 ммоль/л, абс. (%)	(0) 34 (64) (1) 19 (36)	(0) 25 (86) (1) 4 (14)	(0) 9 (37) (1) 15 (63)	χ <sup>2</sup> с поправкой Йетса p<0,001
<b>COVID-ассоциированные переменные</b>				
Время дебют-госпитализация, дни, Me (25%; 75%)	4 (2; 7)	3 (2; 7)	4,5 (2; 5,5)	U кр. Манна–Уитни p=0,992
Тяжесть по КТ, степень, абс. (%)				χ <sup>2</sup> с поправкой Йетса p=0,006
1–2 ст.	23 (43)	18 (62)	5 (21)	
3–4 ст.	30 (57)	11 (38)	19 (79)	
КВС в рамках госпитализации, всего, абс. (%)	(0) 37 (70) (1) 16 (30)	(0) 27 (93) (1) 2 (7)	(0) 10 (42) (1) 14 (58)	χ <sup>2</sup> с поправкой Йетса p=0,00017 p<0,001
КВС по нозологиям, ОИМ, абс. (%)	(0) 46 (87) (1) 7 (13)	(0) 28 (97) (1) 1 (3)	(0) 18 (75) (1) 6 (25)	χ <sup>2</sup> с поправкой Йетса p=0,057

**Таблица 1.** Исходные клиничко-демографические данные общей группы наблюдения и их сравнительная характеристика в группах с различными исходами госпитализации (окончание таблицы)

	Общая группа (n=53)	Группа выживших (n=29)	Группа летальных исходов (n=24)	Коэффициент, уровень значимости
ТЭВЛА, абс. (%)	(0) 50 (94) (1) 3 (6)	(0)29 (100) (1) 0 (0)	(0) 21 (87) (1) 3 (13)	$\chi^2$ с поправкой Йетса p=0,173
ИЭ, абс. (%)	(0) 52 (98) (1) 1 (2)	(0)29 (100) (1) 0 (0)	(0) 23 (96) (1) 1 (4)	$\chi^2$ с поправкой Йетса p=0,924
Геморрагический перикардит с тампонадой, абс. (%)	(0) 52 (98) (1) 1 (2)	(0)29 (100) (1) 0 (0)	(0) 23 (96) (1) 1 (4)	$\chi^2$ с поправкой Йетса p=0,924
Миокардит, абс. (%)	(0) 52 (98) (1) 1 (2)	(0)29 (100) (1) 0 (0)	(0)29 (100) (1) 0 (0)	$\chi^2$ с поправкой Йетса p=0,924
Тромбоз дистального конца тЦВК, абс. (%)	(0) 50 (94) (1) 3 (6)	(0) 28 (97) (1) 1 (3)	(0) 22 (92) (1) 2 (8)	$\chi^2$ с поправкой Йетса p=0,866
Наблюдение в ОРИТ, абс. (%)	(0) 27 (51) (1) 26 (49)	(0) 24 (83) (1) 5 (17)	(0) 3 (13) (1) 21 (87)	$\chi^2$ с поправкой Йетса p<0,001
ИВЛ, абс. (%)	(0) 33 (62) (1) 20 (38)	(0)28 (97) (1) 1 (3)	(0) 5 (21) (1) 19 (79)	$\chi^2$ с поправкой Йетса p<0,001

**Примечание.** ИМТ — индекс массы тела; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; ФП — фибрилляция предсердий; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; СС1 — индекс коморбидности Charlson; КВС — кардиоваскулярное событие; ОИМ — острый инфаркт миокарда; ТЭВЛА — тромбоэмболия ветвей легочной артерии; ИЭ — инфекционный эндокардит; АВФ — артериовенозная фистула; тЦВК — туннелированный центральный венозный катетер. Результаты представлены как медиана (интерквартильный размах), среднее  $\pm$  стандартное отклонение или частоты n (%); (0) — отсутствие переменной/признака в данной группе, (1) — переменная/признак присутствует в данной группе.

получали антикоагулянтную терапию низкомолекулярными гепаринами, лечение азитромицином (95% пациентов), плаквенилом (88%), глюкокортикоидами (10%), ТЦЗ (62%).

#### Основные результаты исследования

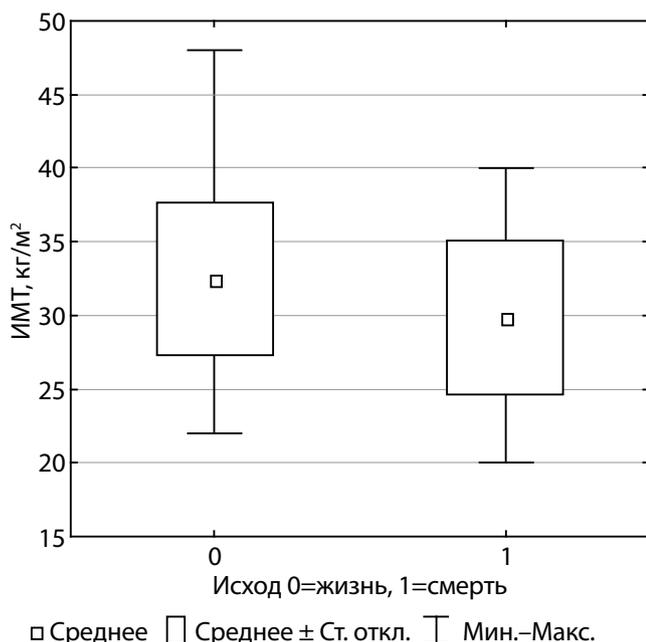
При проведении сравнительного анализа клиничко-демографических характеристик групп исхода не было выявлено статистически достоверной разницы по возрасту, полу, времени «дебют-госпитализация», инсулинопотребности, винтажу диализа и виду сосудистого доступа (табл. 1).

В общей когорте пациентов 34 человека (64%) страдали ожирением (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>). Средний ИМТ группы наблю-

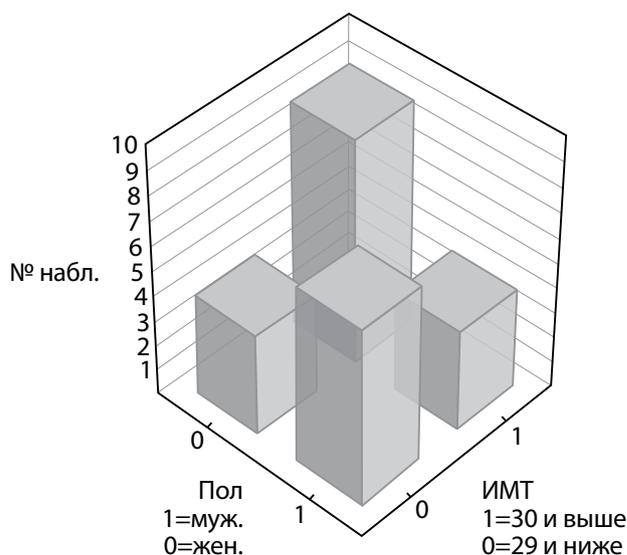
дения составил  $31,3 \pm 5,3$  кг/м<sup>2</sup> (от 20 до 48 кг/м<sup>2</sup>) без статистически значимой разницы между средними показателями в группах с различными исходами (p=0,072) (рис. 1).

При анализе переменных ИМТ/пол в группе летального исхода количество женщин, страдающих ожирением (с ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>), составило 69%. Напротив, 64% умерших мужчин не страдали ожирением (ИМТ <30 кг/м<sup>2</sup>). Данная тенденция не достигала статистической значимости (p=0,2305) (рис. 2).

Средние показатели уровня глюкозы в плазме натощак в общей группе при поступлении составили  $8,3 \pm 2,5$  ммоль/л. Сравнительный анализ выявил



**Рисунок 1.** Средние показатели индекса массы тела в группах исхода.



**Рисунок 2.** Гистограммы переменных индекс массы тела/пол в группе летального исхода.

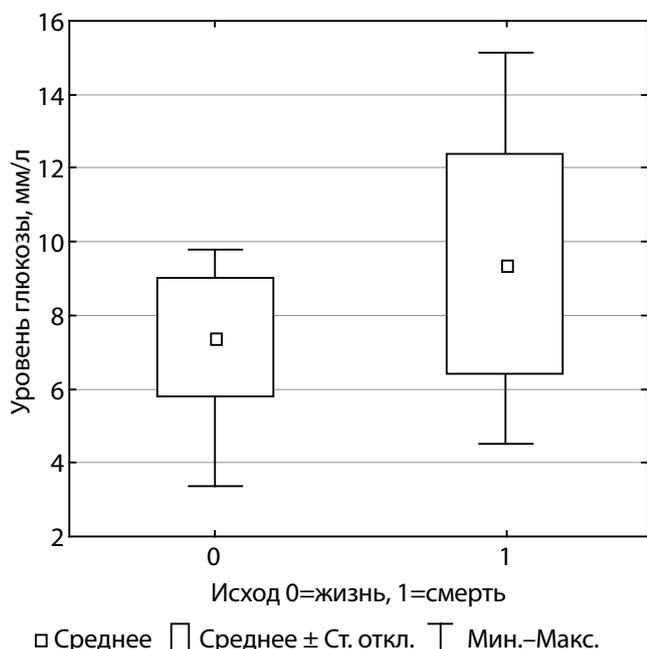


Рисунок 3. Средние показатели уровня глюкозы плазмы в группах исхода.

статистически значимую разницу средних показателей в группах исходов ( $7,4 \pm 1,6$  vs  $9,4 \pm 3,0$  ммоль/л,  $p=0,003$ ) (рис. 3) с преобладанием в группе летального исхода пациентов с исходным уровнем гликемии более 10 ммоль/л ( $p<0,001$ ).

Пациенты общей когорты наблюдения имели высокий уровень коморбидности — средний ССИ составил  $8,3 \pm 1,5$  балла с тенденцией наличия более высоких показателей ССИ в группе летального исхода ( $7,9 \pm 1,5$  vs  $8,7 \pm 1,5$  балла,  $p=0,082$ ). У 11 (21%) человек ССИ был равен или превысил 10 баллов (со значимой разницей в группах исхода,  $p=0,04$ ). Диаграмма размаха средних показателей ССИ представлена на рис. 4.

Пациенты когорты наблюдения отличались значительной коморбидностью по ССЗ: АГ была у 98% пациентов, ИБС, в том числе наличие в анамнезе перенесенного ОИМ, — у 64% и 28% соответственно. 55% пациентов страдали ХСН, 28% имели постоянную форму ФП. 47% пациентов группы наблюдения страдали ХОБЛ. Сравни-

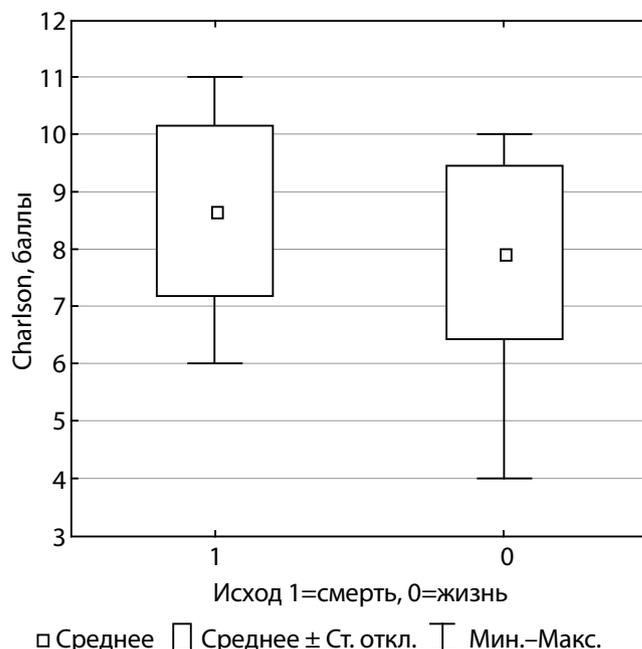


Рисунок 4. Средние показатели индекса коморбидности Charlson в группах исходов.

тельный анализ сердечно-сосудистой коморбидности, а также наличия ХОБЛ не выявил статистически значимой разницы между группами исходов.

Общее количество КВС за период наблюдения составило 16. Наиболее часто выявлялся ОИМ — в 11% случаев в общей когорте пациентов. Сравнительный анализ частоты КВС в рамках госпитализации выявил статистически значимое их преобладание в группе летальных исходов (14 vs 2,  $p=0,00017$ ). Все эпизоды КВС были подтверждены инструментальными методами и/или патологоанатомическим исследованием.

Сравнительный анализ степени ковид-обусловленного поражения легких по результатам КТ ОГК (с ранжированием тяжести 1–2 степени и 3–4 степени) в группах исходов выявил статистически значимую разницу (рис. 5).

Сравнительный анализ лечения в ОРИТ и проведения ИВЛ в группах исхода также выявил статистически значимую разницу с преобладанием в группе летальных исходов ( $p=0,006$ ) (рис. 6).

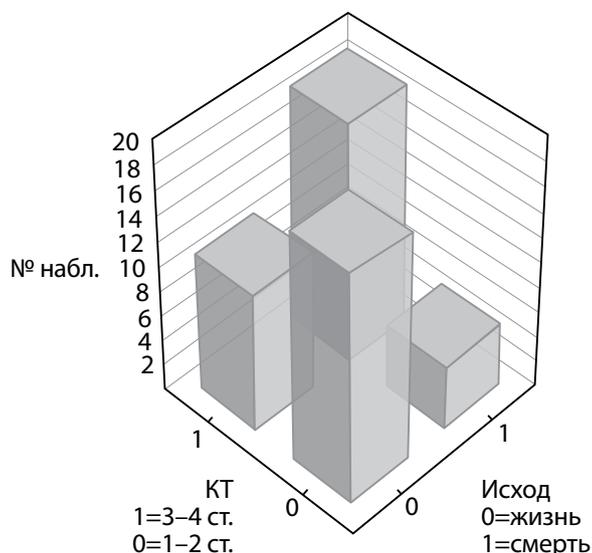


Рисунок 5. Гистограммы переменных «степень поражения легких по данным компьютерной томографии/исход».

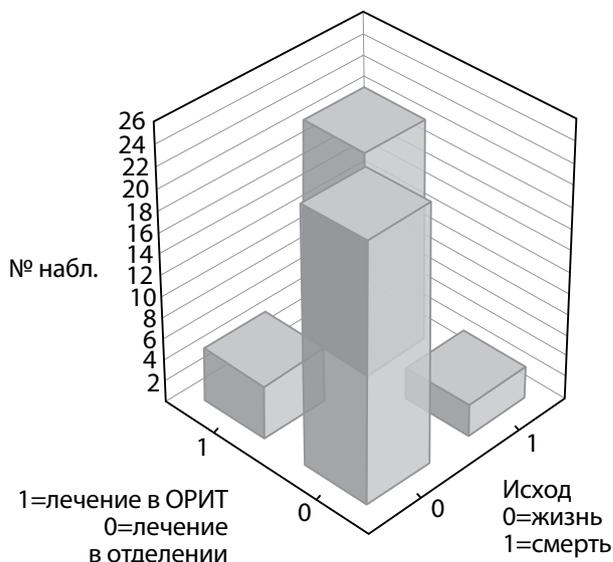


Рисунок 6. Гистограммы переменных «лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии/исход».

Таблица 2. Оценка факторов риска, ассоциированных с госпитальной летальностью

Параметр	ОШ	95% ДИ	p
Мужской пол	0,79	0,267; 2,335	0,785
ИМТ $\geq 30$ кг/м <sup>2</sup>	0,45	0,148; 1,413	0,250
CCI $\geq 10$ баллов	4,33	1,001; 18,767	0,043
Поражение легких по данным КТ 3–4 степени	6,22	1,803; 21,449	0,005
ИВЛ	106	11,5; 984	<0,001
КВС	18,9	3,631; 98,383	<0,001
ОИМ	9,3	1,036; 84,0	0,038
Инсулинопотребность	0,525	0,136; 2,020	0,512
Уровень гликемии натощак $\geq 10$ ммоль/л	10,4	2,726; 39,802	<0,001

Примечания: ИМТ — индекс массы тела; CCI — индекс коморбидности Charlson; КТ — компьютерная томография; ИВЛ — искусственная вентиляция легких; КВС — кардиоваскулярное событие; ОИМ — острый инфаркт миокарда.

Летальность в общей когорте наблюдения (n=53) составила 45%. 26 (49%) пациентов за период госпитализации получали лечение в ОРИТ, летальность среди них составила 81%. 20 (38%) пациентов за период госпитализации находились на ИВЛ, летальность среди них составила 95%.

С целью определения причин летальных исходов был проведен анализ клинико-патологоанатомических эпикризов. КВС стало непосредственной причиной летального исхода в 37,5% (ОИМ — в 25% случаев). Тяжелая дыхательная недостаточность — в 62,5% случаев, причем у половины этих пациентов наблюдалось присоединение вторичных инфекционных осложнений в виде бактериальных пневмоний, во многом определяющих танатогенез.

Для оценки влияния предполагаемых факторов неблагоприятного прогноза на конечные точки исследования (исход госпитализации) проведен расчет ОШ для ряда показателей. Результаты представлены в таблице 2.

Таким образом, наиболее высокое ОШ было рассчитано для показателей ИВЛ (ОШ 106; 95% ДИ 11,5–984;  $p < 0,001$ ), КВС (ОШ 18,9; 95% ДИ 3,631–98,383;  $p < 0,001$ ) (в том числе развитие ОИМ в рамках госпитализации (ОШ 9,3; 95% ДИ 1,036–84,0;  $p = 0,038$ ), 3–4-я степень поражения легких по данным КТ (ОШ 6,22; 95% ДИ 1,803–21,449;  $p = 0,005$ ) и исходного уровня гликемии натощак  $\geq 10$  ммоль/л (ОШ 10,4; 95% ДИ 2,726–39,802;  $p < 0,001$ ), CCI  $\geq 10$  баллов (ОШ 4,33; 95% ДИ 1,001–18,767;  $p = 0,043$ ),

Для построения прогностической модели, позволяющей оценить риск наступления летального исхода, использована логистическая регрессия как один из методов регрессионного анализа. В качестве независимых предикторов неблагоприятного исхода были выбраны выделенные в процессе исследования следующие ФР: необходимость проведения ИВЛ, КВС в рамках госпитализации, уровень гликемии 10 ммоль/л и более натощак, 3–4-я степень поражения легких по данным КТ ОГК, CCI  $\geq 10$  баллов. Полученная модель включала 53 объекта исследования. Для ее оценки в целом применен критерий  $\chi^2 = 57,340$  ( $p < 0,001$ ). Свободный член  $B_0 = -19,0$ ;  $B_1 = 20$ ;  $B_2 = 17,0$ ;  $B_3 = 17,0$ ;  $B_4 = 1,734$ ;  $B_5 = -0,313$ .

Уравнение логит-регрессии:

$$Y = \exp(-19,0 + 20 \times X_1 + 17 \times X_2 + 17 \times X_3 + 1,734 \times X_4 - 0,313 \times X_5) / (1 + \exp(-19,0 + 20 \times X_1 + 17 \times X_2 + 17 \times X_3 + 1,734 \times X_4 - 0,313 \times X_5)),$$

где

Y — вероятность летального исхода (от 0 до 1);

X1 — необходимость проведения ИВЛ (1=да; 0=нет);

X2 — КВС в процессе госпитализации (1=да; 0=нет);

X3 — уровень гликемии натощак  $\geq 10$  ммоль/л (1=да; 0=нет);

X4 — 3–4-я степень поражения легких по данным КТ (1=да; 0=нет);

X5 — CCI  $\geq 10$  баллов (1=да; 0=нет).

Общая предсказательная ценность модели составила 92,45%. Положительная прогностическая ценность модели составила 96,5%, отрицательная прогностическая ценность — 87,5%. Иными словами, при получении значения Y в диапазоне от 0 до 0,5 процент верно предсказанных исходов «жизнь» составит 96,5%, при получении значения Y в диапазоне от 0,5 до 1,0 процент верно предсказанных летальных исходов составит 87,5%.

#### Дополнительные результаты исследования

33 пациента из 53 (62%) в ходе госпитализации получали лечение ТЦЗ. Суммарные терапевтические дозировки ТЦЗ составляли от 100 до 800 мг в обеих группах, средние значения терапевтических дозировок в группах исхода не имели статистически значимой разницы ( $325 \pm 225$  мг (выжившие) vs  $430 \pm 255$  мг (летальный исход),  $p = 0,278$ ). Доля пациентов с летальным исходом составила 17 человек. Сравнительный анализ времени дебют заболевания — назначение ТЦЗ не выявил статистически значимой разницы в группах исходов. В данной подгруппе наблюдения проводился анализ ряда лабораторных показателей системного воспалительного ответа (СРБ, уровень лейкоцитов и лимфоцитов) исходно, на 2-е сутки после введения препарата и за 24–48 ч до исхода госпитализации.

Динамика показателей СРБ представлена на рис. 7 и в табл. 3.

Динамика уровня лимфоцитов представлена на рис. 8 и в табл. 4.

Динамика уровня лейкоцитов представлена на рис. 9 и в табл. 5.

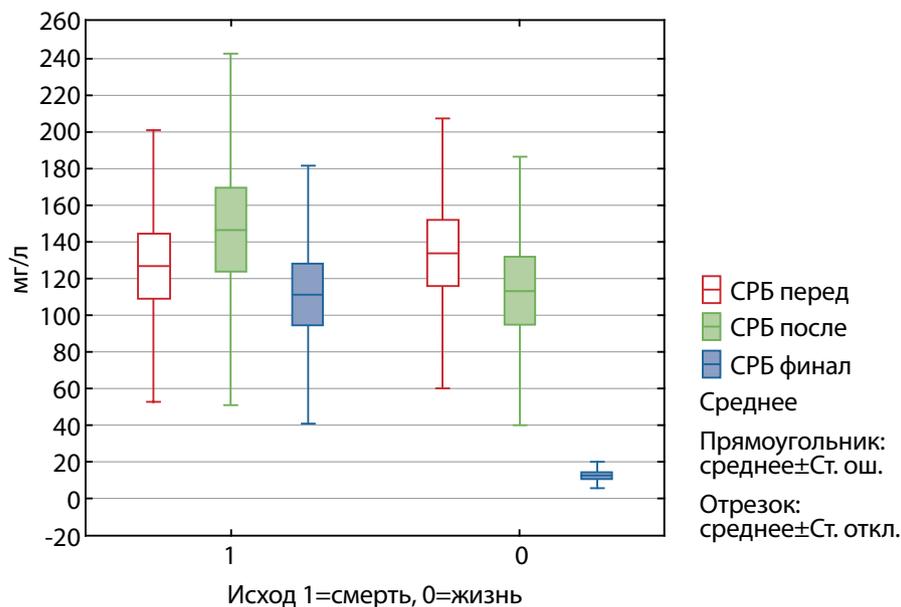


Рисунок 7. Диаграммы размаха показателя С-реактивного белка до введения тоцилизумаба, на вторые сутки после введения тоцилизумаба и за 24–48 ч до исхода (по группам исхода).

Таблица 3. Динамика показателя С-реактивного белка по группам исхода

Показатель	Группа выживших (n=16)	Группа умерших (n=17)	T-test p-value
CRП до введения ТЦЗ, мг/л, M±SD	133±73	127±74	p=0,783
CRП после введения ТЦЗ, мг/л, M±SD	113±73	147±95	p=0,270
CRП за 24–48 ч до исхода госпитализации, мг/л, M ±SD	13±7	111±70	p<0,001

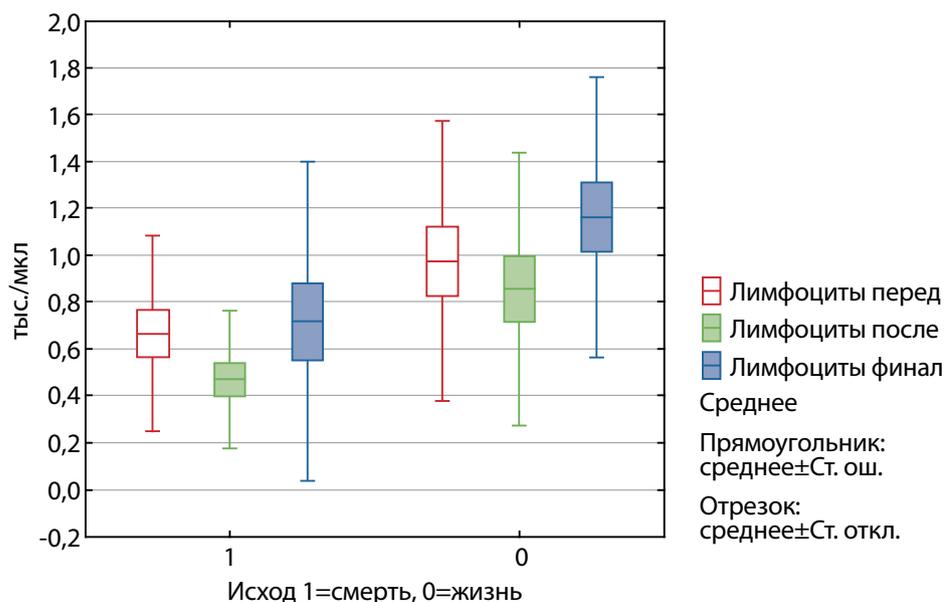


Рисунок 8. Диаграммы размаха показателей лимфоцитов до введения тоцилизумаба, на 2-е сутки после введения тоцилизумаба и за 24–48 ч до исхода (по группам исхода).

Таблица 4. Динамика показателей лимфоцитов по группам исхода

Показатель	Группа выживших (n=16)	Группа умерших (n=17)	T-test p-value
Лимфоциты до введения ТЦЗ, тыс./мкл, M±SD	0,97±0,59	0,67±0,42	p=0,420
Лимфоциты после введения ТЦЗ, тыс./мкл, M ±SD	0,86±0,58	0,47±0,29	p=0,021
Лимфоциты за 24–48 ч до исхода госпитализации, тыс./мкл, M ±SD	1,16±0,60	0,72±0,68	p=0,055

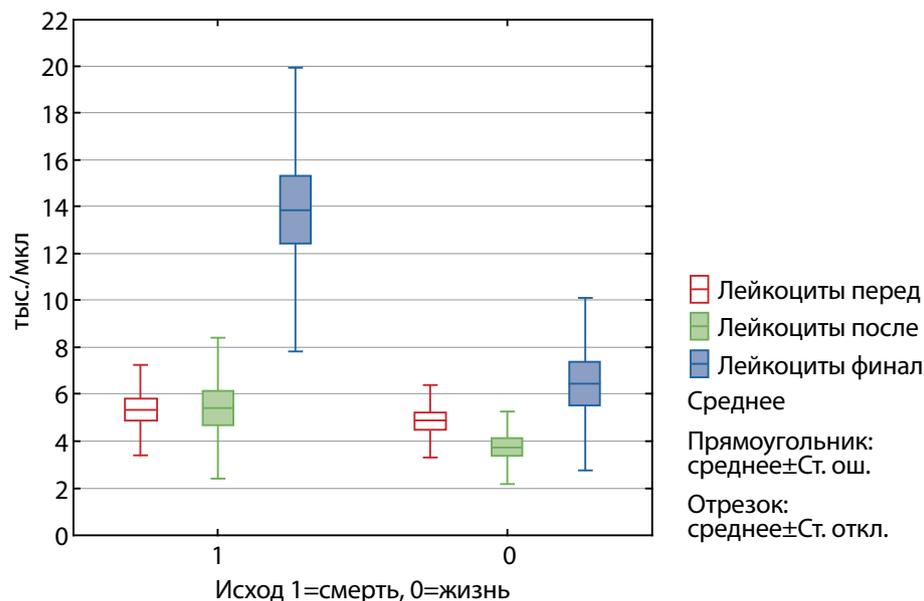


Рисунок 9. Диаграммы размаха показателей лейкоцитов до введения тоцилизумаба, на 2-е сутки после введения тоцилизумаба и за 24–48 ч до исхода (по группам исхода).

Таблица 5. Динамика показателей лейкоцитов по группам исхода

Показатель	Группа выживших (n=16)	Группа умерших (n=17)	T-test p-value
Лейкоциты до введения ТЦЗ, тыс./мкл, M±SD	4,87±1,54	5,35±1,93	p=0,439
Лейкоциты после введения ТЦЗ, тыс./мкл, M±SD	3,73±1,57	5,43±3,02	p=0,0529
Лейкоциты за 24–48 ч до исхода госпитализации, тыс./мкл, M±SD	6,47±3,70	13,89±6,06	p<0,001

Таблица 6. Результаты корреляционного анализа динамики показателей С-реактивного белка, лейкоцитов и лимфоцитов с летальным исходом

Переменная	r	p
СРБ до введения ТЦЗ	-0,050947	p=0,778
СРБ после введения ТЦЗ	0,187882	p=0,295
СРБ за 24–48 ч до исхода госпитализации	0,821588	p <0,001
Лимфоциты до введения ТЦЗ	-0,340235	p=0,052
Лимфоциты после введения ТЦЗ	-0,490595	p=0,003
Лимфоциты за 24–48 ч до исхода госпитализации	-0,524844	p=0,002
Лейкоциты до введения ТЦЗ	0,086023	p=0,634
Лейкоциты после введения ТЦЗ	0,334871	p=0,057
Лейкоциты за 24–48 ч до исхода госпитализации	0,554094	p <0,001

Для оценки степени связи лабораторных данных с исходом госпитализации проведен корреляционный анализ. Результаты представлены в табл. 6.

Сильная связь выявлена между летальным исходом и повышением уровня СРБ за 24–48 ч до смерти пациента ( $r=0,82$ ). Умеренная связь обнаружена между летальным исходом и снижением уровня лимфоцитов после введения ТЦЗ  $r=-0,49$ , а также повышением уровня лейкоцитов и снижением лимфоцитов за 24–48 ч до исхода ( $r=0,55$  и  $r=-0,52$  соответственно).

#### Нежелательные явления

Нежелательные явления в ходе проведения исследования зафиксированы не были.

## ОБСУЖДЕНИЕ

#### Резюме основного результата исследования

В результате проведенного исследования были выявлены COVID-ассоциированные и COVID-независимые ФР неблагоприятного исхода новой коронавирусной инфекции у пациентов с СД2, находящихся на ПГД в исходе ДБП. В 1-ю группу вошли: нахождение пациента на ИВЛ, поражение легких 3–4-й степени по данным КТ ОГК, развитие КВС в рамках госпитализации; во 2-ю: СС1  $\geq 10$  баллов, уровень гликемии при поступлении натошак  $\geq 10$  ммоль/л. Для определения риска наступления летального исхода была построена прогностическая модель с использованием в качестве

переменных выявленных ФР, предсказательная ценность модели составила 92,45%. Проанализирован опыт применения ТЦЗ в подгруппе наиболее тяжелых пациентов, определены лабораторные маркеры неблагоприятного исхода (повышение уровня СРБ за 24–48 ч до летального исхода, снижение уровня лимфоцитов после введения ТЦЗ, повышение уровня лейкоцитов и снижение лимфоцитов за 24–48 ч до летального исхода).

#### Обсуждение основного результата исследования

В представленном исследовании проведен анализ ФР неблагоприятного клинического течения COVID-19 у пациентов с СД2, находящихся на лечении ПГД в исходе ДБП. Особенностью группы наблюдения был крайне отягощенный преморбидный фон (сопутствующие ССЗ, высокая подверженность инфекционным осложнениям, предрасположенность к развитию неконтролируемого иммуновоспалительного ответа). В этой связи априорная вероятность неблагоприятного исхода новой коронавирусной инфекции ожидалась весьма высокой. Результаты исследования подтвердили данное предположение — летальность в группе наблюдения составила 45%. Последующий анализ выявил основные детерминанты летального исхода с учетом общих закономерностей течения COVID-19, а также особенностей группы наблюдения. Среди COVID-ассоциированных ФР высокую прогностическую ценность продемонстрировали потребность в проведении ИВЛ, наблюдение в ОРИТ и степень тяжести поражения легких по данным КТ ОГК. Полученные результаты являются следствием развившихся в ходе госпитализации ОРДС и СПОН и соответствуют современным представлениям, отраженным в текущих мировых и национальных рекомендациях [1, 2, 49–51]. Особого внимания заслуживает высокая частота встречаемости КВС (в первую очередь — ОИМ и ТЭВЛА). Сердечно-сосудистые катастрофы стали причиной более трети смертельных исходов в изучаемой группе и во многом определили варианты клинического течения COVID-19.

При анализе COVID-независимых ФР неблагоприятного исхода прогностическую ценность продемонстрировали индекс коморбидности СС1 и гипергликемия при поступлении. Когорта наблюдения характеризовалась очень высоким исходным СС1, достигающим запредельных показателей в группе летального исхода. Полученные данные подтверждают стартовую уязвимость изучаемой группы в отношении любого интеркуррентного заболевания, каковым в данном случае является новая коронавирусная инфекция. Обращает на себя внимание, что практически все пациенты страдали теми или иными ССЗ. Высокая частота встречаемости КВС представляется логичной и является результатом актуализации скрытых и декомпенсации очевидных предпосылок к развитию сердечно-сосудистых катастроф.

Другим мощным ФР, связанным с особенностями изучаемой группы, закономерно оказалась стартовая гипергликемия, особенно при показателях глюкозы плазмы натощак более 10 ммоль/л. Роль гипергликемии в патогенезе цитокинового шторма и формирования неблагоприятного исхода COVID-19 широко

обсуждается в текущих публикациях. Установлено, что при неадекватном контроле уровня гликемии выброс провоспалительных цитокинов происходит гораздо интенсивнее, что определяет тяжесть органических поражений [9, 13, 14, 18, 19, 22, 52–54]. Кроме того, в условиях стойкой гипергликемии повышается экспрессия АПФ-2-рецепторов в тканях и их аффинность к вирусу SARS-COV-2 [13, 22, 52, 53]. Полученные данные о высокой прогностической ценности гипергликемии позволяют расценивать ее не только как важную детерминанту неблагоприятного исхода, но и как потенциально модифицируемый ФР.

Ожирение у пациентов с СД2 существенно отягощает течение COVID-19, создавая дополнительные предпосылки к развитию гипервоспалительного ответа, вторичных инфекционных осложнений и респираторных расстройств [12, 16, 19, 20, 27, 28, 53]. Однако в текущих публикациях вопрос влияния ожирения на неблагоприятное течение COVID-19 у пациентов с сочетанием СД и ХБП 5 не освещался. В нашей когорте наблюдения страдали около 2/3 пациентов без статистически значимой разницы между группами исходов. При анализе гендерных отличий была выявлена тенденция к более высокой летальности среди женщин, страдающих ожирением. Неожиданными оказались результаты, свидетельствующие о преобладании в группе выживших пациентов мужчин с избыточной массой тела. В целом полученные данные не позволили считать ожирение ФР неблагоприятного исхода у пациентов группы наблюдения.

Более половины пациентов в составе комплексной терапии получали лечение ТЦЗ. Первые результаты применения ТЦЗ при тяжелом ОРДС оказались весьма обнадеживающими, прежде всего в плане выживаемости пациентов на ИВЛ [45, 47, 55–59]. Клиническая эффективность ТЦЗ у самого тяжелого контингента больных позволила итальянским коллегам считать его терапией «спасения» (rescue therapy) и инициировать национальное многоцентровое рандомизированное клиническое исследование (РКИ) TOCOVID-19 [49]. Сейчас в Европе и США проходит третья фаза плацебо-контролируемых РКИ, посвященных изучению влияния ТЦЗ на клиническое течение и исходы COVID-19 — REMDACTA, COVACTA, EMPACTA. Промежуточные результаты этих РКИ и данные других, менее репрезентативных по выборке исследований, не так однозначны. С одной стороны, замедляется прогрессирование респираторных расстройств до ИВЛ-потребной дыхательной недостаточности, с другой — отмечается довольно высокая частота развития бактериальных осложнений. Так, согласно промежуточным результатам EMPACTA, частота развития инфекционных осложнений к 28-му дню госпитализации составляет 10–11% в группе пациентов, получающих ТЦЗ, vs 5,0–6,3% в группе плацебо; отсутствуют убедительные данные о положительном влиянии терапии ТЦЗ на выживаемость госпитализированных пациентов в целом [60]. Окончательный консенсус в отношении показаний, дозировок и режимов введения МКА не достигнут, однако в реальной клинической практике ингибиторы IL-6 достаточно широко применяются при тяжелых вариантах клинического течения COVID-19 [51].

В представленном исследовании показания к назначению ТЦЗ определялись совокупной тяжестью клинической симптоматики (наличие ОРДС и/или СПОН), степенью поражения легких и лабораторными признаками напряженности системного воспалительного ответа.

В подгруппе, получавшей лечение ТЦЗ, доля летальных исходов составила 51,5%. Анализ динамики лабораторных показателей позволил выявить маркеры неблагоприятного исхода в виде нарастания уровня СРБ, дальнейшего прогрессирования лимфопении и лейкоцитоза. Полученные результаты совпадают с данными крупного метаанализа, посвященного изучению лабораторных предикторов неблагоприятного исхода COVID-19 в общей популяции [61].

Проводить оценку эффективности применения ТЦЗ у пациентов нашей когорты наблюдения следует крайне осторожно. Сложность суждения и неоднозначность выводов определяются не только невозможностью формирования контрольной группы, прежде всего, по этическим причинам. Таких пациентов объективно мало, присущая им запредельно высокая коморбидность, к сожалению, продуктивно конкурирует с коронавирусной инфекцией за причину летального исхода. Следует отметить, что большинство КВС пришлось именно на пациентов, леченных ТЦЗ. Обладая мощным антицитокиновым действием, ТЦЗ практически не влияет на другие ключевые звенья патогенеза осложненной новой коронавирусной инфекции, такие как коагулопатия, эндотелиальная дисфункция и ишемический дисбаланс [55, 62]. Тем не менее при анализе клинко-патологоанатомических эпикризов в подгруппе пациентов, получивших лечение ТЦЗ, доля летальных исходов, причиной которых был ОРДС без присоединения бактериальных инфекций, была существенно меньше, чем в общей группе исхода. Однако 5 из 6 бактериальных пневмоний также были зафиксированы в группе пациентов, леченных ТЦЗ, что логично объясняет характерную динамику маркеров воспаления.

Объяснить высокую госпитальную летальность в подгруппе пациентов, получавших ТЦЗ, несложно (препарат назначался самым тяжелым пациентам, общая группа наблюдения имела исходно запредельную коморбидность и т.д.). В условиях продолжающейся пандемии надо отвечать на другой вопрос: есть ли преимущества использования ТЦЗ в терапии COVID-19 у данного контингента больных?

В отсутствие этиотропного лечения для наших пациентов ТЦЗ может оказаться единственным шансом остановить или замедлить развитие ОРДС и СПОН, предотвращая тем самым и актуализацию рисков фатальных осложнений ССЗ. В этой логике перспективной представляется изменение самой стратегии применения ТЦЗ: вместо «спасительной» терапии — «опережающее» введение, ориентированное на клинические проявления и лабораторные маркеры цитокинового шторма до развития массивного поражения легких и связанных с ним последствий. Такой подход может позволить перевести самые мощные COVID-

ассоциированные ФР в разряд потенциально модифицируемых.

Для более определенного суждения о роли терапии ТЦЗ при COVID-19 у пациентов с СД2, находящихся на лечении ПГД в исходе ДБП, необходимо проведение контролируемого РКИ с большей выборкой пациентов и формированием контрольной группы.

#### Ограничения исследования

Ограничения представленного исследования определялись его ретроспективным характером (ограничение размера выборки, отсутствие контроля над качеством и объемом проводимых лабораторных и инструментальных методов исследований). Не проводился анализ эффективности глюкокортикоидов вследствие их применения у малого количества пациентов.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В условиях продолжающейся пандемии актуальной является выработка лечебных и профилактических стратегий, основанных на выявлении ФР неблагоприятного течения и прогноза COVID-19 в общей популяции. Объектом изучения данного исследования была группа пациентов, особенно уязвимых по развитию фатальных осложнений новой коронавирусной инфекции. Анализ и обобщение текущего опыта ведения этих пациентов выходят за рамки узко нозологического подхода и требуют нового масштаба клинического осмысления проблемы.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Работа проведена за счет бюджетных средств организаций.

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

**Участие авторов.** Зелтынь-Абрамов Е.М. — концепция и дизайн исследования, анализ результатов, написание и редактирование текста; Лысенко М.А. — концепция и дизайн исследования, окончательное редактирование текста; Фролова Н.Ф. — концепция и дизайн исследования, анализ результатов, редактирование текста; Маркова Т.Н. — концепция и дизайн исследования, анализ результатов, редактирование текста; Белавина Н.И. — сбор и обработка клинко-лабораторных данных, анализ статистических данных, написание текста; Ключкова Н.Н. — статистическая обработка и анализ результатов; Кондрашкина С.В. — сбор и обработка клинко-лабораторных данных; Исаков Р.Т. — сбор и обработка клинко-лабораторных данных; Ушакова А.И. — сбор и обработка клинко-лабораторных данных. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

**Благодарности.** Авторы выражают глубокую признательность и уважение всем сотрудникам ГБУЗ ГКБ №52, остающимся на переднем крае борьбы с пандемией COVID-19. Авторы выражают благодарность Фиминой К.И. (Data Scientist, НИУ ВШЭ) за консультативную помощь при проведении статистического анализа данных.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- John Hopkins University in medicine coronavirus resource Center. Available at: <https://coronavirus.jhu.edu>. Accessed on October 1, 2020.
- Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, et al. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int J Surg*. 2020;76:71-76. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2020.02.034>
- Alberici F, Delbarba E, Manenti C, et al. A report from the Brescia Renal COVID Task Force on the clinical characteristics and short-term outcome of hemodialysis patients with SARS-CoV-2 infection. *Kidney Int*. 2020;98(1):20-26. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.030>
- Roncon L, Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G. Diabetic patients with COVID-19 infection are at higher risk of ICU admission and poor short-term outcome. *J Clin Virol*. 2020;127:104354. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcvi.2020.104354>
- Scarpioni R, Manini A, Valsania T, et al. Covid-19 and its impact on nephropathic patients: the experience at Ospedale «Guglielmo da Saliceto» in Piacenza. *G Ital Nefrol*. 2020;37(2):2020-2022. Published 2020 Apr 9.
- Alfano G, Perrone R, Fontana F, et al. Long-term effects of COVID-19 in a patient on maintenance dialysis. *Hemodial Int*. 2020;24(4):E50-E54. doi: <https://doi.org/10.1111/hdi.12859>
- 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;157:107843. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
- Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(12):2032-2045. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.11491116>
- Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M, et al. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(9):782-792. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30238-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30238-2)
- Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020;323(18):1775-1776. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683>
- Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020;323(16):1574-1581. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>
- Hemmelgarn BR, Manns BJ, Quan H, Ghali WA. Adapting the Charlson Comorbidity Index for use in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis*. 2003;42(1):125-132. doi: [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(03\)00415-3](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(03)00415-3)
- Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society [published correction appears in *Circulation*. 2014 Jun 24;129(25 Suppl 2):S139-40]. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S102-S138. doi: <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee>
- Wang F, Yang Y, Dong K, et al. Clinical characteristics of 28 patients with diabetes and covid-19 in Wuhan, China. *Endocr Pract*. 2020;26(6):668-674 doi: <https://doi.org/10.4158/EP-2020-0108>
- Ceriello A, Standl E, Catrinou D, et al. Issues of Cardiovascular Risk Management in People With Diabetes in the COVID-19 Era. *Diabetes Care*. 2020;43(7):1427-1432. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-0941>
- Shi Q, Zhang X, Jiang F, et al. Clinical Characteristics and Risk Factors for Mortality of COVID-19 Patients With Diabetes in Wuhan, China: A Two-Center, Retrospective Study. *Diabetes Care*. 2020;43(7):1382-1391. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-0598>
- Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia — A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):395-403. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.018>
- Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1966. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1966>
- Rajpal A, Rahimi L, Ismail-Beigi F. Factors leading to high morbidity and mortality of COVID-19 in patients with type 2 diabetes [published online ahead of print, 2020 Jul 16]. *J Diabetes*. 2020;10.1111/1753-0407.13085. doi: <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13085>
- Bansal R, Gubbi S, Muniyappa R. Metabolic Syndrome and COVID 19: Endocrine-Immune-Vascular Interactions Shapes Clinical Course. *Endocrinology*. 2020;161(10):bqaa112. doi: <https://doi.org/10.1210/endo/bqaa112>
- de Lucena TMC, da Silva Santos AF, de Lima BR, et al. Mechanism of inflammatory response in associated comorbidities in COVID-19. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):597-600. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.05.025>
- Badawi A, Klip A, Haddad P, et al. Type 2 diabetes mellitus and inflammation: Prospects for biomarkers of risk and nutritional intervention. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2010;3:173-186. doi: <https://doi.org/10.2147/dmsott.s9089>
- Bertoni AG, Saydah S, Brancati FL. Diabetes and the risk of infection-related mortality in the U.S. *Diabetes Care*. 2001;24(6):1044-1049. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.24.6.1044>
- Carey IM, Critchley JA, DeWilde S, et al. Risk of Infection in Type 1 and Type 2 Diabetes Compared With the General Population: A Matched Cohort Study. *Diabetes Care*. 2018;41(3):513-521. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-2131>
- Kornum JB, Thomsen RW, Riis A, et al. Type 2 diabetes and pneumonia outcomes: a population-based cohort study. *Diabetes Care*. 2007;30(9):2251-2257. doi: <https://doi.org/10.2337/dc06-2417>
- Falguera M, Pifarre R, Martin A, et al. Etiology and outcome of community-acquired pneumonia in patients with diabetes mellitus. *Chest*. 2005;128(5):3233-3239. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.128.5.3233>
- Korakas E, Ikonomidis I, Kousathana F, et al. Obesity and COVID-19: immune and metabolic derangement as a possible link to adverse clinical outcomes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020;319(1):E105-E109. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00198.2020>
- Caci G, Albini A, Malerba M, et al. COVID-19 and Obesity: Dangerous Liaisons. *J Clin Med*. 2020;9(8):2511. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm9082511>
- Goicoechea M, Sánchez Cámara LA, Macías N, et al. COVID-19: clinical course and outcomes of 36 hemodialysis patients in Spain. *Kidney Int*. 2020;98(1):27-34. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.031>
- Tortonese S, Scriabine I, Anjou L, et al. COVID-19 in Patients on Maintenance Dialysis in the Paris Region. *Kidney Int Rep*. 2020;5(9):1535-1544. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.07.016>
- La Milia V, Bacchini G, Bigi MC, et al. COVID-19 Outbreak in a Large Hemodialysis Center in Lombardy, Italy. *Kidney Int Rep*. 2020;5(7):1095-1099. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.05.019>
- Valeri AM, Robbins-Juarez SY, Stevens JS, et al. Presentation and Outcomes of Patients with ESKD and COVID-19. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(7):1409-1415. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2020040470>
- Sullivan MK, Rankin AJ, Jani BD, et al. Associations between multimorbidity and adverse clinical outcomes in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2020;10(6):e038401. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-038401>
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052-2059. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
- Sarnak MJ, Jaber BL. Pulmonary infectious mortality among patients with end-stage renal disease. *Chest*. 2001;120(6):1883-1887. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.120.6.1883>
- Henry BM, Lippi G. Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Int Urol Nephrol*. 2020;52(6):1193-1194. doi: <https://doi.org/10.1007/s11255-020-02451-9>
- Saran R, Robinson B, Abbott KC, et al. US Renal Data System 2018 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2019;73(3 Suppl 1):A7-A8. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.01.001>
- Trujillo H, Caravaca-Fontán F, Sevillano Á, et al. SARS-CoV-2 Infection in Hospitalized Patients With Kidney Disease. *Kidney Int Rep*. 2020;5(6):905-909. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.04.024>
- Sullivan MK, Rankin AJ, Jani BD, et al. Associations between multimorbidity and adverse clinical outcomes in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2020;10(6):e038401. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-038401>
- Schulert GS. Can tocilizumab calm the cytokine storm of COVID-19? *Lancet Rheumatol*. 2020;2(8):e449-e451. doi: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30210-1](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30210-1)

41. Buckley LF, Wohlford GF, Ting C, et al. Role for Anti-Cytokine Therapies in Severe Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Explor.* 2020;2(8):e0178. doi: <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000178>
42. Ingraham NE, Lotfi-Emran S, Thielen BK, et al. Immunomodulation in COVID-19. *Lancet Respir Med.* 2020;8(6):544-546. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30226-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30226-5)
43. Rizk JG, Kalantar-Zadeh K, Mehra MR, et al. Pharmacological Immunomodulatory Therapy in COVID-19. *Drugs.* 2020;80(13):1267-1292. doi: <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01367-z>
44. Jordan SC, Zakowski P, Tran HP, et al. Compassionate Use of Tocilizumab for Treatment of SARS-CoV-2 Pneumonia [published online ahead of print, 2020 Jun 23]. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa812. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa812>
45. Toniati P, Piva S, Cattalini M, et al. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy. *Autoimmun Rev.* 2020;19(7):102568. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102568>
46. Conrozier T, Lohse A, Balblanc JC, et al. Biomarker variation in patients successfully treated with tocilizumab for severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): results of a multidisciplinary collaboration. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38(4):742-747.
47. Luo P, Liu Y, Qiu L, et al. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J Med Virol.* 2020;92(7):814-818. doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.25801>
48. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study [published correction appears in *Lancet Rheumatol.* 2020 Oct;2(10):e591]. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(8):e474-e484. doi: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30173-9](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30173-9)
49. CDC COVID-19 Response Team. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 - United States, February 12-March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(13):382-386. doi: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6913e2>
50. Caballero AE, Ceriallo A, Misra A, et al. COVID-19 in people living with diabetes: An international consensus. *J Diabetes Complications.* 2020;34(9):107671. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2020.107671>
51. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), 8-я версия от 03.09.20 (static-1.rosminzdrav.ru). Минздрав России, 2020. [Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii: profilaktika, diagnostika i lecheniye novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19), 8-ya versiya ot 03.09.20 (static-1.rosminzdrav.ru). Minzdrav Rossii; 2020. (In Russ.)]. Доступно по: <http://static-0.minzdrav.gov.ru>. Активна на 27.09.2020.
52. Шамхалова М.Ш., Мокрышева Н.Г., Шестакова М.В. COVID-19 и почки // *Сахарный диабет.* — 2020. — Т. 23. — №3. — С. 235-241. [Shamkhalova MS, Mokrysheva NG, Shestakova MV. COVID-19 and kidneys. *Diabetes Mellitus.* 2020;23(3):235-241. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12506>
53. Шестакова М.В., Мокрышева Н.Г., Дедов И.И. Сахарный диабет в условиях вирусной пандемии COVID-19: особенности течения и лечения // *Сахарный диабет.* — 2020. — Т. 23. — №2. — С. 132-139. [Shestakova MV, Mokrysheva NG, Dedov II. Course and treatment of diabetes mellitus in the context of COVID-19. *Diabetes Mellitus.* 2020;23(2):132-139. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12418>
54. Brufsky A. Hyperglycemia, hydroxychloroquine, and the COVID-19 pandemic. *J Med Virol.* 2020;92(7):770-775. doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.25887>
55. Price CC, Altice FL, Shyr Y, et al. Tocilizumab Treatment for Cytokine Release Syndrome in Hospitalized COVID-19 Patients: Survival and Clinical Outcomes. *Chest.* 2020;158(4):1397-1408. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.06.006>
56. Jordan SC, Zakowski P, Tran HP, et al. Compassionate Use of Tocilizumab for Treatment of SARS-CoV-2 Pneumonia [published online ahead of print, 2020 Jun 23]. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa812. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa812>
57. Somers EC, Eschenauer GA, Troost JP, et al. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Jul 11]. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa954. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa954>
58. Quartuccio L, Sonaglia A, McGonagle D, et al. Profiling COVID-19 pneumonia progressing into the cytokine storm syndrome: Results from a single Italian Centre study on tocilizumab versus standard of care. *J Clin Virol.* 2020;129:104444. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104444>
59. Rossotti R, Travi G, Ughi N, et al. Safety and efficacy of anti-il6-receptor tocilizumab use in severe and critical patients affected by coronavirus disease 2019: A comparative analysis. *J Infect.* 2020;81(4):e11-e17. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.07.008>
60. Roche's phase III EMPACTA study showed Actemra/RoActemra reduced the likelihood of needing mechanical ventilation in hospitalized patients with COVID-19 associated pneumonia. Roche. 2020. Sep 18. Available at <https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2020-09-18.htm>
61. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1021-1028. doi: <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0369>
62. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study [published correction appears in *Lancet Rheumatol.* 2020 Oct;2(10):e591]. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(8):e474-e484. doi: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30173-9](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30173-9)

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

**\*Зелтын-Абрамов Евгений Мартынович**, д.м.н., профессор [Eugene M. Zeltyn-Abramov, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1 [address: 1, Ostrovitianov street, 117997 Moscow, Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0190-1620>; eLibrary SPIN: 3127-5530; e-mail: [ezeltyn@mail.ru](mailto:ezeltyn@mail.ru)

**Лысенко Марьяна Анатольевна**, д.м.н., профессор [Mar'yana A. Lysenko, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6010-7975>; eLibrary SPIN: 3887-6250; e-mail: [gkb52@zdrav.mos.ru](mailto:gkb52@zdrav.mos.ru)

**Фролова Надия Фятовна**, к.м.н. [Nadia F. Frolova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6086-5220>;

eLibrary SPIN: 3866-5560; e-mail: [nadiya.frolova@yandex.ru](mailto:nadiya.frolova@yandex.ru)

**Маркова Татьяна Николаевна**, д.м.н., профессор [Tatyana N. Markova, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8798-887X>; eLibrary SPIN: 5914-2890; e-mail: [markovatn18@yandex.ru](mailto:markovatn18@yandex.ru)

**Белавина Наталья Ивановна**, к.м.н. [Natalya I. Belavina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2953-5570>;

eLibrary SPIN: 1712-7956; e-mail: [natbelavina@mail.ru](mailto:natbelavina@mail.ru)

**Клочкова Наталия Николаевна** [Nataliya N. Klochkova, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7992-2715>;

eLibrary SPIN: 5754-9406; e-mail: [natalidoc@yandex.ru](mailto:natalidoc@yandex.ru)

**Кондрашкина Светлана Викторовна** [Svetlana V. Kondrashkina, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6419-923X>;

eLibrary SPIN: 8567-6118; e-mail: [kras6989@mail.ru](mailto:kras6989@mail.ru)

**Исхаков Рустам Тимурович** [Rustam T. Iskhakov, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2850-4465>;

eLibrary SPIN: 8123-1939; e-mail: [stamius@yandex.ru](mailto:stamius@yandex.ru)

**Ушакова Анжела Ильинична** [Anzhela I. Ushakova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3959-6281>;

eLibrary SPIN: 5471-7436; e-mail: [anzhela\\_52@inbox.ru](mailto:anzhela_52@inbox.ru)

**ЦИТИРОВАТЬ:**

Зелтын-Абрамов Е.М., Лысенко М.А., Фролова Н.Ф., Маркова Т.Н., Белавина Н.И., Клочкова Н.Н., Кондрашкина С.В., Исхаков Р.Т., Ушакова А.И. Факторы риска неблагоприятного прогноза COVID-19 и опыт применения тоцилизумаба у пациентов на программном гемодиализе в исходе диабетической болезни почек // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №6. — С. 17-31. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12688>

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Zeltyn-Abramov EM, Lysenko MA, Frolova NF, Markova TN, Belavina NI, Klochkova NN, Kondrashkina SV, Iskhakov RT, Ushakova AI. Risk factors of adverse outcome of COVID-19 and experience of Tocilizumab administration in patients on maintenance hemodialysis due to diabetic kidney disease. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(6):17-31. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12688>

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](http://www.endocrincentr.ru)

# Эндокринологическая помощь в домашних условиях



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

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

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

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

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



**В домашних условиях пациентам проводятся:**

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

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

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

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

## НАРУШЕНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО КРОВОТОКА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ АВТОНОМНОЙ НЕЙРОПАТИЕЙ



© Т.А. Зеленина<sup>1\*</sup>, В.В. Салухов<sup>1</sup>, А.Б. Земляной<sup>2</sup>, С.Г. Железняк<sup>1</sup>, О.А. Клиценко<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова, Москва

<sup>3</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

**ОБОСНОВАНИЕ.** Диабетическая кардиоваскулярная автономная нейропатия (КАН) ассоциирована с ранней смертностью и инвалидизацией пациентов. Нарушается иннервация как сердца, так и периферических сосудов.

**ЦЕЛЬ.** Оценить параметры микроциркуляторного кровотока кожи у больных сахарным диабетом (СД) и КАН. Выделить предикторы наличия КАН и оценить их значимость у больных СД.

**МЕТОДЫ.** В исследование включены 76 больных СД 2 типа (СД2) (24 больных с впервые выявленным СД и/или СД без микрососудистых осложнений, 26 с диабетической сенсомоторной нейропатией (ДСМН), 26 с хирургическими операциями по поводу синдрома диабетической стопы (СДС) в анамнезе). ДСМН диагностирована на основании жалоб, анамнеза и клинико-неврологического обследования. Для установления КАН выполнены кардиоваскулярные тесты (КВТ) как золотой стандарт диагностики: титл-тест, тест с глубоким дыханием, маневр Вальсальвы, тест с динамометром, холодовая вазоконстрикция. Согласно рекомендациям международной группы по исследованию нейропатии, все пациенты были разделены на группы: КАН 0 (все тесты нормальные), КАН 1 (возможная/ранняя стадия — один измененный тест), КАН 2 (подтвержденная стадия — как минимум два КВТ изменены), КАН 3 (тяжелая стадия — все случаи симптоматической и/или бессимптомной ортостатической гипотензии). Микроциркуляторный кровоток кожи околоногтевого валика кистей оценивался в покое, а также в ходе холодого теста методом высокочастотной ультразвуковой доплерографии на приборе «Минимакс Допплер К» (ООО «Минимакс», Санкт-Петербург, Россия).

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** КАН 1 диагностирована у 8% больных с СД без микрососудистых осложнений и у 42% и 21% пациентов с ДСМН и операциями по поводу СДС в анамнезе соответственно. КАН 2 выявлена у 27% больных с ДСМН и у 58% с операциями на стопах в анамнезе. КАН 3 определена в 8% и 19% случаев у больных с ДСМН и СДС соответственно. Параметры базального микроциркуляторного кровотока были снижены значительно у пациентов с подтвержденной/тяжелой стадией КАН по сравнению с ранней стадией и больными без КАН ( $V_m=2,5\pm 0,66$  см/с и  $4,4\pm 0,54$  см/с,  $5,1\pm 1,01$  см/с соответственно;  $p=0,0033$ ). Положительный результат холодого теста зарегистрирован у 94% пациентов с подтвержденной/выраженной КАН и у 26% больных с КАН 1.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** В исследовании на когорте больных СД2 с/без ДСМН, с/без ампутаций на стопах в анамнезе продемонстрировано увеличение риска подтвержденной/тяжелой стадии КАН в 6,4 раза в случаях снижения  $V_m$  (средней скорости микроциркуляторного кровотока по данным высокочастотной ультразвуковой доплерографии) менее 2,4 см/с. Положительный результат холодого теста ассоциирован с увеличением риска подтвержденной/тяжелой КАН в 28,6 раза.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** диабетическая нейропатия; синдром диабетической стопы; автономная нейропатия; микроциркуляторный кровоток; высокочастотная ультразвуковая доплерография; холодовая проба

## IMPAIRMENT OF MICROVASCULAR BLOOD FLOW IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES AND CARDIOVASCULAR AUTONOMIC NEUROPATHY

© Tatiana A. Zelenina<sup>1\*</sup>, Vladimir V. Salukhov<sup>1</sup>, Aleksandr B. Zemlianoi<sup>2</sup>, Sergei G. Zheleznyak<sup>1</sup>, Olga A. Klitsenko<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Military medical academy of S. M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup>National Medical-Surgical Center N.I. Pirogov, Moscow, Russia

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

**BACKGROUND:** Diabetic autonomic neuropathy is the reason for early morbidity and mortality on diabetic patients. The pathology not only cardiac innervation but microvascular is presented.

**AIMS:** We estimated the parameters of skin microvascular blood flow in accordance with cardiovascular autonomic neuropathy (CAN) staging in diabetic patients. We also assessed other risk factors of CAN in patients with diabetes.



**MATERIALS AND METHODS:** We included 76 patients with type 2 diabetes in the study (24 patients with recent-onset diabetes and/or diabetes without microvascular complications, 26 with diabetic sensorimotor neuropathy (SMN) and 26 with SMN and previous history of diabetic foot amputation). The SMN was diagnosed on the basis of patients complaints, anamnesis and data of clinical neurological examinations. CAN was detected using several cardiovascular autonomic reflex tests (CART) as a gold standard of diagnosis: the tilt-table test, a deep-breathing and Valsalva Maneuver, handgrip test, cold-stress vasoconstriction. According to the Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group Recommendation all patients was separated on the groups: CAN 0 (all CARTs were normal), CAN 1 (possible/early CAN — one abnormal CART was presented), CAN 2 (definite/confirmed CAN — at least two abnormal CARTs were found), CAN 3 (severe/advanced CAN — in the cases of orthostatic hypotension in addition to CARTs abnormalities). Microvascular blood flow of skin at the nail roller of fingers skin was valuated at rest as well as in functional cold test by the method of High-frequency Ultrasonic Dopplerography using the "Minimax Doppler K" device (LLC JV "Minimax", St. Petersburg, Russia).

**RESULTS:** CAN 1 was found in 8% diabetic patients without microvascular complications, 42 and 21% patients with SMN and diabetic foot amputations respectively. CAN 2 was diagnosed in 27% patients with SMN and 58% patients history of diabetic foot amputations. CAN 3 in 8% and 19% cases in patients with SMN and history of diabetic foot amputations respectively. The parameters of microvascular blood flow at rest were significantly decreased in patients with confirmed/severe CAN in comparison with early staging of CAN and patients without CAN ( $V_m=2.5\pm 0.66$  sm/sec vs.  $4.4\pm 0.54$  sm/sec and  $5.1\pm 1.01$  sm/sec respectively;  $p=0.0033$ ). The abnormal result of cold test was detected in 94% patients with confirmed/severe CAN and 26% patients with CAN 1.

**CONCLUSIONS:** This investigation has demonstrated in a cohort with type 2 diabetes patients with/without SMN and with/without history of previously foot amputations that decrease the  $V_m$  (the variable of microvascular blood flow assessed by High-frequency Ultrasonic Dopplerography) lower than 2.4 sm/sec is associated with 6.4 times increased likelihood of confirmed/severe CAN as well as positive cold test result. That the patients with positive cold test results were 28.6 times more likely have confirmed/severe CAN.

**KEYWORDS:** *diabetic neuropathy; diabetic foot; autonomic neuropathy; microcirculation; Doppler ultrasonography; functional tests*

Сахарный диабет (СД) — одна из самых распространенных эндокринных патологий, поражающая около 10% населения всего мира, а более половины случаев СД остаются недиагностированными [1, 2]. Риск сердечно-сосудистой патологии и смерти в 5–7 раз выше у больных СД, чем у лиц без СД [2, 3]. Снижение тяжести сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений СД является приоритетной задачей его лечения [2–4]. Среди прочих факторов риска сердечно-сосудистой патологии кардиоваскулярная автономная нейропатия (КАН) — распространенное, однако часто игнорируемое осложнение СД — ассоциирована с ранней инвалидизацией и смертностью пациентов [5, 6]. Клинические проявления КАН, такие как безболевой инфаркт миокарда, нарушения сердечного ритма, постуральная гипотензия, внезапная смерть, зачастую необратимы и фатальны [6–8]. Распространенность КАН составляет 17–66% у больных СД 1 типа (СД1) и 31–73% у пациентов с СД 2 типа (СД2). Большой разброс обусловлен расхождениями и различиями в критериях, используемых для диагностики КАН [5, 6, 8]. Инструментальное обследование для выявления КАН необходимо проводить всем больным СД2 на момент постановки диагноза [4]. Для этого традиционно используются кардиоваскулярные тесты (КВТ) Ewing D.J. и Clarke V.F., которые, однако, не находят широкого распространения в клинической практике [9–11]. Таким образом, диагностические критерии КАН все еще остаются предметом обсуждений и требуют отдельного научного обоснования. Актуальными являются как выявление клинических предикторов различных стадий КАН, так и поиск новых инструментальных возможностей для ее диагностики [11–14].

Оценка микроциркуляторного кровотока у больных СД является важнейшей задачей, поскольку его патология лежит в основе всех микрососудистых осложнений

СД, особенно КАН, когда страдает не только центральная, но и периферическая сосудистая иннервация [8, 13, 15]. Однако данные о состоянии микроциркуляторного кровотока при этом заболевании единичны и не систематизированы [15–17].

Перспективной является оценка микроциркуляторного кровотока кожи методом высокочастотной ультразвуковой доплерографии (ВЧУДГ) на приборе «Минимакс-Допплер-К» (ООО СП «Минимакс», Россия, Санкт-Петербург) с высокочастотными датчиками 20–25 МГц [14, 18, 19]. Метод основан на эффекте Допплера и позволяет получить как качественные, так и количественные характеристики микроциркуляторного кровотока в сосудах разного диаметра (0,3–2 мм) в покое и в ходе проведения различных функциональных тестов [14, 20].

## ЦЕЛЬ

Определить параметры микроциркуляторного кровотока у больных СД2 и КАН по результатам ВЧУДГ в покое и в ходе функциональной (холодовой) пробы. Выделить предикторы наличия КАН и оценить их значимость у больных СД2.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Выполнено наблюдательное (наблюдательное) проспективное когортное двухцентровое исследование.

### Критерии соответствия

В исследование вошли больные СД2, мужчины и женщины, в возрасте от 40 до 80 лет.

Включены следующие группы пациентов:

- группа больных СД2 без дистальной сенсомоторной нейропатии (ДСМН) и других микрососудистых осложнений СД;
- группа больных СД2 и ДСМН;
- группа больных СД2 с ДСМН и оперативными вмешательствами на стопах по поводу СДС в анамнезе.

Из исследования исключены больные с плохо контролируемым СД ( $HbA_{1c} \geq 10\%$ ), острыми осложнениями СД (кетоз, кетоацидоз, гипер/гипогликемическая кома, лактат-ацидоз), хроническими осложнениями СД тяжелых стадий (диабетической ретинопатией, требующей лазерокоагуляции сетчатки, диабетической нефропатией с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ)  $\leq 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Не вошли пациенты с фибрилляцией предсердий или наличием искусственного водителя сердечного ритма, тяжелой сердечной недостаточностью, обструктивной болезнью легких, а также другими хроническими заболеваниями в стадии декомпенсации. Исключены больные, страдающие алкоголизмом, полинейропатией недиабетической этиологии, пациенты с критической ишемией нижних конечностей по данным ультразвуковой доплерографии (лодыжечно-плечевой индекс  $\leq 0,9$ ). Ограничений по использованию тех или иных фармакологических препаратов, которые длительно применялись для лечения основного и сопутствующих заболеваний, не было.

#### Условия проведения

Исследование выполнено на базе Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, а также Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.

#### Продолжительность исследования

Продолжительность периода включения в исследование и обследования пациентов: октябрь 2013 — март 2019 гг.

#### Описание медицинского вмешательства

Исследователями проведен сбор демографических данных, включающих возраст, пол, рост, вес пациентов, а также анализ медицинских документов для уточнения длительности СД, наличия гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, а также микрососудистых осложнений СД.

Все манипуляции с больными проводились в стандартных условиях. Пациенты могли принимать обычную для них медикаментозную терапию, если она была постоянной на протяжении не менее 8 нед до начала

исследования. За сутки до всех проводимых инструментальных манипуляций из рациона больных исключались алкоголь, кофеин и употребление сигарет. Сбор демографических данных и инструментальные манипуляции проводились в первой половине дня в специальном помещении с контролируемой температурой воздуха 22–24°C после 20 минут акклиматизации пациентов.

Взятие крови для определения уровней гликированного гемоглобина, липидного спектра, креатинина и рСКФ по формуле MDRD с поправкой на массу и площадь поверхности тела проводили утром после 8–10 ч голодания больных.

#### Исследование кардиоваскулярной автономной иннервации

Выполнены 5 стандартных кардиоваскулярных тестов (КВТ). Для оценки парасимпатической иннервации определяли динамику частоты сердечных сокращений во время теста Вальсальвы и теста с глубоким дыханием. Симпатическую иннервацию оценивали по изменению артериального давления во время проб с динамометром, пассивным ортостазом, определяли также холодную вазоконстрикцию методом фотоплетизмографии по методикам, описанным ранее [21]. Результатам каждого из тестов присвоены 0 баллов в случае нормальных, 0,5 балла в случае пограничных и 1 балл при патологически измененных значениях (табл. 1).

Подобная система присвоения баллов была предложена самими авторами КВТ и отработана в нескольких исследованиях позднее [10, 13, 21]. Согласно рекомендациям экспертной группы по изучению диабетической нейропатии (Торонто, 2009 г.), ранняя стадия КАН диагностирована при наличии  $\geq 1$  балла, подтвержденная форма КАН — в случаях  $\geq 2$  баллов, а тяжелая КАН — при выявленной симптоматической и/или бессимптомной ортостатической гипотензии [5, 6]. Пациенты без признаков КАН включены в группу КАН 0, с ранней стадией — в группу КАН 1, а с подтвержденными и тяжелыми формами — в группу КАН 2–3.

#### Исследование микроциркуляторного кровотока

Микроциркуляторный кровоток кожи определяли у ногтевого валика пальцев рук в положении пациентов лежа после 20 мин акклиматизации в стандартном помещении в тот же день, что и оценку КАН.

Установка датчика осуществлялась без сдавления кожи, для получения качественного сигнала использовался в качестве контактной среды акустический гель. При установке датчика в зоне локации меняли угол наклона датчика до получения максимального по амплитуде

Таблица 1. Значения кардиоваскулярных тестов и система присвоения баллов

Кардиоваскулярные тесты	Нормальные значения (0 баллов)	Пограничные значения (0,5 балла)	Патологические значения (1 балл)
Тест Вальсальвы, усл. ед.	$\geq 1,41$	1,40–1,20	$\leq 1,19$
Тест с глубоким дыханием, в минуту	$\geq 15$	14–11	$\leq 10$
Проба с динамометром, мм рт. ст.	$\geq 15$	14–11	$\leq 10$
Холодовая вазоконстрикция, %	$\geq 36$	35–25	$\leq 24$
Проба с пассивным ортостазом, мм рт. ст.	$\leq 10$	19–11	$\geq 20$

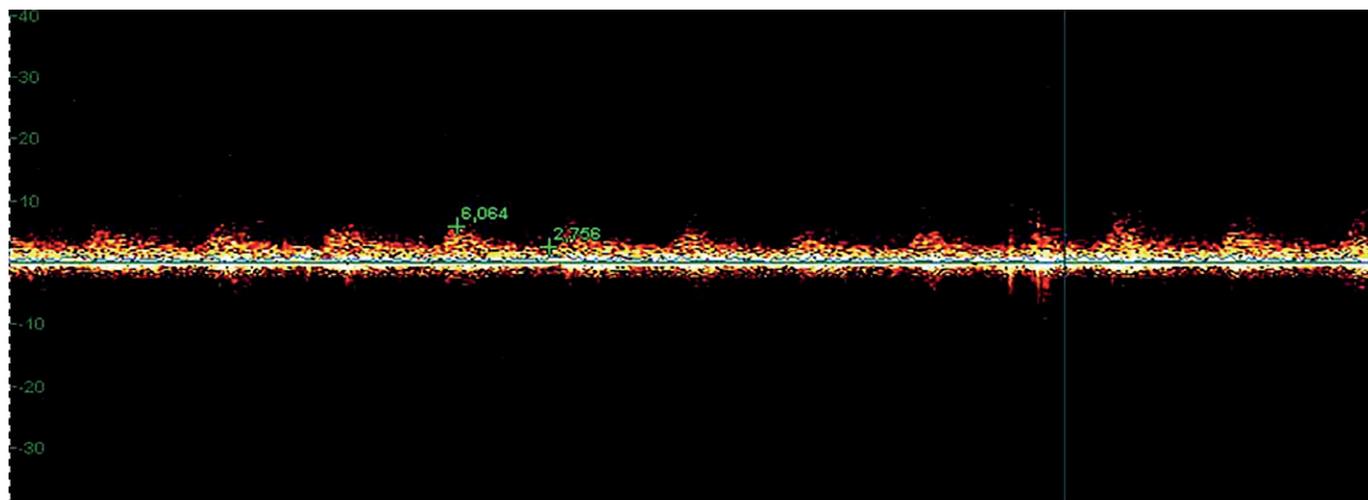


Рис. 1. Допплерограмма микроциркуляторного кровотока кожи ногтевого валика кистей в норме.

и звуку сигнала. Звуковой сигнал, полученный с участка микроциркуляторного русла от артериол, характеризовался пульсирующим тихим шумом, синхронизированным с фазой сердечного цикла, визуально сигнал имел в спектре систолический и диастолический пики (рис. 1).

После записи доплерограммы исследуемой области проводилась оценка как качественных показателей (формы, выраженности всех элементов, ширины спектрального окна, аудиохарактеристик кровотока), так и количественных линейных скоростных параметров, включающих систолическую ( $V_s$ ), конечную диастолическую ( $V_d$ ), а также среднюю за сердечный цикл скорости кровотока ( $V_m$ ) (см. рис. 1).

Кровоток определялся в покое и во время функциональной холодной пробы.

**Холодовая проба.** Тест применялся для оценки симпатической иннервации микрососудистого русла. Двойная симпатическая иннервация сосудов кожи, отвечающая как за вазоконстрикцию, так и за вазодилатацию, была открыта еще в 1930-х гг. [15, 16, 22]. Холодовой стимул на контралатеральной стороне вызывает рефлекторную активацию симпатических вазоконстрикторных нервов, что приводит к сосудистому спазму и снижению микроциркуляторного кровотока исследуемой конечности. После отмены холодного стимула происходит активация симпатических вазодилаторных нервов, отвечающих за последующее увеличение микроциркуляторного кровотока [16, 22]. Во время пробы кисть погружали на одну минуту в холодную воду с температурой 2–4°C (плавающий лед) и регистрировали кровоток кожи контралатеральной конечности. В норме кровоток во время охлаждения снижался на 30–50%, а после отмены холода возрастал на 20–30% выше исходного. Холодовая проба считалась отрицательной (сохраненная вазоконстрикция) во всех случаях адекватного снижения кровотока на холодовой стимул и/или адекватного прироста после отмены холода. В остальных случаях проба расценивалась как положительная (нарушение сосудистой иннервации) [14, 23].

**Исследование сенсомоторной иннервации.** Оценка жалоб пациентов со стороны нижних конечностей проводилась с применением шкалы Общего Симптоматического Счета (ОСС), включающей определение наличия, выраженности и частоты возникновения таких

симптомов, как жжение, покалывание, боли и онемение в стопах. Исследование нарушений чувствительности и рефлексов выполнялось в ходе клинико-неврологического осмотра с использованием шкалы Нейропатического Дисфункционального Счета (НДС). Шкала НДС включает оценку в баллах коленных и ахилловых рефлексов, тактильной, болевой, температурной и вибрационной чувствительности. Балльная оценка, согласно этой шкале, коррелирует с результатами электронейромиографического исследования и с высокой чувствительностью и специфичностью позволяет диагностировать ДСМН [24].

#### Основной исход исследования

Основным оцениваемым параметром при исследовании микроциркуляторного кровотока кожи кистей больных СД в покое была выбрана  $V_m$ , поскольку именно этот показатель позволяет максимально полно его охарактеризовать, учитывая и систолическую (сердечный выброс), и диастолическую (сопротивление артериол и капилляров) составляющие [18, 23]. Результат холодной пробы регистрировали как качественную переменную (положительный или отрицательный тест).

#### Дополнительные исходы исследования

Дополнительными предикторами наличия и выраженности КАН у больных СД предполагались такие демографические, анамнестические и клинические параметры, как пол, возраст, длительность СД, наличие диабетической ретинопатии, нефропатии, выраженность ДСМН по шкале НДС, ампутации стоп в анамнезе, а также биохимические параметры (уровень гликированного гемоглобина, липидный спектр сыворотки крови, креатинин и рСКФ).

#### Анализ в подгруппах

После выполнения КВТ все пациенты были поделены на три подгруппы: КАН 0, КАН 1 и КАН 2–3 согласно критериям, описанным ранее. Проведено сравнение количественных и качественных данных в подгруппах для выявления статистически значимых различий и выбора предикторов КАН с дальнейшим их включением в статистический анализ. Прогнозируемыми показателями были: 1) наличие любой стадии КАН; 2) наличие

подтвержденной/тяжелой КАН. Таким образом, прогнозируемым параметром оказалась бинарная переменная (на первом этапе — КАН есть (подгруппа КАН 0) и КАН нет (объединенные подгруппы КАН 1–3), на втором этапе — подтвержденная/тяжелая КАН (КАН 2–3) и все остальные случаи (КАН 0, КАН 1)).

#### Методы регистрации исходов

Микроциркуляторный кровоток кожи кистей рук определялся в покое и во время холодной пробы методом ВЧУДГ на приборе «Минимакс-Допплер-К» (ООО СП «Минимакс», Россия, Санкт-Петербург) с высокочастотными датчиками 20–25 МГц.

Для оценки КВТ проводилось постоянное измерение артериального давления (АД) на мониторе «Финомер-Про» (FMS, Нидерланды) с записью электрокардиограммы (ЭКГ). Холодовая вазоконстрикция оценивалась методом воздушной плетизмографии по Dohn [21].

Ахилловы и коленные рефлексы определяли с помощью неврологического молоточка, пороги вибрационной, температурной, тактильной и болевой чувствительности — с применением соответственно камертона 128-Гц, «типтерма», 10-граммового монофиламента, неврологической иглы [24].

Анамнестические данные относительно СД, его осложнений и сопутствующей патологии подтверждали записями в медицинской документации пациентов. Биохимические параметры определяли стандартными методами, принятыми в рутинной лабораторной практике.

#### Этическая экспертиза

Исследование одобрено этическим комитетом Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, протокол №6 от 03.04.2013 г. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

#### Статистический анализ

*Принципы расчета размера выборки.* Минимально достаточное количество наблюдений установлено по формулам доказательной медицины с применением таблиц определения размера выборки для достижения 80% мощности ( $\alpha=0,05$ , двусторонняя).

*Методы статистического анализа данных.* Использовался пакет программ STATISTICA v.10. (Statsoft, USA). Тип распределения значений переменных оценивался путем построения гистограмм распределения. Все данные представлены как средняя  $\pm$  стандартное отклонение для количественных переменных с нормальным распределением и как средняя  $\pm$  95% доверительный интервал (ДИ) для переменных с распределением, отличным от нормального. Качественные переменные приводятся в процентах. Для сравнения качественных переменных между группами использовался  $\chi^2$  с поправкой Йетса (для малых групп), критерий Фишера. Для сравнения количественных переменных применялись параметрические методы (однофакторный дисперсионный анализ, критерий Бонферрони при попарном сравнении наблюдений) и непараметрические (непараметрический дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса, при попарном сравнении между группами —

тест Манна–Уитни с уровнем статистической значимости  $p \leq 0,017$ ).

Для оценки отношения шансов (ОШ) наличия КАН, а также ее подтвержденных/выраженных стадий в зависимости от выделенных предикторов использовали логистический регрессионный анализ. Для определения пороговых значений количественных величин применялся метод классификационных деревьев.

Была также построена ROC-кривая для определения диагностической ценности основного количественного фактора риска ( $V_m$ ). Статистически значимыми считались различия при  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

#### Объекты (участники) исследования

В исследование были включены 24 больных СД2 без микрососудистых осложнений, 26 больных с ДСМН и 27 пациентов с оперативными вмешательствами на стопах по поводу СДС в анамнезе. Характеристики участников исследования представлены в табл. 2.

Больные с оперативным лечением СДС в анамнезе отличались от пациентов СД без микрососудистых осложнений длительностью основного заболевания ( $p=0,002$ ), статистически незначимо уровнем гликированного гемоглобина ( $p=0,03$ ), а также индексом массы тела ( $p=0,09$ ). Только пациенты с ампутациями стоп в анамнезе получали в качестве сахароснижающей терапии инсулин в комбинации с таблетированными препаратами. Большинство больных, включенных в исследование, страдали гипертонической болезнью. В качестве гипотензивной терапии применялись ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — в 54,5%, антагонисты рецепторов ангиотензина-II — в 42,4%,  $\beta$ -блокаторы — в 63,6%, антагонисты кальция — в 40,9% случаев. Значимых различий в гипотензивной терапии между группами участников исследования не наблюдалось. Тяжесть ДСМН по результатам шкалы НДС, а также встречаемость подтвержденных/поздних стадий КАН прогрессировали от пациентов без микрососудистых осложнений к больным с ампутациями на уровне стоп в анамнезе. Именно в последней группе пациентов с СДС в анамнезе при проведении ВЧУДГ выявлено значительное снижение  $V_m$  по сравнению с остальными участниками исследования ( $p=0,000005$  и  $p=0,00006$  соответственно), а положительная реакция на холодovou стимул, свидетельствующая о нарушении периферической иннервации, зарегистрирована более чем в 75% случаев (табл. 2).

#### Основные результаты исследования

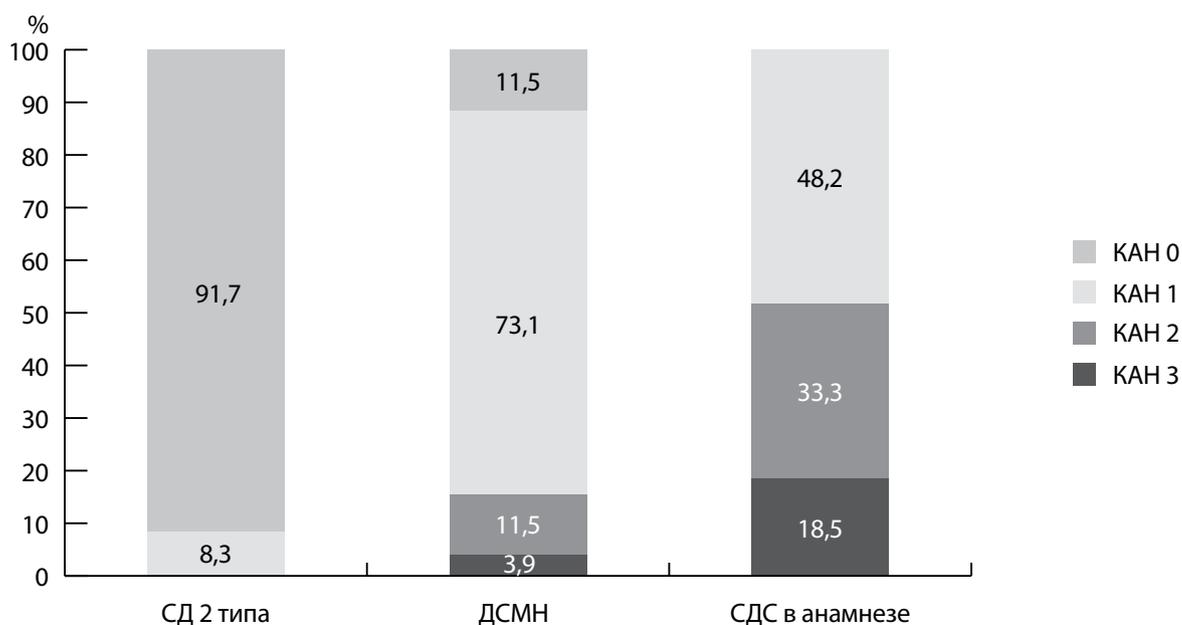
У больных СД2 без микрососудистых осложнений КАН выявлена лишь в 8,3% случаев в ранней стадии. В то же время КАН как в ранней, так и в выраженной/тяжелой форме диагностирована у большинства пациентов с ДСМН и у всех больных с оперативным лечением по поводу СДС в анамнезе (рис. 2).

Все пациенты разделены на подгруппы (КАН 0, КАН 1 и КАН 2–3) согласно результатам КВТ. Выполнено сравнение клинических, биохимических и инструментальных параметров между подгруппами больных, определены статистически значимые различия (табл. 3).

Таблица 2. Характеристики участников исследования

Параметры	СД2 (n=24)	ДСМН (n=26)	СДС в анамнезе (n=27)	р-значение
Возраст, годы	65,0 (95% ДИ 59,5–70,5)	65,7 (95% ДИ 62,6–68,7)	58,0 (95% ДИ 53,8–62,3)	0,03
Пол (м/ж)	20/4	23/3	20/7	0,64
Длительность СД, годы	2,0 (95% ДИ 0–4,5)	9,6 (95% ДИ 6,7–12,5)	7,7 (95% ДИ 5,6–9,7)	0,0007
ГБ, n (%)	19 (79,2)	26 (100)	21 (77,8)	0,05
ИБС, n (%)	15 (62,5)	23 (88,5)	20 (74,1)	0,07
ДР, n (%)	1 (4,2)	7 (26,9)	7 (25,9)	0,07
Лечение аналогами инсулина, n (%)	0 (0)	0 (0)	20 (74)	0,00001
Лечение статинами, n (%)	12 (50)	20 (77)	15 (56)	0,09
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,7±1,99	31,1±1,11	28,2±0,82	0,049
HbA <sub>1c</sub> , %	6,0±0,13	6,9±0,24	7,2±0,23	0,03
обХс, ммоль/л	4,7±0,26	4,1±0,24	4,8±0,24	0,044
ХсЛПНП, ммоль/л	2,5±0,26	1,8±0,29	2,9±0,21	0,009
ХсЛПВП, ммоль/л	1,1±0,17	1,2±0,06	1,2±0,07	0,20
ТГ, ммоль/л	1,6±0,18	1,7±0,21	1,8±0,29	0,20
рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	97,8±11,18	106,1±7,37	89,3±4,15	0,18
НДС, баллы	3,4±0,24	8,2±0,52	10,4±0,86	0,00003
ОСС, баллы	1,8±0,81	2,3±0,44	2,8±0,52	0,4
Vm, см/с	5,1 (95% ДИ 2,8–7,4)	4,9 (95% ДИ 3,5–6,3)	1,8(95% ДИ 1,4–2,3)	0,00003
Положительный результат холодовой пробы, n (%)	1 (7,1%)	7 (26,9%)	19 (79,2%)	0,00001
Подтвержденная и/или тяжелая КАН, n (%)	0	4 (15,4%)	14 (51,8%)	0,0001

**Примечание.** СД2 — сахарный диабет 2 типа; ДСМН — дистальная сенсомоторная нейропатия; СДС — синдром диабетической стопы; ГБ — гипертоническая болезнь; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ДР — диабетическая ретинопатия; ИМТ — индекс массы тела; HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин; обХс — общий холестерин; ХсЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности; ХсЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности; ТГ — триглицериды; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; НДС — шкала Нейропатического Дисфункционального Счета; ОСС — шкала Общего Симптоматического Счета; Vm — средняя за сердечный цикл скорость кровотока; КАН — кардиоваскулярная автономная нейропатия.



**Рис. 2.** Распространенность кардиоваскулярной автономной нейропатии (КАН) среди больных сахарным диабетом 2 типа: КАН 0 — кардиоваскулярной автономной нейропатии нет; КАН 1 — ранняя стадия; КАН 2 — подтвержденная стадия; КАН 3 — тяжелая форма, случаи клинической и/или бессимптомной ортостатической гипотензии. СД — сахарный диабет; ДСМН — диабетическая сенсомоторная нейропатия; СДС — синдром диабетической стопы.

Таблица 3. Характеристики подгрупп исследования

Параметры	КАН 0 (n=25)	КАН 1 (n=34)	КАН 2-3 (n=18)	P-значение
Возраст, годы	62,8 (95% ДИ 60,5–65,7)	63,5 (95% ДИ 60,0–66,7)	61,6 (95% ДИ 56,1–67,2)	0,68
Длительность СД2, годы	4,0 (95% ДИ 0,7–6,9)	8,5 (95% ДИ 6,0–10,9)	7,8 (95% ДИ 4,9–10,6)	0,09
Пол, м/ж	22/3	26/8	15/3	0,43
СДС, n (%)	0	13 (38,2)	14 (77,8)	0,00001
ДСМН, n (%)	3 (12)	32 (94,1)	18 (100)	0,00001
ДР, n (%)	1 (4)	8 (23,5)	6 (33,3)	0,03
ГБ, n (%)	20 (80)	31 (91,2)	15 (83,3)	0,39
ИБС, n (%)	13 (52)	30 (88,2)	15 (83,3)	0,005
НДС, баллы	4,9±0,88	7,6±0,61	11,1±0,83	0,00008
ОСС, баллы	1,3 (95% ДИ 0–3,2)	2,4 (95% ДИ 1,5–3,1)	3,1 (95% ДИ 1,7–4,4)	0,19
Лечение аналогами инсулина, n (%)	0 (0)	10 (29)	10 (56)	0,0001
Лечение статинами, n (%)	12 (48)	24 (71)	11 (61)	0,13
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	34,0±1,86	29,8±0,89	28,7±1,19	0,02
HbA <sub>1c</sub> , %	6,1±0,19	7,0±0,23	7,0±0,21	0,16
обХс, ммоль/л	5,0±0,41	4,2±0,20	4,5±0,23	0,06
ХсЛПНП, ммоль/л	2,5±0,45	2,4±0,26	2,7±0,21	0,37
ХсЛПВП, ммоль/л	1,0±0,05	1,2±0,07	1,2±0,10	0,9
ТГ, ммоль/л	1,8±0,23	1,6±0,18	1,7±0,33	0,86
рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	108,2±8,68	96,8±6,67	95,1±5,85	0,77
Vm, см/с	4,3 (95% ДИ 2,3–6,0)	4,3 (95% ДИ 3,1–5,5)	2,5 (95% ДИ 1,1–3,9)	0,0033
Положительный результат холодовой пробы, %	2 (8%)	8 (23,5%)	17 (94,4%)	0,00001

**Примечание.** СД — сахарный диабет; СДС — синдром диабетической стопы; ДСМН — дистальная сенсомоторная нейропатия; ДР — диабетическая ретинопатия; ГБ — гипертоническая болезнь; ИБС — ишемическая болезнь сердца; НДС — шкала Нейропатического Дисфункционального Счета; ОСС — шкала Общего Симптоматического Счета; ИМТ — индекс массы тела; HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин; обХс — общий холестерин; ХсЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности; ХсЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности; ТГ — триглицериды; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; Vm — средняя за сердечный цикл скорость кровотока; КАН — кардиоваскулярная автономная нейропатия.

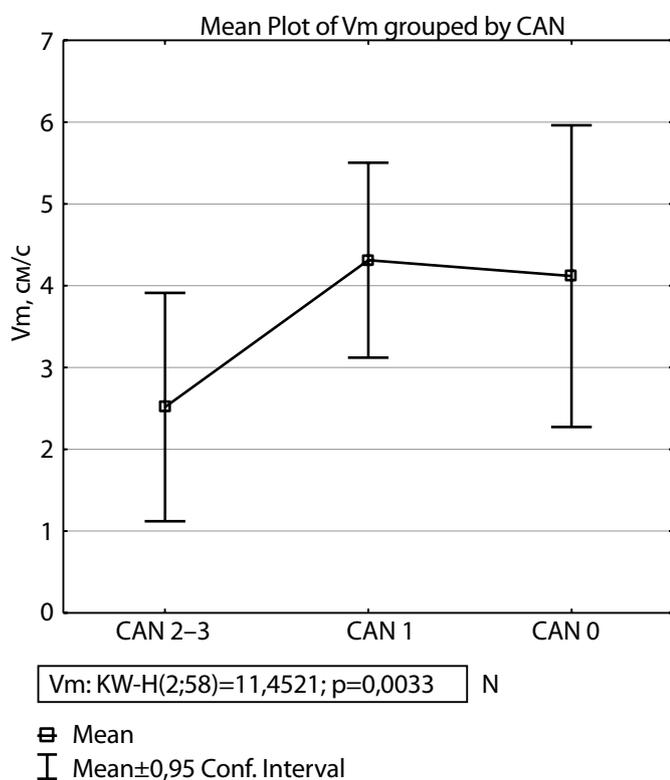


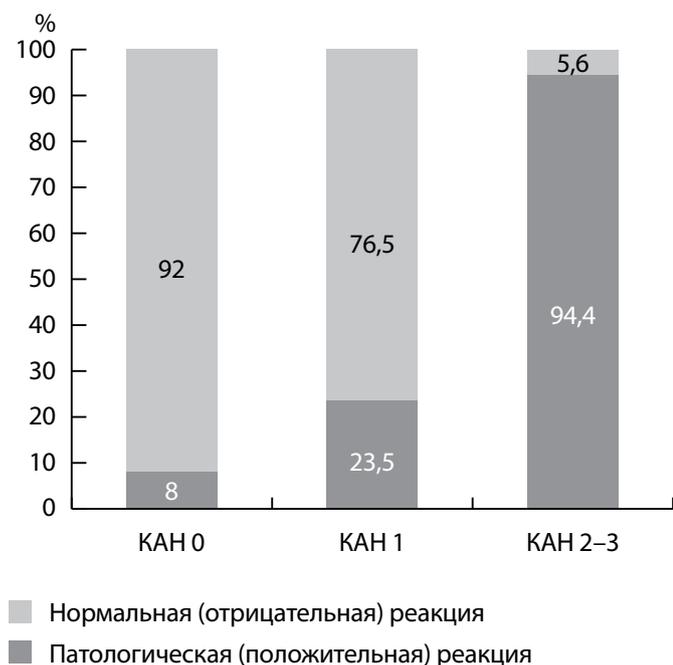
Рис. 3. Скоростные параметры микроциркуляторного кровотока кожи у больных кардиоваскулярной автономной нейропатией.

Пациенты с разными стадиями КАН не отличались по возрасту, соотношению мужчин и женщин, распространенности артериальной гипертензии, а также параметрам липидного спектра сыворотки крови.

Однако пациенты с КАН (любой стадии) имели тенденцию к более высокому уровню гликированного гемоглобина и длительности СД по сравнению с участниками исследования без КАН. Эти больные также чаще страдали другими микрососудистыми осложнениями СД (ДСМН, ретинопатией), ишемической болезнью сердца, в анамнезе имели ампутации на уровне стоп в связи с незаживающими ранами. Поскольку только пациенты с СДС получали в качестве сахароснижающей терапии инсулин в комбинации с таблетированными препаратами, и они же вошли в подгруппы КАН 1 и КАН 2–3, больные с КАН (любой стадии) отличались по этому параметру от пациентов без КАН. Это же обстоятельство (все больные с ампутациями на уровне стоп в анамнезе вошли в подгруппы КАН 1 и КАН 2–3) объясняет и различия в ИМТ между подгруппами.

Выраженность жалоб и симптомов ДСМН прогрессировали соответственно стадиям КАН.

Важно отметить значительное снижение скоростных параметров микроциркуляторного кровотока кистей рук по данным ВЧУДГ у больных КАН 2–3 по сравнению с другими участниками исследования (рис. 3).



**Рисунок 4.** Ответная реакция микроциркуляторного кровотока кожи на холодовой стимул у больных кардиоваскулярной автономной нейропатией

Ответная положительная (патологическая) реакция микроциркуляторного кровотока на холодовой стимул встречалась чаще у больных с более тяжелой стадией КАН (рис. 4).

После выполнения логистического регрессионного анализа, где КАН расценивалась как бинарная прогнозируемая переменная (КАН нет (подгруппа КАН 0) либо КАН

есть (подгруппы КАН 1 и КАН 2–3)), были выделены следующие параметры, ассоциированные с КАН и являющиеся значимыми факторами риска: оперативные вмешательства на стопах в анамнезе, параметры микроциркуляторного кровотока по результатам ВЧУДГ, выраженность ДСМН по данным шкалы НДС, длительность СД, ИМТ и уровень гликированного гемоглобина (табл. 4). Так, оперативные вмешательства на стопах по поводу СДС в прошлом оказались сопряжены с возрастанием риска КАН в 18,6 раза, а снижение  $V_m \leq 2,4$  см/с — в 10,6 раза. Значение для прогноза КАН ответной положительной реакции на холодовой стимул не было статистически значимым, как и наличие ретинопатии, ишемической болезни сердца. В анализ не включена получаемая пациентами сахароснижающая и гиполипидемическая терапия, поскольку ее влияние оценивали через изменение метаболических параметров.

Затем были установлены факторы риска и их значимость для прогноза подтвержденных/тяжелых стадий КАН (табл. 5).

Этими параметрами оказались прежде всего характеристики микроциркуляторного кровотока, полученные в покое и при проведении холодовой пробы по данным ВЧУДГ. Так, пациенты с положительным результатом холододового теста имели в 28,6 раза выше риск подтвержденной/тяжелой стадии КАН по сравнению с больными с сохраненной реакцией (см. табл. 5).

Величина  $V_m \leq 2,4$  см/с показала высокую диагностическую ценность для прогноза подтвержденной/выраженной КАН с чувствительностью 82,4% и специфичностью 73,2%.

**Таблица 4.** Факторы риска кардиоваскулярной автономной нейропатии у больных сахарным диабетом 2 типа

Параметр	ОШ	95% ДИ	р-значение
Операции на стопах в анамнезе	18,6	3,2–37,2	0,0025
$V_m \leq 2,4$ см/с	10,4	2,2–18,9	0,0018
НДС $> 5,25$ балла	6,7	1,2–10,9	0,0046
Длительность СД $> 4$ лет	1,6	0,7–2,1	0,039
ИМТ $\leq 30$ , кг/м <sup>2</sup>	1,6	0,8–2,2	0,023
$HbA_{1c} > 6,8\%$	1,5	0,8–2,2	0,027
Ретинопатия	3,6	0,9–5,6	0,11
ОСС	2,1	0,9–4,8	0,16
Положительная реакция на холодовой стимул	1,63	0,9–2,8	0,226
ИБС	1,18	0,7–2,1	0,37

**Примечание.** ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; НДС — шкала Нейропатического Дисфункционального Счета, СД — сахарный диабет; ИМТ — индекс массы тела;  $HbA_{1c}$  — гликированный гемоглобин; ОСС — шкала Общего Симптоматического Счета; ИБС — ишемическая болезнь сердца;  $V_m$  — средняя за сердечный цикл скорость кровотока.

**Таблица 5.** Факторы риска подтвержденной/тяжелой кардиоваскулярной автономной нейропатии у больных сахарным диабетом 2 типа

Параметр	ОШ	95% ДИ	р-значение
Положительная реакция на холодовой стимул	28,6	9,6–75,8	0,0009
$V_m \leq 2,4$ см/с	6,4	1,9–12,7	0,0025
НДС $\geq 10$ баллов	4,1	1,2–7,1	0,0007
Оперативные вмешательства на стопах в анамнезе	4,9	1,1–7,1	0,0009

**Примечания:** ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал;  $V_m$  — средняя за сердечный цикл скорость кровотока; НДС — шкала Нейропатического Дисфункционального Счета.

**Таблица 6.** Диагностическая ценность показателей микроциркуляторного кровотока (холодового теста и  $V_m$ ) для прогноза подтвержденной/выраженной стадии кардиоваскулярной автономной нейропатии

	$V_m$	Холодовой тест	$V_m$ + Холодовой тест
Чувствительность, %	82,4	94,1	100
Специфичность, %	73,2	74,4	63,4

**Примечания:**  $V_m$  — средняя за сердечный цикл скорость кровотока.

**Таблица 7.** Распространенность подтвержденной/выраженной кардиоваскулярной автономной нейропатии среди больных сахарным диабетом 2 типа по результатам холодного теста,  $V_m$  и кардиоваскулярных тестов

	КВТ	$V_m \leq 2,4$ см/с	Положительный холодовой тест
СД2	0	0	7,1%
ДСМН	15,4%	19,2%	26,9%
СДС	51,8%	81,5%	79,2%

**Примечания:** СД — сахарный диабет; СДС — синдром диабетической стопы; КВТ — кардиоваскулярные тесты;  $V_m$  — средняя за сердечный цикл скорость кровотока.

Далее мы оценили диагностическую ценность взятого отдельно холодного теста для выявления подтвержденной/тяжелой КАН, а также в сочетании с  $V_m$  по сравнению со стандартными КВТ. Положительный результат холодного теста оказался высокоинформативен для прогноза стадии КАН (чувствительность диагностического маркера 94,1%, специфичность 74,4%). Комбинация  $V_m$  и холодного теста продемонстрировала еще более высокую чувствительность (100%), однако специфичность оказалась ниже (63,4%) (табл. 6).

С целью оценки возможностей применения результатов холодного теста и  $V_m$  для диагностики подтвержденных/выраженных стадий КАН мы сравнили частоту выявления КАН у больных СД2 по результатам ВЧДГ и стандартных КВТ (табл. 7).

В группе больных СД2 без микрососудистых осложнений (24 человека) частота выявления подтвержденной/выраженной КАН по результатам холодного теста и величине  $V_m \leq 2,4$  см/с была 7,1% и 0,0% соответственно. Для пациентов с ДСМН частота выявления подтвержденной/выраженной КАН была выше, если использовался положительный холодовой тест, чем  $V_m \leq 2,4$  см/с. В группе больных с операциями на стопах в анамнезе распространенность подтвержденной/выраженной КАН оказалась одинаковой при применении как холодного теста, так и  $V_m \leq 2,4$  см/с. Во всех случаях выявляемость подтвержденной/выраженной патологии была статистически значимо выше по данным маркеров ВЧУДГ, чем стандартных КВТ.

Полученные результаты еще раз свидетельствуют о высокой чувствительности, однако невысокой специфичности обоих маркеров ВЧУДГ для прогноза подтвержденных/выраженных форм КАН. С другой стороны, эти результаты подтверждают гипотезу, что микроциркуляторные функциональные тесты позволяют выявлять патологические изменения раньше, чем другие методы диагностики [25, 26].

#### Нежелательные явления

Какие-либо нежелательные явления при проведении обследования пациентов отсутствовали.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

Результаты оценки микроциркуляторного кровотока кожи кистей рук методом ВЧУДГ ( $V_m$  для кровотока в покое, а также ответ на функциональную холодовую пробу) позволили предсказать наличие подтвержденной/выраженной КАН как у больных с СД2 без микрососудистых осложнений, так и у пациентов с ДСМН и оперативными вмешательствами по поводу СДС в анамнезе. Положительный результат холодовой пробы (патологическая микрососудистая реактивность) увеличивал риск поздних форм КАН в 28,6 раза, а  $V_m$ , менее или равная 2,4 см/с — в 6,4 раза. Таким образом, показатели микроциркуляторного кровотока кожи кистей рук в покое ( $V_m$ ), а также результат холодовой пробы, оцененные методом ВЧУДГ, являются потенциально новыми диагностическими критериями подтвержденной/тяжелой стадии КАН.

### Обсуждение основного результата исследования

Выделение стадий (форм) КАН имеет принципиальное значение, поскольку ранние стадии КАН обратимы, а именно подтвержденные/выраженные ассоциированы с высоким риском сердечно-сосудистой смертности [6–8]. Актуальным остается расширение диагностических возможностей для выявления КАН и ее стадий с широким внедрением в повседневную врачебную практику [11–13].

Связь КАН с патологией микроциркуляторного русла широко обсуждается в современном научном мире, однако данные остаются противоречивыми [15–17]. Перспективным в этом плане является метод ВЧУДГ, который позволяет наглядно визуализировать микроциркуляторный кровоток, получить его объективные (в цифрах) скоростные параметры, а также провести ряд простых, легко воспроизводимых функциональных проб [18–20]. Хотя метод уже много лет применяется в различных отраслях медицины, в эндокринологии он стал использоваться относительно недавно. Первые исследования были проведены нами у больных с ДСМН [24]. Продемонстрирована высокая диагностическая ценность метода ВЧУДГ для мониторинга эффективности лечения больных СД

с микрососудистыми осложнениями. В одной из последних работ показана связь ответов микроциркуляторного кровотока на функциональные пробы со стадиями КАН у пациентов с СДС по данным ВЧУДГ [14, 27].

Достоинством настоящего исследования является включение в него трех абсолютно разных групп пациентов. Отсутствие клинических проявлений и доступных инструментальных методов исследования делает КАН «темной лошадкой» для врача-клинициста. На помощь приходит ДСМН, выявление которой в повседневной врачебной практике в большинстве случаев не затруднительно, а многие многоцентровые, популяционные и клинические исследования демонстрируют связь КАН с ДСМН [6, 8, 24, 28, 29]. Таким образом, простой клинико-неврологический осмотр с диагностикой у больных ДСМН с высокой вероятностью, хотя и не во всех случаях, позволяет предположить наличие КАН (без разделения ее стадий).

Другой уникальной группой являются пациенты с нейропатической формой СДС, уже имеющие в связи с этим ампутации на уровне стоп. Во-первых, у всех таких больных есть ДСМН, а во-вторых, сам факт ампутации свидетельствует о таких тяжелых нарушениях микроциркуляции (при всех прочих равных условиях), которые не позволили язве зажить без оперативного лечения [16, 25, 28]. Известна низкая пятилетняя выживаемость больных СДС после ампутаций на уровне стоп (не учитывая высокие ампутации на уровне голени и бедра, где выживаемость еще ниже), не превышающая 50% [30]. Основная причина смерти — острая сердечно-сосудистая патология, однако это относится и к больным с нейропатической формой СДС, без распространенного атеросклероза [3, 8, 30]. В немногочисленных исследованиях показана связь ортостатической гипотензии (маркера тяжелой КАН) с пятилетней выживаемостью после высоких ампутаций [29].

С другой стороны, в большинстве работ продемонстрировано прогрессивное ухудшение микроциркуляторного кровотока у больных СД2, начиная с пациентов с предиабетом и впервые выявленным диабетом до пациентов с ампутациями по поводу СДС [15, 16, 25, 29, 31].

Таким образом, мы преднамеренно включали в исследование пациентов с СД2 без ДСМН (в эту же группу вошли и больные с впервые выявленным диабетом), пациентов с ДСМН и пациентов с ампутациями стоп в анамнезе, предполагая, основываясь на вышеизложенных рассуждениях, еще до проведения КВТ и оценки микроциркуляторного кровотока, что эти группы будут отличаться и встречаемостью, тяжестью КАН, и выраженностью микроциркуляторных расстройств.

Поэтому не удивительны различия между группами, полученные в ходе обследования в ряде биохимических и антропометрических показателей (к примеру, уровень гликированного гемоглобина и ИМТ). Хорошие показатели гликированного гемоглобина у пациентов с ДСМН и СДС, далекие от встречаемых обычно в рутинной практике, объясняются все тем же не случайным набором пациентов из поликлиник, медицинских центров и проч., а собственной базой больных, которые длительное время (месяцы, годы) находились под наблюдением и лечением. Не так просто, на первый взгляд, объяснить более низкий ИМТ у больных с СДС по сравнению с остальными

участниками исследования. Все становится на свои места, если учесть, что эти больные перенесли в недавнем прошлом тяжелый и зачастую длительный гнойно-некротический процесс, тяжелое оперативное лечение и неоднократные госпитализации в хирургический стационар, что отнюдь не способствует прибавке массы тела.

Как мы и предполагали, у пациентов без ДСМН и других микрососудистых осложнений КАН встречалась относительно редко (8% случаев). Этим больных мы выделили в группу невысокого риска КАН. В этой группе КАН зарегистрирована только в ранней стадии, и микроциркуляторный кровоток кожи кистей рук, а также его реактивность оставались сохраненными. Предикторами наличия КАН в группе низкого риска оказались такие клинические факторы, как длительность СД более 4 лет и показатели его компенсации (гликированный гемоглобин более 6,8%), что совпадает с результатами некоторых исследований [6, 12].

Наличие ДСМН и СДС в анамнезе назвать «факторами риска» можно только условно, такие пациенты сформировали группу высокого риска КАН, которая встречалась у них в 88,5 и 100% случаев соответственно. Именно в этой группе оценка микроциркуляторного кровотока методом ВЧУДГ позволила с высокой достоверностью разделить стадии КАН. Именно у этих пациентов снижение скоростных показателей микроциркуляторного кровотока ( $V_m$ )  $\leq 2,4$  см/с, а также патологическая (положительная) реакция на холодовой стимул свидетельствовали о наличии подтвержденных/выраженных стадий КАН.

Роль поражения микроциркуляторного русла в патогенезе ДСМН хорошо изучена. Еще в 1959 г. Fagerberg S.E. предложил сосудистую этиологию ДСМН, однако эта теория оказалась забыта до середины 1980-х гг., когда сниженный кровоток и эндоневральная гипоксия были выявлены как в экспериментальных моделях, так и на пациентах [28, 32]. В 1993 г. в своей ключевой работе Tesfaye S. и соавт. путем прямой микроскопии продемонстрировали значительные патологические изменения в анатомии эпинеуральных артерий и венул, которые заключались в открытии артериовенозных шунтов у больных ДСМН. Авторы одними из первых показали, как на фоне общего увеличения кровенаполнения и венозного застоя у больных ДСМН страдает тканевая перфузия и прогрессирует тканевая гипоксия [28].

В течение последних десятилетий накапливались знания относительно нарушений микроциркуляторного русла при СД, в целом сформировались представления о роли микроангиопатии в поражении тонких и толстых нервных волокон при ДСМН [15, 16, 25, 26, 27]. Этому способствовало и широкое внедрение в клиническую практику инструментальных неинвазивных методов оценки микроциркуляции, таких как лазерная доплеровская флоуметрия и ВЧУДГ [18, 26].

Кожа остается излюбленной моделью исследователей для изучения микроциркуляции у больных СД [15, 16]. При этом кровоток оценивают как на нижних, так и на верхних конечностях, поскольку микроциркуляция поражается системно, однако патологические изменения кожи нижних конечностей опережают верхние [33]. Показано, что у больных с предиабетом и СД без ДСМН микроциркуляторный кровоток может быть

сохранен, вместе с тем наблюдаются функциональные нарушения, такие как недостаточная ответная реакция на кратковременную окклюзию (манжеточная проба) [22, 25, 31]. У пациентов с ДСМН базальный микроциркуляторный кровоток уже снижен, снижена также ответная реакция на локальную гипертермию (нагревание кожи до 39–44 °С). Недостаточная реакция на тепловую пробу в настоящее время рассматривается как маркер поражения тонких немиелинизированных С-волокон, более надежный, чем «классические» методы диагностики, свидетельствующий также о нарушении процессов заживления, поскольку кровоток не может достигнуть своего максимума в ответ на стресс (высокая температура или повреждение) [15, 26, 29]. У пациентов с СДС базальный кровоток снижен значительно, зачастую наблюдается «десимпатизация» микроциркуляторного русла, проявляющаяся в открытии артериовенозных шунтов, сбросе крови, минуя капилляры, тяжелой тканевой гипоксии. В ряде исследований показано, что нарушение симпатической регуляции является надежным предиктором ампутаций у больных СДС [16, 28, 29].

Как известно, микроциркуляторный кровоток кожи контролируется симпатическими адренергическими вазоконстрикторными нервными волокнами и симпатическими вазодилаторными нервами путем открытия и закрытия артериовенозных анастомозов и прекапиллярных артериол [15, 16]. В нормальных условиях при нормальной температуре тонус микроциркуляторного русла обеспечивается только вазоконстрикторной системой, артериовенозные анастомозы закрыты. Поражение симпатической регуляции вследствие диабетической автономной нейропатии приводит к открытию шунтов и сбросу кровотока, минуя капилляры [15, 16, 29]. Особенно богата артериовенозными шунтами гладкая «безволосая» кожа кистей рук, чем она отличается от кожи предплечий, покрытой волосами [15, 33].

Симпатические вазоконстрикторные нервные волокна обеспечивают также местный вено-артериолярный аксон-рефлекс, активирующийся в ответ на гравитационный стресс. В норме при смене положения тела (из позиции лежа в положение стоя) увеличивается кровяное давление внутри капилляров и венул стоп, однако отека не наблюдается, поскольку нервные импульсы от вен передаются антидромно по постганглионарным симпатическим судомоторным аксонам, а затем ортодромно к артериолам, вызывая вазоконстрикцию прекапиллярных сфинктеров [16]. Таким образом, ортостатическая гипотензия у больных диабетической КАН во многом объясняется нарушением местного симпатического вено-артериолярного аксон-рефлекса.

Казалось бы, у больных СД с КАН нарушения микроциркуляции должны быть наиболее выражены, однако в ряде клинических исследований такая связь не была продемонстрирована [17, 30]. С другой стороны, ортостатическая гипотензия является прогностическим фактором летального исхода в ближайшие пять лет у больных с СДС после ампутаций [32]. По-видимому, отсутствие связи КАН с патологией микроциркуляторного русла свидетельствует о недостаточной эффективности традиционно используемых критериев и методов диагностики КАН и еще раз подчеркивает необходимость разработки и внедрения в клиническую практику новых технологий [11, 13, 14].

В нашем исследовании мы изучали у больных СД кровоток кожи кистей рук, которая, как указывалось выше, богата артериовеноулярными анастомозами. Метод ВЧУДГ позволил наглядно визуализировать микроциркуляторный кровоток, дифференцировать его от кровотока по артериовеноулярным шунтам, последний отличался скоростными, акустическими и спектральными характеристиками. Оказалось, что базальные параметры микроциркуляторного кровотока, а также его реактивность в ответ на холодовую пробу были сохранены у больных СД2 без КАН. Снижение скорости кровотока ( $V_m \leq 2,4$  см/с) в 10,4 раза увеличивало риск наличия КАН у больных СД2. По-видимому, нарушение иннервации микроциркуляторного русла вследствие автономной нейропатии вызывает, наряду с другими многочисленными причинами микроангиопатии при СД, снижение кровотока по капиллярам, а микроангиопатия, в свою очередь, способствует повреждению нервных волокон. Вместе с тем на начальных стадиях КАН реакция кровотока на холодовую стимул оставалась сохранной. Нарушение симпатической вазоконстрикции (о чем свидетельствовал положительный результат пробы) наблюдалось при подтвержденных/тяжелых формах КАН (увеличивало риск КАН в 28,6 раза) и, очевидно, способствовало симптоматической/бессимптомной ортостатической гипотензии у этих больных. Оба показателя ( $V_m$  и холодовая проба) с высокой чувствительностью и специфичностью предсказывали наличие подтвержденной/выраженной стадии в группе высокого риска КАН.

#### Ограничения исследования

Настоящая работа выполнена на небольшой когорте пациентов без длительного периода наблюдения. Проспективные исследования с большим числом наблюдений позволили бы подтвердить возможности метода ВЧУДГ для прогноза стадий КАН у больных СД.

Наше исследование не объясняет механизмы, лежащие в основе полученных результатов. Кроме того, существует множество параметров для оценки микроциркуляторного кровотока методом ВЧУДГ как в покое, так и в ходе проведения функциональных проб. Для ограничения количества исследуемых параметров и упрощения интерпретации результатов исследования мы оценивали только  $V_m$  для микроциркуляторного кровотока в покое, а результат холодового теста рассматривали как качественный параметр (положительный либо отрицательный ответ на пробу).

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

КАН — распространенное осложнение СД, ассоциированное с развитием сердечно-сосудистой патологии и сердечно-сосудистой смертностью у этой категории больных. Однако факторы, определяющие развитие, прогрессирование либо регресс КАН, до конца не изучены. В ходе исследования выделены группы низкого риска КАН. Это пациенты с СД2, впервые выявленным, и/или без микрососудистых осложнений, у которых КАН встречалась не более чем в 10% случаев и только на начальных стадиях. В группу высокого риска вошли больные с ДСМН более 5,25 балла по шкале НДС и все пациенты с ампутациями стоп по поводу СДС в анамнезе.

Оценка микроциркуляторного кровотока кистей рук в покое ( $V_m$ ), а также в ответ на холодовую пробу позволили разделить стадии заболевания и с высокой чувствительностью (100%) и специфичностью (74,4% для холодового теста) предсказать наличие подтвержденной/выраженной КАН в группе высокого риска.

Таким образом, параметры микроциркуляторного кровотока кистей рук, оцененные методом ВЧУДГ, являются потенциально новыми диагностическими критериями КАН у больных СД2.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Финансирование работы.** Исследование выполнено при финансовой поддержке компании-разработчика ООО «Минимакс», Санкт-Петербург, Россия.

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

**Участие авторов.** Зеленина Т.А. — разработка концепции исследования, сбор и обработка научного материала, написание текста; Салухов В.В. — разработка концепции исследования, редактирование текста; Земляной А.Б. — разработка концепции исследования, редактирование текста; Железняк С.Г. — сбор и обработка научного материала, редактирование текста; Клиценко О.А. — обработка материала. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

**Благодарности.** Авторы признательны ведущему научному сотруднику ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России О.В. Мамонтову за консультации и техническую помощь.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. // *Сахарный диабет*. — 2018. — Т. 21. — №3. — С. 144-159. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of hypoglycaemic therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(3):144-159 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM9686>
2. American Diabetes Association. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Supplement 1):S1-S2. doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-Sint01>
3. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, et al. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;376(15):1407-1418. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1608664>
4. 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. — №51. — С.1-144. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(S1):1-144 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM221S1>
5. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27(7):639-653. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.1239>
6. Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ, et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. *Diabetes Care*. 2010;33(10):2285-2293. doi: <https://doi.org/10.2337/dc10-1303>
7. Kempler P, Tesfaye S, Chaturvedi N, et al. Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet Med*. 2002;19(11):900-909. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2002.00821.x>
8. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetes Care*. 2003;26(5):1553-1579. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.26.5.1553>
9. Ewing DJ, Clarke BF. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J*. 1982;285(6346):916-918. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.285.6346.916>
10. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The Value of Cardiovascular Autonomic Function Tests: 10 Years Experience in Diabetes. *Diabetes Care*. 1985;8(5):491-498. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.8.5.491>
11. Lin K, Wei L, Huang Z, Zeng Q. Combination of Ewing test, heart rate variability, and heart rate turbulence analysis for early diagnosis of diabetic cardiac autonomic neuropathy. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(45):e8296. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008296>
12. Binns-Hall O, Selvarajah D, Sanger D, et al. One-stop microvascular screening service: an effective model for the early detection of diabetic peripheral neuropathy and the high-risk foot. *Diabet Med*. 2018;35(7):887-894. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.13630>
13. He T, Wang C, Zuo A, et al. Electrochemical Skin Conductance May Be Used to Screen for Diabetic Cardiac Autonomic Neuropathy in a Chinese Population with Diabetes. *J Diabetes Res*. 2017;2017:1-6. doi: <https://doi.org/10.1155/2017/8289740>
14. Zelenina T, Salukhov V, Volkova E, et al. High-Frequency Ultrasonic Dopplerography May be used to Screen for Diabetic Cardiac Autonomic Neuropathy. *Int J Endocrinol Metab Disord*. 2019;5(2). doi: <https://doi.org/10.16966/2380-548X.160>
15. Stirban A. Microvascular Dysfunction in the Context of Diabetic Neuropathy. *Curr Diab Rep*. 2014;14(11):541. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-014-0541-x>
16. Chao CYL, Cheing GLY. Microvascular dysfunction in diabetic foot disease and ulceration. *Diabetes Metab Res Rev*. 2009;25(7):604-614. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.1004>
17. Eleftheriadou I, Tentolouris A, Grigoropoulou P, et al. The association of diabetic microvascular and macrovascular disease with cutaneous circulation in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2019;33(2):165-170. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2018.10.008>
18. Lenasi H, Potočnik N, Petrishchev N, et al. The measurement of cutaneous blood flow in healthy volunteers subjected to physical exercise with ultrasound Doppler imaging and laser Doppler flowmetry. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2017;65(4):373-381. doi: <https://doi.org/10.3233/CH-16204>
19. Lee C-H, Kim E, Kim D. Detection of atrial fibrillation during pupal blood flow assessment using Doppler ultrasound: a case report. *Dentomaxillofacial Radiol*. 2018;47(5):20170354. doi: <https://doi.org/10.1259/dmfr.20170354>
20. Симаненкова А.В., Макарова М.Н., Васина Л.В., и др. Допплерография микроциркуляторного русла как способ оценки эндотелийпротективных свойств лекарственных препаратов у больных сахарным диабетом2 // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. — 2018. — Т. 17. — №3. — С.120-128. [Simanenikova AV, Makarova MN, Vasina LV, et al. Microcirculatory dopplerography as a method to evaluate drugs endothelial protective properties in type 2 diabetic patients. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2018;17:3(67):120-128 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2018-17-3-120-128>
21. Mamontov OV, Babayan L, Amelin AV, et al. Autonomous control of cardiovascular reactivity in patients with episodic and chronic forms of migraine. *J Headache Pain*. 2016;17(1):52. doi: <https://doi.org/10.1186/s10194-016-0645-6>
22. Charkoudian N. Mechanisms and modifiers of reflex induced cutaneous vasodilation and vasoconstriction in humans. *J Appl Physiol*. 2010;109(4):1221-1228. doi: <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00298.2010>

23. Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. *Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция.* — Издательство СПбГМУ; 2003. [Petrishchev NN, Vlasov TD. *Dysfunction of endothelium. Causes, mechanisms, pharmacological correction.* Publisher SPbSMU; 2003 (In Russ.).]
24. Valk GD, de Sonnaville JJJ, van Houtum WH, et al. The assessment of diabetic polyneuropathy in daily clinical practice: Reproducibility and validity of Semmes Weinstein monofilaments examination and clinical neurological examination. *Muscle Nerve.* 1997;20(1):116-118. doi: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4598\(199701\)20:1<116::AID-MUS19>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4598(199701)20:1<116::AID-MUS19>3.0.CO;2-2)
25. Lanting SM, Barwick AL, Twigg SM, et al. Post-occlusive reactive hyperaemia of skin microvasculature and foot complications in type 2 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2017;31(8):1305-1310. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2017.05.005>
26. Fuchs D, Dupon PP, Schaap LA, Draijer R. The association between diabetes and dermal microvascular dysfunction non-invasively assessed by laser Doppler with local thermal hyperemia: a systematic review with meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):11. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0487-1>
27. Зеленина Т.А., Белеванцева Н.Р., Земляной А.Б., и др. Метод высокочастотной ультразвуковой доплерографии для оценки результатов терапии поздних осложнений сахарного диабета // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* — 2014. — Т. 13. — №3. — С. 38-44. [Zelenina TA, Belevantseva NR, Zemlianoi AB, et al. High-Frequency ultrasonic dopplerography for evaluation results of metabolic therapy in diabetic patients with chronic complications. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2014;13(3):38-44 (In Russ.)). doi: <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2014-13-3-38-44>
28. Tesfaye S, Harris N, Jakubowski JJ, et al. Impaired blood flow and arterio-venous shunting in human diabetic neuropathy: a novel technique of nerve photography and fluorescein angiography. *Diabetologia.* 1993;36(12):1266-1274. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00400804>
29. Schreuder SM, Nieuwdorp M, Koelemay MJW, et al. Testing the sympathetic nervous system of the foot has a high predictive value for early amputation in patients with diabetes with a neuroischemic ulcer. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2018;6(1):e000592. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2018-000592>
30. Wukich DK, Armstrong DG, Attinger CE, et al. Inpatient Management of Diabetic Foot Disorders: A Clinical Guide. *Diabetes Care.* 2013;36(9):2862-2871. doi: <https://doi.org/10.2337/dc12-2712>
31. De Boer MP, Meijer RJ, Wijnstok NJ, et al. Microvascular Dysfunction: A Potential Mechanism in the Pathogenesis of Obesity-associated Insulin Resistance and Hypertension. *Microcirculation.* 2012;19(1):5-18. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1549-8719.2011.00130.x>
32. Fagerberg SE. Diabetic neuropathy: a clinical and histologic study on the significance of vascular affection. *Acta Med Scan.* 1959;(S. 345):1-80.
33. Tomešová J, Gruberova J, Lacigova S, et al. Differences in Skin Microcirculation on the Upper and Lower Extremities in Patients with Diabetes Mellitus: Relationship of Diabetic Neuropathy and Skin Microcirculation. *Diabetes Technol Ther.* 2013;15(11):968-975. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2013.0083>

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

**\*Зеленина Татьяна Александровна**, к.м.н. [Tatiana A. Zelenina, MD, PhD]; адрес: Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Боткинская, д. 21 [address: 21 Botkinskaya street, 194044 Saint-Petersburg, Russia];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6208-0972>; eLibrary SPIN: 2382-8579; e-mail: tzelenina@mail.ru

**Салухов Владимир Владимирович**, д.м.н., профессор [Vladimir V. Salukhov, MD, PhD, Professor];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>; eLibrary SPIN: 4531-6011; e-mail: vlasaluk@yandex.ru

**Земляной Александр Борисович**, д.м.н., профессор [Aleksandr B. Zemlianoi, MD, PhD, Professor];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5438-0075>; eLibrary SPIN: 8820-0367; e-mail: ales9@bk.ru

**Железняк Сергей Григорьевич**, к.м.н. [Sergei G. Zheleznjak, MD, PhD]; e-mail: zheleznjak\_sg@gmail.com

**Ольга Анатольевна Клиценко**, к.б.н. [Olga A. Klitsenko, PhD in Biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2686-8786>;  
eLibrary SPIN: 7354-3080; e-mail: olkl@yandex.ru

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Зеленина Т.А., Салухов В.В., Земляной А.Б., Железняк С.Г., Клиценко О.А. Нарушение микроциркуляторного кровотока у больных сахарным диабетом2 и сердечно-сосудистой автономной нейропатией // *Сахарный диабет.* — 2021. — Т. 24. — №1. — С. 32-44. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12372>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Zelenina TA, Salukhov VV, Zemlianoi AB, Zheleznjak SG, Klitsenko OA. Impairment of microvascular blood flow in patients with type 2 diabetes and cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabetes Mellitus.* 2021;24(1):32-44. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12372>

## СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СЕРДЦА ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА. РИТМОИНОТРОПНАЯ РЕАКЦИЯ ИЗОЛИРОВАННОГО МИОКАРДА ПРИ РАЗНОМ УРОВНЕ ГЛИКИРОВАННОГО ГЕМОГЛОБИНА



© Д.С. Кондратьева\*, С.А. Афанасьев, О.В. Будникова, И.Н. Ворожцова, Ш.Д. Ахмедов, Б.Н. Козлов

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

**ОБОСНОВАНИЕ.** Адекватный гликемический контроль может существенно снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Однако до сих пор целевые значения уровня гликемии у пациентов старшего возраста остаются предметом дискуссии, особенно в условиях сочетанного развития сахарного диабета 2 типа (СД2) и ишемической болезни сердца (ИБС).

**ЦЕЛЬ.** Изучить структурно-функциональные показатели сердца пациентов, имеющих ИБС, ассоциированную с СД2, и ритмоинотропные реакции их изолированного миокарда в зависимости от уровня гликированного гемоглобина.

**МЕТОДЫ.** В исследование включены 44 пациента с диагнозом «хроническая ИБС, ассоциированная с СД2», из которых сформировали 2 группы. Пациенты с уровнем гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) <8% составили 1-ю группу, а пациенты с  $HbA_{1c} \geq 8\%$  были включены во 2-ю группу. Анализировали структурно-функциональные показатели сердца, полученные при ультразвуковом исследовании, и ритмоинотропные реакции миокарда пациентов *ex vivo*, используя фрагменты ушка правого предсердия, полученного во время плановой операции коронарного шунтирования. Оценивали инотропную реакцию мышечных полосок при базовой частоте стимуляции 0,5 Гц на тестирующие воздействия. Проводили экстрасистолический тест и тест на периоды покоя (post-rest тест).

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Обнаружено, что у пациентов 2-й группы экстрасистолические сокращения изолированных полосок миокарда появлялись на более коротких экстрасистолических интервалах, что свидетельствует о большей возбудимости миокарда пациентов этой группы. Постэкстрасистолические сокращения мышц пациентов 2-й группы имели значимую потенциацию. Амплитуда сокращений мышечных полосок пациентов обеих групп была потенцированной после коротких периодов покоя. Однако с увеличением длительности покоя потенциация сокращений наблюдалась только в группе с более высоким уровнем  $HbA_{1c}$ . По данным ультразвукового исследования было обнаружено, что у пациентов 1-й группы значения конечных систолического и диастолического объемов, толщины межжелудочковой перегородки и массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) были значимо меньше в сравнении с соответствующими показателями пациентов 2-й группы. Скорость раннего наполнения ЛЖ (пик E) была значимо меньше у больных 1-й группы, что свидетельствует о более медленной релаксации ЛЖ. При этом скорость быстрого наполнения ЛЖ не имела значимого межгруппового различия, но в обеих группах этот показатель не превышал референсные величины.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** При умеренно повышенном уровне гликемии (9,2 [8,0; 10,3]%) сохраняются структурно-функциональные параметры сердца как на уровне изолированной ткани миокарда, так и на уровне целого сердца.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сахарный диабет; ишемическая болезнь сердца; гликированный гемоглобин; структурно-функциональные показатели сердца; сократительная активность миокарда; экстрасистолические и постэкстрасистолические сокращения; post-rest инотропная реакция

## STRUCTURAL AND FUNCTIONAL INDICATORS OF THE HEART OF PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS. RHYTHMOINOTROPIC RESPONSE ISOLATED MYOCARDIUM AT DIFFERENT LEVELS OF GLYCATED HEMOGLOBIN

© Dina S. Kondratieva\*, Sergey A. Afanasiev, Olesya V. Budnikova, Irina N. Vorozhova, Shamil D. Akhmedov, Boris N. Kozlov

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

**BACKGROUND:** Adequate glycemic control can significantly reduce the risk of developing cardiovascular events. However, until now, glycaemic targets in aged patients remain a subject of discussion, especially in the conditions of the combined development of Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) and ischemic heart disease (IHD).

**AIMS:** To examine the structural and functional heart parameters in patients with IHD associated with T2DM and the rhythmoinotropic responses of their isolated myocardium depending on glycosylated hemoglobin level.



**MATERIALS AND METHODS:** The study included 44 patients with a diagnosis of "chronic IHD associated with T2DM", of which 2 groups were formed. Patients with glycated hemoglobin level ( $HbA_{1c}$ )  $<8\%$  were included in the 1<sup>st</sup> group, and patients with  $HbA_{1c} \geq 8\%$  were included in the 2<sup>nd</sup> group. The structural and functional heart parameters obtained with ultrasonography, and the rhythmoinotropic responses of myocardium in patients ex vivo were analyzed using the right atrial appendage fragments obtained during elective coronary artery bypass graft. The inotropic response of muscle strips at a basic stimulation frequency of 0,5 Hz to testing influences was assessed. An extrasystolic test and post-rest test were performed.

**RESULTS:** It was found that extrasystolic contractions of isolated myocardial strips in patients of the 2<sup>nd</sup> group appeared at shorter extrasystolic intervals, which indicates a greater excitability of the myocardium in patients of this group. Post-extrasystolic muscle contractions in patients of the 2<sup>nd</sup> group had significant potentiation. The amplitude of the muscle strips contractions in patients of both groups was potentiative after short rest periods. However, with an increase in the rest duration, potentiation of contractions was observed only in the group with a higher  $HbA_{1c}$  level. According to the ultrasonography data, it was found that the values of the end-systolic and diastolic volumes, the interventricular septum thickness and the left ventricular (LV) myocardium mass were significantly lower in the patients of the 1<sup>st</sup> group compared with the corresponding indicators in the patients of the 2<sup>nd</sup> group. The early LV filling velocity (peak E) was significantly lower in the patients of the 1<sup>st</sup> group, which indicates a slower LV relaxation. At the same time, the rapid LV filling velocity did not have a significant intergroup difference, but this indicator exceeded the reference values in both groups.

**CONCLUSIONS:** With a moderately increased glycemic level (9,2 [8,0; 10,3]%), the structural and functional heart parameters are preserved both at the level of the isolated myocardial tissue and at the level of the whole heart.

**KEYWORDS:** diabetes mellitus; coronary heart disease; glycated hemoglobin; structural and functional parameters of the heart; myocardial contractility; extrasystolic and post-extrasystolic contractions; post-rest inotropic reaction

Сахарный диабет (СД) характеризуется высокой распространенностью в общей популяции населения развитых стран мира. Высокая частота встречаемости СД отмечена и в структуре ишемической болезни сердца (ИБС). Так, около 50% пациентов с ИБС имеют СД 2 типа (СД2), нарушенную толерантность к глюкозе или гипергликемию натощак [1]. Важным повреждающим фактором СД является гипергликемическое состояние, ухудшающее прогноз и течение основного заболевания [2]. Показано, что строгий гликемический контроль может существенно снижать риск осложнений ИБС, в том числе развитие коронарных катастроф [3, 4]. Однако такой контроль оказался эффективен в основном для пациентов более молодого возраста с небольшой длительностью СД2 и относительно низким уровнем гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) [5]. У пациентов пожилого возраста с длительной историей СД2, имеющих исходно высокий базовый уровень  $HbA_{1c}$ , гликемический контроль не является столь значимым [6–8]. Более того, метаанализы последних лет также не подтвердили связь между снижением  $HbA_{1c}$  и уменьшением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, инфарктом миокарда, инсультом или другими осложнениями у больных СД2 [9, 10]. Вероятно, это связано с тем, что эффекты гипергликемии на исходы заболевания могут варьировать в зависимости от фонового состояния углеводного обмена. Так, в исследовании Ishihara и соавт. было показано, что пациенты, имеющие СД2, с эугликемией или тяжелой гипергликемией при уровне глюкозы  $\geq 11$  ммоль/л имеют более высокий риск смертельного исхода по сравнению с больными, у которых средний уровень глюкозы был 9–10 ммоль/л [11]. Кроме того, летальность от инфаркта миокарда у больных СД2 существенно возрастает только в случае гликемии  $\geq 11,0$  ммоль/л (среднее значение за весь период госпитализации), тогда как у пациентов без СД2 в ана-

мнезе значительное повышение риска отмечается при более низких величинах уровня глюкозы в крови (среднее значение уровня глюкозы  $\geq 7,2$  ммоль/л за весь период госпитализации) [12]. Сходные результаты были получены и отечественными исследователями, которые показали, что у пациентов с СД2, имеющих уровень  $HbA_{1c}$  в пределах 7,0–8,5%, тяжесть инфаркта миокарда и его частота были значимо меньше, чем у пациентов, имеющих  $HbA_{1c} < 7,0$  или  $> 8,5\%$  [13]. Кроме того, проблема сочетанного развития ИБС и СД2 усугубляется существенным затруднением адекватного контроля за состоянием гликемического статуса [14]. Учитывая неоднозначность влияния гликемии на функциональное состояние органов-мишеней, в том числе сердца, сохраняется актуальность определения оптимального уровня  $HbA_{1c}$  при коморбидном развитии ИБС и СД.

## ЦЕЛЬ

Изучение ритмоинотропных реакций изолированно-го миокарда и структурно-функциональных показателей сердца пациентов с коморбидным развитием ИБС и СД2 в зависимости от уровня  $HbA_{1c}$ .

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Выполнено наблюдательное одноцентровое одномоментное сплошное неконтролируемое исследование (рис. 1).

### Критерии соответствия

В исследование включены 44 пациента, имеющие ИБС, сочетанную с СД2, при длительности заболевания не более 5 лет. Все пациенты наблюдались и консультировались эндокринологом. Критерии включения: ин-



Рисунок 1. Дизайн исследования.

Примечания\*: СД2 — сахарный диабет 2 типа; ИБС — ишемическая болезнь сердца; HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин.

формированное согласие пациента, возраст 50–70 лет, ИБС, сердечная недостаточность (I–IIA стадии; I–III функциональный класс (ФК) по NYHA), фракция выброса более 50%, необходимость в хирургической реваскуляризации — коронарном шунтировании.

Критерии исключения: отказ пациента от участия в исследовании, СД 1 типа, инфаркт миокарда давностью менее 6 мес, острый коронарный синдром в период пребывания в стационаре, наличие тяжелой сопутствующей патологии (онкологические заболевания, тяжелая форма печеночной недостаточности, хроническая болезнь почек, хроническая обструктивная болезнь легких).

Диагноз ИБС и СД2, а также наличие сердечной недостаточности устанавливали на основании соответствующих рекомендаций в редакции 2016 г., утвержденных Минздравом России.

#### Условия проведения

Отбор пациентов в исследование проводился из числа поступивших в стационар клиники НИИ кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра (НИМЦ).

#### Продолжительность исследования

Набор пациентов проводился в течение 2017–2018 гг. Настоящее исследование включает часть данных, использованных в предыдущей работе [15]

#### Описание медицинского вмешательства

Всем пациентам на этапе подготовки к операции коронарного шунтирования проводили обязательные инструментальные и лабораторные обследования. Они включали эхокардиографию сердца и сосудов, а также определение в крови HbA<sub>1c</sub>. Операции на сердце выполняли с использованием аппарата искусственного кровообращения (АИК). Фрагмент ушка правого предсердия,

который отсекается при подключении АИК, помещали в ледяной раствор Кребса–Хензеляйта и доставляли в лабораторию для исследования. Из биоптата миокарда выделяли 2 мышечные трабекулы, которые фиксировали в камере комплекса установки для исследования *ex vivo* сократительной активности возбудимых тканей.

#### Основной исход исследования

За основные конечные точки исследования были приняты показатели амплитуды сокращений изолированных полосок миокарда пациентов в ответ на тестирующие воздействия при изменении режимов стимуляции и структурно-функциональные показатели сердца пациентов.

#### Анализ в подгруппах

На основании клинического и лабораторного обследования, в зависимости от уровня HbA<sub>1c</sub>, пациенты были разделены на две группы. Пациенты с HbA<sub>1c</sub> < 8% составили 1-ю, а с HbA<sub>1c</sub> ≥ 8% — 2-ю группы.

#### Методы регистрации исходов

Эхокардиографию выполняли на ультразвуковой системе Vivid E9 (GE Healthcare) из стандартных позиций с измерением показателей внутрисердечной гемодинамики, размеров отделов сердца и фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) по методу Симпсона. Определение уровня HbA<sub>1c</sub> проводили турбидиметрическим методом на анализаторе Konelab (Финляндия) с использованием коммерческих наборов компании Thermo Fisher Scientific (Финляндия).

Сократительную функцию миокарда изучали *ex vivo* на изолированных мышечных препаратах, выделенных из фрагмента ушка правого предсердия, как описано ранее [13]. Кратко, выделенные мышечные полоски помещали в термостабилизированную (36°C) проточную

камеры (Standard Muscle Research System, Scientific Instruments GmbH, Германия) и перфузировали раствором Кребса–Хензельята, для оксигенации которого использовали карбоген ( $O_2$  — 95%,  $CO_2$  — 5%). В базовом режиме мышечные полоски стимулировали электрическими импульсами прямоугольной формы длительностью 5 мс при частоте 0,5 Гц в течение 60 мин для адаптации к условиям суперфузии и электрической стимуляции. После этого проводили тестирующие воздействия. Регистрировали одиночные циклы сокращение-расслабление мышц в изометрическом режиме с помощью датчика Force transducer KG4 (Scientific Instruments GmbH, Германия). Полученные данные обрабатывали при помощи программы MUSCLEDATA (Scientific Instruments GmbH, Германия).

Сократительную способность мышечных полосок оценивали при помощи нагрузочных тестов, основанных на изменении режима электрической стимуляции. Экстрасистолический тест [14] выполняли на фоне базовой стимуляции с использованием нанесения однократного внеочередного электрического импульса через 0,2–1,5 с от начала регулярного цикла сокращение-расслабление мышц (время от начала базовой стимуляции до внеочередного импульса определялось как экстрасистолический интервал — ЭИ). Оценивали величину экстрасистолического (ЭС) и постэкстрасистолического (ПЭС) инотропного ответа мышц, которую выражали в процентах к амплитуде регулярного цикла. Этот подход используют для оценки внутриклеточного гомеостаза ионов кальция [15].

Тест кратковременного прекращения стимуляции мышц (post-rest (PR) тест) проводили следующим образом: на фоне базовых сокращений прекращали электрическую стимуляцию мышечных полосок однократно на время от 4 до 60 с (периоды покоя) с последующим возобновлением базовых электрических импульсов [16]. После выполнения теста измеряли амплитуду первого после периода покоя инотропного ответа и выражали ее в процентах от значений амплитуды базового сокращения.

#### Этическая экспертиза

Работа одобрена локальным Комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол №149 от 10 октября 2016 г.). Все пациенты, включенные в исследование, подписали информированное согласие на участие в данном исследовании.

#### Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывали. Статистический анализ проводился с помощью лицензионного пакета программ Statistica 12.0 (Statsoft Inc, США). Соответствие распределения количественных показателей выборки нормальному закону оценивалось с использованием критерия Shapiro–Wilks. Данные представлены как среднее значение и стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ) в случае нормального распределения, при отсутствии соответствия закону нормального распределения — как медиана и интерквартильные интервалы  $Me$  [Q25; Q75]. Качественные показатели представлены в виде частоты встречаемости в абсолютных значениях и процентном соотношении. Для оценки статистической значимости

различий качественных данных использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона или точного теста Фишера. Статистически значимые различия количественных данных оценивали с помощью непараметрического метода (U-критерий Манна–Уитни). Различия между группами при уровне значимости  $p < 0,05$  считали статистически значимыми.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

#### Объекты (участники) исследования

В исследование включены 44 пациента (17 женщин и 27 мужчин) в возрасте 64 [59; 69] лет с диагнозом «хроническая ИБС (стенокардия напряжения II–III ФК, ассоциированная с СД2».

Согласно Клиническим рекомендациям «Сахарный диабет 2 типа у взрослых», утвержденным Министерством здравоохранения РФ, 2019, для пожилых людей с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями целевые уровни  $HbA_{1c}$  соответствуют  $< 8,0\%$ . На этом основании выборка пациентов была разделена на 2 группы. В 1-ю группу включили 26 пациентов с уровнем  $HbA_{1c}$  менее 8,0%, при этом медиана этих значений составила 6,7 [6,1; 7,8]%, а во 2-ю группу — 18 пациентов с уровнем  $HbA_{1c}$  от 8,0% и более, медиана  $HbA_{1c}$  в этой группе была 9,2 [8,0; 10,3]%.

На основании клинических характеристик пациентов сформированных групп можно сказать, что по основным исходным показателям они оказались сопоставимыми ( $p > 0,05$ ), в том числе по возрасту и по длительности СД2 (табл. 1). Поскольку пациентов разделили по уровню  $HbA_{1c}$ , полученные группы ожидаемо различались по содержанию глюкозы в крови. После сопоставления липидного спектра оказалось, что уровень холестерина и триглицеридов во 2-й группе был статистически значимо ниже, чем в 1-й группе. Кроме того, во 2-й группе было больше пациентов с I ФК (8% vs 28%, 1-я и 2-я группы соответственно) и, напротив, меньше с III ФК (42% vs 22%, 1-я и 2-я группы соответственно), хотя эти показатели и не имели статистически значимых различий.

#### Основные результаты исследования

Исследование сократительной активности миокарда *ex vivo* показало, что инотропный ответ мышечных полосок пациентов 1-й группы на внеочередной стимул, определяемый как ЭС-сокращение, возникал только при ЭИ 0,25 с, тогда как во 2-й группе ЭС-сокращение миокарда появлялось при более коротком ЭИ — 0,225 с. С увеличением длительности ЭИ амплитуда инотропного ответа на ЭС-воздействие нарастала в обеих группах. При этом динамика ЭС-сокращений во 2-й группе была выше, однако статистически значимые различия были зарегистрированы только при ЭИ длительностью 0,25 и 1,0 с (рис. 2).

Выполнение ЭС-теста показало, что амплитуда ПЭС-сокращений мышечных полосок миокарда пациентов 1-й группы статистически значимо не отличалась от амплитуды базовых сокращений на всех ЭС-интервалах (рис. 3). Динамика ПЭС-сокращений изолированного миокарда пациентов 2-й группы значимо отличалась от таковой 1-й группы. Так, инотропная реакция мышечных полосок миокарда пациентов 2-й группы на внеочередные электрические стимулы через 0,225, 0,25 и 0,5 с от начала

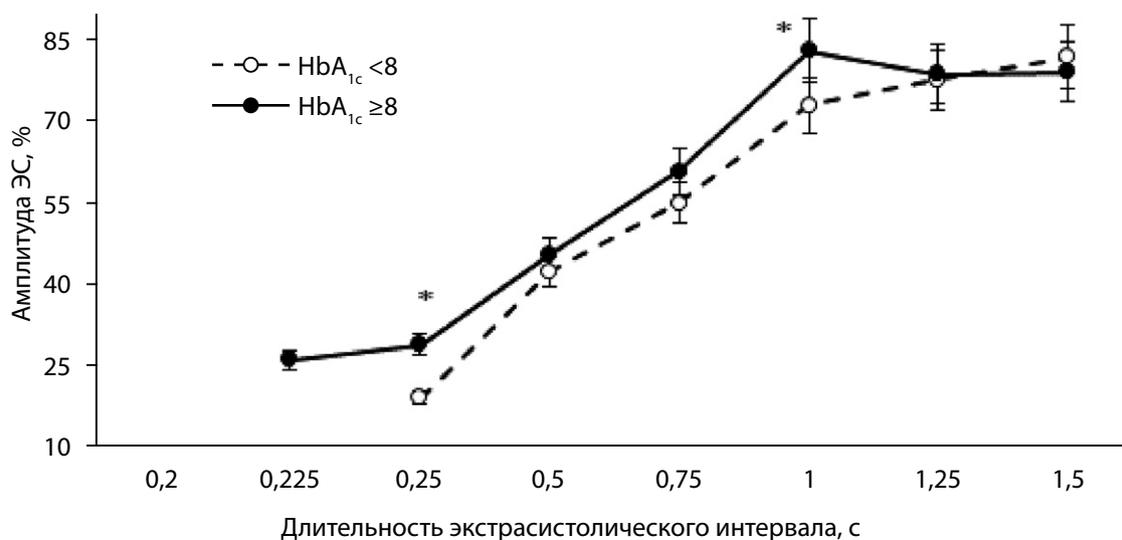


Рисунок 2. Динамика экстрасистолических сокращений изолированного миокарда пациентов.

Примечание: по оси ординат — амплитуда экстрасистолического сокращения в процентах по отношению к базовому сокращению; по оси абсцисс — длительность экстрасистолического интервала в секундах, \* — статистически значимое различие между группами ( $p < 0,05$ ).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Показатели	Пациенты		P	
	1-я группа HbA <sub>1c</sub> < 8,0% (n=26)	2-я группа HbA <sub>1c</sub> ≥ 8,0% (n=18)		
Возраст, лет	66 [59; 70]	64 [58; 68]	0,309	
Пол, М/Ж, n	15/11	12/6	0,480	
Длительность заболевания СД2, лет	5 [3; 9]	7 [3; 12]	0,748	
Инфаркт миокарда, n (%)	16 (62)	9 (50)	0,799	
Уровень глюкозы, ммоль/л	7,1 [6,2; 7,8]	8,2 [6,6; 8,9]	<b>0,027</b>	
HbA <sub>1c</sub> , %	6,7 [6,1; 7,2]	9,2 [8,6; 9,5]	0,000	
Фракция выброса, %	66 [59; 70]	64 [58; 68]	0,914	
ИМТ	28 [26; 33]	32 [28; 35]	0,133	
Уровень холестерина, мм/л	5,1 [3,9; 6,0]	3,7 [3,1; 5,0]	0,001	
Уровень триглицеридов, мм/л	1,99 [1,47; 2,71]	1,66 [1,18; 2,43]	0,016	
Гипертоническая болезнь, n (%)	16 (55)	19 (59)	0,921	
Функциональный класс стенокардии напряжения, n (%)	I	0	2 (11)	0,082
	II	6 (23)	4 (22)	1,000
	III	20 (76)	12 (67)	1,000
Функциональный класс ХСН по NYHA, n (%)	I	2 (8)	5 (28)	0,222
	II	13 (50)	9 (50)	1,000
	III	11 (42)	4 (22)	0,372
<b>Терапия</b>				
Сахароснижающая терапия	Инсулин, n (%)	2 (8)	8 (44)	0,036
	ПСМ, n (%)	7 (30)	8 (44)	0,549
	Бигуаниды, n (%)	15 (58)	10 (56)	1,000
	ИНЗПГ2Т, n (%)	0	1 (6)	0,422
	Инкретиномиметики, n (%)	2 (8)	1 (6)	1,000

Примечания: СД2 — сахарный диабет 2 типа; ИМТ — индекс массы тела; ПСМ — производные сульфонилмочевины; ИНЗПГ2Т — ингибиторы натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа.

базового импульса составляла соответственно  $112 \pm 6,3$ ,  $113 \pm 6,8$  и  $107 \pm 4,1\%$  базовых сокращений.

Выполнение PR-теста показало, что в обеих группах после периодов покоя длительностью 4–16 с отмечалось потенцирование инотропного ответа, т.е. амплитуда сокращений после периодов покоя превышала базовые циклы (рис. 4). При этом особенность инотропной реакции миокарда пациентов 1-й группы была в том, что после коротких периодов покоя амплитуда сокращений была наибольшей ( $151 \pm 8,7\%$ ) и с увеличением длительности покоя снижалась до базовых значений ( $96 \pm 5,7\%$ ). Напротив, динамика зависимости амплитуды сокращений от длительности периодов покоя миокарда пациентов 2-й группы имела положительную направленность. Так, инотропный ответ миокарда пациентов 2-й группы на коротких периодах покоя (4–10 с) превышал базовые сокращения на 55–68%, а с 12-й секунды — на 106% и после 60 с периода покоя — 182%. После 12 с периода по-

кой между группами появлялась статистически значимая разница по величине инотропного ответа.

В таблице 2 приведены результаты эхокардиографии сердца пациентов. Представленные данные показывают, что в обеих группах пациенты практически не имели значимых отклонений по структурно-функциональным параметрам сердца. Значения фракции выброса ЛЖ в этих группах были сопоставимы, и их величины свидетельствовали о сохраненной систолической функции ЛЖ.

Однако у пациентов было обнаружено значимое межгрупповое различие линейных размеров полости и толщины стенок ЛЖ. Так, пациенты 2-й группы имели статистически значимо более высокие значения конечного диастолического объема (КДО), конечного систолического объема (КСО), толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП) ( $p < 0,05$ ). Значения массы миокарда ЛЖ у пациентов 2-й группы были значимо больше, чем у пациентов 1-й группы. Более того, показатели удар-

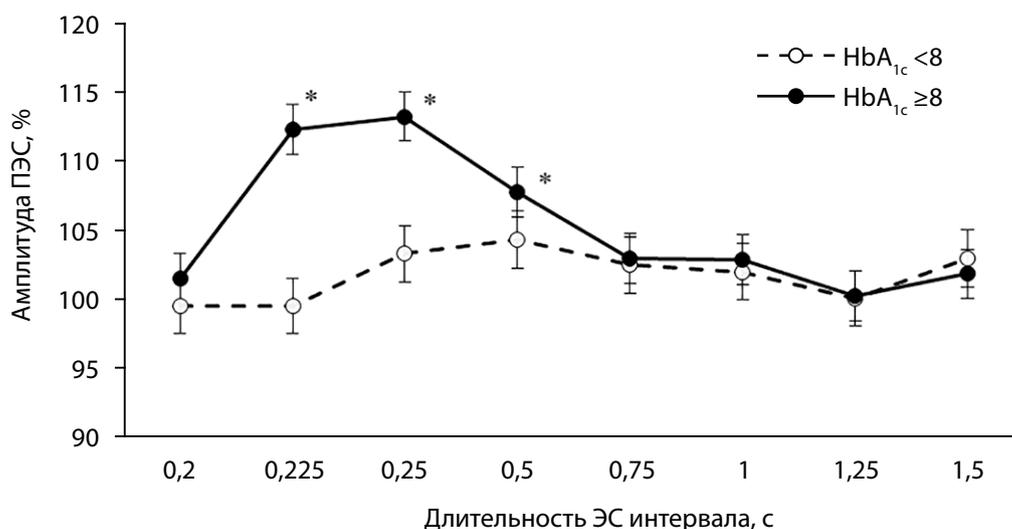


Рисунок 3. Динамика постэкстрасистолических сокращений изолированного миокарда пациентов.

Примечание: по оси ординат — амплитуда постэкстрасистолического сокращения в процентах по отношению к базовому сокращению; по оси абсцисс — длительность экстрасистолического интервала в секундах, \* — статистически значимое различие между группами ( $p < 0,05$ ).

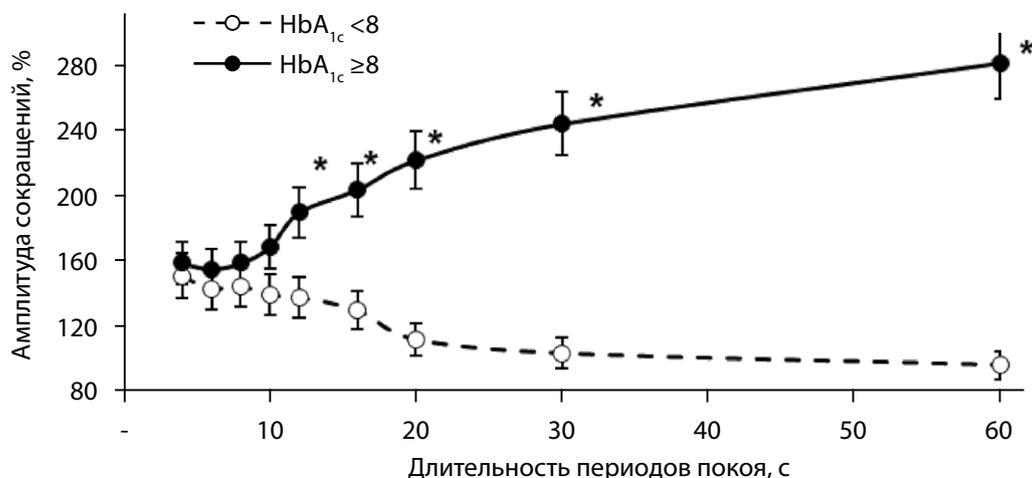


Рисунок 4. Динамика PR-сокращений изолированного миокарда пациентов.

Примечание: по оси ординат — амплитуда сокращения после периода покоя в процентах по отношению к регулярному сокращению; по оси абсцисс — длительность периода покоя в секундах, \* —  $p < 0,05$  статистически значимое различие между группами.

Таблица 2. Структурно-функциональные показатели сердца пациентов по результатам ультразвукового исследования

Показатель	Пациенты		p
	1 группа	2 группа	
ФВ, %	66 [59; 70]	64 [8; 68]	0,914
КДР, см	5,0 [4,8; 5,2]	5,0 [4,9; 5,4]	0,415
КСР, см	3,3 [3,1; 3,9]	3,4 [3,1; 3,9]	0,659
КДО, мл	103 [87; 124]	119 [111; 130]	0,024
КСО, мл	37 [33; 50]	45 [38; 69]	0,027
ТМЖП, см	1,1 [1,1; 1,2]	1,2 [1,1; 1,3]	0,019
ТЗСЛЖ, см	1,0 [1,0; 1,1]	1,1 [1,0; 1,1]	0,189
ММ, г	184 [162; 206]	212 [197; 235]	0,03
СДПЖ, мм рт.ст.	27,5 [24,3; 37,5]	27,5 [26; 32]	1,000
УО, мл	62 [56; 73]	70 [57; 79]	0,337
ЛП, см	4,1 [3,7; 4,1]	4,0 [3,7; 4,0]	0,738
Пик E, м/с	0,62 [0,52; 0,81]	0,76 [64; 92]	0,023
Пик A, м/с	0,89 [0,76; 0,93]	0,89 [0,82; 1,0]	0,302
E/A	0,78 [0,69; 1,00]	0,86 [0,66; 1,00]	0,902
Дилатация ЛП, n (%)	6 (23)	6 (33)	0,744
Дилатация ЛЖ, n (%)	4 (15)	1 (6)	0,636
Дилатация ПП, n (%)	2 (8)	0	0,513
Дилатация ПЖ, n (%)	2 (8)	0	0,513
Диастолическая дисфункция, n (%)	13 (50)	14 (78)	0,369

**Примечание.** ФВ — фракция выброса; ЛП — левое предсердие; ПЖ — правый желудочек; КДР — конечный диастолический размер; КСР — конечный систолический размер; КДО — конечный диастолический объем; КСО — конечный систолический объем; ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСЛЖ — толщина задней стенки ЛЖ; ММ — масса миокарда; СДПЖ — систолическое давление в правом желудочке; УО — ударный объем.

ного объема у пациентов 2-й группы были выше, чем в 1-й группе, хотя эти различия и не были статистически значимыми.

У пациентов обеих групп наблюдалось незначительное увеличение размеров левого предсердия (ЛП), однако статистически значимых различий между группами не было отмечено. Частота встречаемости дилатации ЛП у пациентов рассматриваемых групп была сопоставима.

Диастолическая дисфункция чаще встречалась у пациентов 2-й группы, однако этот показатель не имел статистически значимых различий между группами. Вместе с тем было обнаружено, что у пациентов 1-й группы скорость раннего наполнения ЛЖ была значимо ( $p < 0,05$ ) меньше, чем у больных 2-й группы, что свидетельствует о замедлении релаксации ЛЖ. Напротив, скорость быстрого наполнения ЛЖ не имела значимого межгруппового различия, но в обеих группах не превышала референсные величины.

#### Нежелательные явления

В ходе проведения исследования не было обнаружено нежелательных явлений.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

В нашем исследовании функциональное состояние сердца и сократительные возможности миокарда пациентов с ИБС, ассоциированной с СД2, значимо различались в зависимости от уровня  $HbA_{1c}$ . Исследования *ex vivo* показали, что возбудимость миокарда у пациентов с  $HbA_{1c} \geq 8\%$  выше, и при этом на данном этапе заболевания его сократительный резерв сохраняется в большей степени. Так, у пациентов с уровнем  $HbA_{1c} < 8\%$  линейные размеры ЛЖ сердца (КДО, КСО и ТМЖП) были статистически значимо меньше в сравнении с соответствующими показателями пациентов с уровнем  $HbA_{1c} \geq 8\%$ . Кроме того, у пациентов с уровнем  $HbA_{1c} < 8\%$  были обнаружены статистически значимо более низкие значения массы миокарда ЛЖ.

### Обсуждение основного результата исследования

Проведенные нами исследования изолированного миокарда пациентов, имеющих коморбидное развитие ИБС и СД, показали, что сократительные свойства

кардиомиоцитов существенно зависели от уровня гликемии. Эти различия связаны как с изменением состояния сарколеммы, так и регуляции внутриклеточного гомеостаза ионов кальция, в том числе в результате изменения кальций-транспортирующей способности саркоплазматического ретикулума (СР). Полученные нами результаты дают основание говорить, что уровень гликемии влияет на мембранный потенциал сарколеммы. Так, ЭС инотропный ответ миокарда пациентов с уровнем  $\text{HbA}_{1c} \geq 8\%$  появляется при более коротком ЭИ. Это обстоятельство свидетельствует о более высокой возбудимости сарколеммы кардиомиоцитов пациентов 2-й группы с уровнем  $\text{HbA}_{1c} \geq 8\%$ . Действительно, известно, что внеочередной ЭИ вызывает появление сокращений только в случае, если воздействие попадает в фазу относительной рефрактерности [17]. Из этого следует, что повышение уровня  $\text{HbA}_{1c}$  сопровождается укорочением фазы абсолютной рефрактерности потенциала действия и, соответственно, способствует повышению возбудимости кардиомиоцитов.

По существующим представлениям об электромеханическом сопряжении, стимулирующий импульс, попадающий в фазу абсолютной рефрактерности потенциала действия, не способен индуцировать инотропный ответ миокарда, но инициирует дополнительное поступление внешних ионов кальция в миоплазму кардиомиоцитов. Эти ионы аккумулируются в СР благодаря работе  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-азы. Ионы кальция, поступившие в СР во время внеочередного возбуждающего импульса, участвуют в ПЭС-сокращении [17]. Именно это определяет то, что инотропный ПЭС-ответ миокарда превышает амплитуду базового цикла сокращение-расслабление. Соответственно, величина ПЭС-сокращения может отражать эффективность работы  $\text{Ca}^{2+}$ -транспортирующих систем СР, обратного захвата и освобождения ионов кальция. В нашем исследовании обнаружено, что миокард пациентов 2-й группы оказался более возбудим, а амплитуда ЭС сокращений была выше в отличие от аналогичных показателей 1-й группы. Это позволяет говорить о том, что у пациентов с  $\text{HbA}_{1c} \geq 8\%$  при внеочередном возбуждении миокарда в саркоплазму кардиомиоцитов поступает и, соответственно, запасается в СР большее количество ионов кальция. Вследствие этого ПЭС-сокращения мышечных полосок миокарда пациентов с уровнем  $\text{HbA}_{1c} \geq 8\%$  оказались потенцированными. Большой инотропный эффект ПЭС-сокращений может быть связан с активностью  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-азы СР. Известно, что этот белок составляет основу ионного насоса, который обеспечивает захват дополнительных ионов кальция в СР [17].

В нашем исследовании, при выполнении PR-теста, мышечные полоски миокарда пациентов 2-й группы имели также потенцированный инотропный ответ на периоды покоя в отличие от миокарда больных с более низким уровнем  $\text{HbA}_{1c}$ . Известно, что внутриклеточный механизм этого эффекта связан с  $\text{Ca}^{2+}$ -аккумулирующей способностью СР. [18]. При этом доказано, что во время периода покоя в результате работы  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-азы происходит дополнительное накопление ионов кальция в СР. Вследствие этого эффекта в нормальном миокарде амплитуды первых сокращений после периодов покоя превышают показатели базовых сокращений [19]. Известно, что на этот процесс влияет и функциональное состояние

рианодинных рецепторов. Именно они определяют освобождение ионов кальция из терминальных структур СР [20]. Показано, что при патологических состояниях, в том числе хронической ишемии или СД, происходит нарушение воротных свойств сложного комплекса, образующего структуру рианодинных рецепторов, и это приводит к формированию тока утечки ионов кальция из СР [20]. Можно предположить, что в кардиомиоцитах пациентов с уровнем  $\text{HbA}_{1c} \geq 8\%$  активность или количество  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-азы выше по сравнению с миокардом пациентов, у которых уровень  $\text{HbA}_{1c} < 8\%$ . В нашем исследовании у пациентов 2-й группы наблюдалась отрицательная динамика зависимости амплитуды сокращений от длительности периодов покоя. Такой результат вполне может быть обусловлен тем, что у этих пациентов нарушаются процессы удержания ионов кальция в СР кардиомиоцитов вследствие изменения воротных свойств рианодинных рецепторов.

Установлено, что  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-аза СР является энергозависимым ферментом, эффективность работы которого во многом определяется обеспеченностью энергетическими субстратами [21]. Показано, что предпочтительным источником энергии для  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-азы является АТФ, образующаяся в процессе гликолиза [22]. Опубликованы данные, что при хронической ишемии в кардиомиоцитах энергетический метаболизм переключается на гликолитический путь синтеза АТФ [23]. Можно ожидать, что повышение доступности субстрата для гликолитических процессов будет способствовать нормализации энергетической обеспеченности метаболических реакций в кардиомиоцитах. В этих условиях, возможно, активируется инсулиннезависимый транспорт глюкозы в кардиомиоциты, что позволяет поддержать энергообеспеченность кардиомиоцитов и, соответственно, сохранить сократительный резерв миокарда, реализующийся через функциональную активность  $\text{Ca}^{2+}$ -транспортирующей системы СР.

Известно, что развитие СД сопровождается изменением структуры миокарда и геометрии сердца [24]. Кроме этого, была обнаружена связь между повышением толерантности к глюкозе и эхокардиографическими параметрами ЛЖ у больных СД [25]. Показано, что масса миокарда и толщина стенки ЛЖ находятся в прямой зависимости от выраженности нарушений углеводного обмена [26]. В нашем исследовании более высокий уровень  $\text{HbA}_{1c}$  оказался ассоциирован с большими значениями ТМЖП и массы миокарда ЛЖ. При этом оказалось, что размеры ЛЖ (КДО, КСО) у пациентов с  $\text{HbA}_{1c} \geq 8\%$  статистически значимо превышают соответствующие размеры пациентов с более низким уровнем  $\text{HbA}_{1c}$ . При этом обнаружилось, что размеры ЛЖ у пациентов обеих групп остаются в пределах нормальных (референсных) значений. Кроме того, у пациентов 1-й группы скорость раннего наполнения ЛЖ (пик E) была меньше, чем во 2-й группе. Хорошо известно, что фаза быстрого наполнения в раннюю диастолу ЛЖ характеризует активный процесс расслабления, или скорость удаления ионов кальция из миоплазмы кардиомиоцитов. С учетом этого, результаты эхокардиографических исследований хорошо согласуются с данными, полученными нами при исследовании миокарда *ex vivo*. При этом ударный объем ЛЖ у пациентов при  $\text{HbA}_{1c} \geq 8\%$  оказался больше, чем в группе

с  $HbA_{1c} < 8\%$ , что свидетельствует о более эффективной работе сердца. Учитывая эти данные, представляется вполне обоснованным ожидать, что в популяции пациентов с ИБС и СД2 повышенный уровень  $HbA_{1c}$  будет соответствовать лучшим показателям функционального состояния миокарда, и не только по данным исследований сократительной активности изолированного миокарда, но и целого сердца.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что при повышенном уровне гликемии (9,2 [8,0; 10,3]%) у пациентов с ИБС, сочетанной с СД2, наблюдается лучшее сохранение сократительной функции сердечной мышцы, о чем свидетельствуют данные исследования ритмоинотропной реакции изолированных препаратов миокарда, а также данные структурно-функционального состояния сердца пациентов. Есть основания считать, что в условиях хронической ишемии миокарда повышение содержания глюкозы способствует лучшей обеспеченности энергетическими субстратами кардиомиоцитов,

что позволяет сохранить кальций-аккумулирующую функцию СР и, соответственно, контрактильный потенциал клеток сердца.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Исследование проведено в рамках выполнения темы фундаментальных исследований №АААА-А15-115123110026-3 НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

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

**Участие авторов.** Кондратьева Д.С. — проведение исследований по сократительной активности изолированного миокарда, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи; Афанасьев С.А. — разработка концепции и дизайна, обоснование рукописи; Будникова О.В. — набор пациентов, проведение исследований сократительной активности изолированного миокарда, анализ данных; Ахмедов Ш.Д. — подбор и ведение пациентов, анализ и интерпретация клинических данных; Ворожцова И.Н. — анализ клинических данных; Козлов Б.Н. — проверка критически важного интеллектуального содержания; окончательное утверждение для публикации рукописи.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета // Сахарный диабет. — 2018. — Т. 21. — №3. — С. 144-159. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of glucose lowering therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(3):144-159. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM9686>
2. Singh RM, Waqar T, Howarth FC, et al. Hyperglycemia-induced cardiac contractile dysfunction in the diabetic heart. *Heart Fail Rev*. 2018;23(1):37-54. doi: <https://doi.org/10.1007/s10741-017-9663-y>
3. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321(7258):405-412. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7258.405>
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. Macisaac RJ, Jerums G. Intensive glucose control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *Heart Lung Circ*. 2011;20(10):647-654. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2010.07.013>
6. The ACCORD Study Group Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*. 2011;364(9):818-828. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1006524>
7. Skyler S, Bergenstal R, Bonow R, et al. Intensive Glycemic Control and the Prevention of Cardiovascular Events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials: a position statement of the American Diabetes Association and a Scientific Statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care*. 2009;32(1):187-192. doi: <https://doi.org/10.2337/dc08-9026>
8. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2014;371(15):1392-1406. doi: [10.1056/NEJMoa1407963](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1407963)
9. Bejan-Angoulvant T, Cornu C, Archambault P, et al. Is  $HbA_{1c}$  a valid surrogate for macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes? *Diab Metabol*. 2015;41(3):195-201. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2015.04.001>
10. Wang P, Huang R, Lu S, et al.  $HbA_{1c}$  below 7 % as the goal of glucose control fails to maximize the cardiovascular benefits: a meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:124. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-015-0285-1>
11. Ishihara M, Kojima S, Sakamoto T, et al. Japanese Acute Coronary Syndrome Study (JACSS) Investigators. Comparison of blood glucose values on admission for acute myocardial infarction in patients with versus without diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2009;104(6):769-774. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.04.055>
12. Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE et al. Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: Implications for patients with and without recognized diabetes. *Circulation*. 2005;111(23):3078-3086. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.517839>
13. Панова Е.И., Круглова Н.Е., Стронгин Л.Г. Особенности инфаркта миокарда при сахарном диабете 2-го типа в зависимости от уровня гликозилированного гемоглобина // Нижегородский медицинский журнал. — 2006. — №3. — С. 6-8. [Panova EI, Kruglova NE, Strongin LG. Peculiarities of a myocardial infarction at the 2nd type diabetes mellitus depending on a glycosylized hemoglobin level. *Nizhegorodsky medical journal*. 2006;(3):6-8. (In Russ.)].
14. IDF Annual Report 2015 by International Diabetes Federation. [Internet]. Available from: [issuu.com/int.diabetes.federation/docs/idf](http://issuu.com/int.diabetes.federation/docs/idf).
15. Афанасьев С.А., Кондратьева Д.С., Егорова М.В., и др. Особенности сопряжения функционального и метаболического ремоделирования миокарда при коморбидном течении ишемической болезни сердца и сахарного диабета 2 типа // Сахарный диабет. — 2019. — Т. 22. — № 1. — С. 25-34. [Afanasiev SA, Kondratieva DS, Egorova MV, et al. Type 2 diabetes mellitus and multiple chronic diseases. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(1):25-34. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM9735>
16. Кондратьева Д.С., Афанасьев С.А., Реброва Т.Ю., Попов С.В. Сопряженность сократительной активности миокарда и уровня окислительного стресса у крыс при сочетанном развитии постинфарктного кардиосклероза и сахарного диабета // Известия РАН. Серия Биологическая. — 2019. — № 2. — С. 197-203. [Kondratieva DS, Afanasiev SA, Rebrova TY, Popov SV. Interrelation between the Contractile Activity of the Myocardium and the Level of Oxidative Stress in Rats under Concomitant Development of Postinfarction Cardiosclerosis and Diabetes Mellitus. *Biology Bulletin*. 2019;46(2):193-199. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.1134/S0002332919020085>
17. Sprengeler DJ, Vos MA. Post-extrasystolic Potentiation: Link between  $Ca^{2+}$  Homeostasis and Heart Failure? *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2016;5(1):20-26. doi: <https://doi.org/10.15420/aer.2015.29.2>

18. Bocalini DS, Dos-Santos L, Antonio EL, et al. Myocardial remodeling after large infarcts in rat converts post rest-potential in force decay. *Arq Bras Cardiol.* 2012. doi: <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2012005000016>
19. Uhl S., Freichel M., Mathar I. Contractility Measurements on Isolated Papillary Muscles for the Investigation of Cardiac Inotropy in Mice. *J Vis Exp.* 2015;(103):53076. doi: <https://doi.org/10.3791/53076>
20. Kushnir A, Wajsborg B, Marks AR. Ryanodine receptor dysfunction in human disorders. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2018;1865(11 Pt B):1687-1697. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2018.07.011>.
21. Kunkel GH, Chaturvedi P, Tyagi SC. Mitochondrial pathways to cardiac recovery: TFAM. *Heart Fail Rev.* 2016;21(5):499-517. doi: <https://doi.org/10.1007/s10741-016-9561-8>
22. Zima AV, Kockskämper J, Blatter LA. Cytosolic energy reserves determine the effect of glycolytic sugar phosphates on sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> release in cat ventricular myocytes. *J Physiol.* 2006;577(1):281-293. doi: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.117242>
23. Stanley WC, Sabbah HN. Metabolic therapy for ischemic heart disease: the rationale for inhibition of fatty acid oxidation. *Heart Fail Rev.* 2005;10(4):275-279. doi: <https://doi.org/10.1007/s10741-005-7542-4>
24. Palmieri V, Bella JN, Arnett DK, et al. Effect of type 2 diabetes mellitus on left ventricular geometry and systolic function in hypertensive subjects: Hypertension Genetic Epidemiology Network (HyperGEN) study. *Circulation.* 2001;103(1):102-107. doi: <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.1.102>
25. Fox CS. Cardiovascular disease risk factors, type 2 diabetes mellitus, and the Framingham Heart Study. *Trends Cardiovasc Med.* 2010;20(3):90-5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2010.08.001>
26. Королева Е.В., Хохлов А.Л. Факторы, влияющие на развитие структурно-функциональных нарушений сердца у больных сахарным диабетом 2 типа // *Международный научно-исследовательский журнал.* — 2017. — Т. 58. — № 4. — С. 156-159. [Koroleva EV, Khokhlov AL. Factors affecting the development of structural and functional heart disorders in patients with type 2 diabetes. *International research journal.* 2017;58(4):156-159. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2017.58.152>

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

**\*Кондратьева Дина Степановна**, к.б.н., н.с. [Dina S. Kondratieva, PhD in Biology, research associate]; адрес: Россия, 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111а [address: 111a Kievskaja street, 634012 Tomsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4004-2497>; eLibrary SPIN: 4628-2021; e-mail: [dina@cardio-tomsk.ru](mailto:dina@cardio-tomsk.ru)

**Афанасьев Сергей Александрович**, д.м.н., профессор [Sergey A. Afanasiev, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6066-3998>; eLibrary SPIN: 7625-0960; e-mail: [tursky@cardio-tomsk.ru](mailto:tursky@cardio-tomsk.ru)

**Будникова Олеся Викторовна**, аспирант [Olesya V. Budnikova, PhD student]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5004-1896>; eLibrary SPIN: 1885-8802; e-mail: [budnikovaolesya@mail.ru](mailto:budnikovaolesya@mail.ru)

**Ворожцова Ирина Николаевна**, д.м.н., профессор [Irina N. Vorozhova, DM, PhD, Professor]; ORCID 0000-0002-4706-893X; eLibrary SPIN: 6049-0102; e-mail: [vin@cardio-tomsk.ru](mailto:vin@cardio-tomsk.ru)

**Ахмедов Шамиль Джаманович**, д.м.н. [Shamil D. Akhmedov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2758-7107>; eLibrary SPIN: 5895-2005; e-mail: [shamil@cardio-tomsk.ru](mailto:shamil@cardio-tomsk.ru)

**Козлов Борис Николаевич**, д.м.н. [Boris N. Kozlov, DM, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0217-7737>; eLibrary SPIN: 9265-9432; e-mail: [kbn@cardio-tomsk.ru](mailto:kbn@cardio-tomsk.ru)

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Кондратьева Д.С., Афанасьев С.А., Будникова О.В., Ворожцова И.Н., Ахмедов Ш.Д., Козлов Б.Н. Структурно-функциональные показатели сердца пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа. Ритмоинотропная реакция изолированного миокарда при разном уровне гликированного гемоглобина // *Сахарный диабет.* — 2020. — Т. 24. — №1. — С. 45-54. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12484>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Kondratieva DS, Afanasiev SA, Budnikova OV, Vorozhtsova IN, Akhmedov SD, Kozlov BN. Structural and functional indicators of the heart of patients with ischemic heart disease and type 2 diabetes mellitus. Rhythmoinotropic response isolated myocardium at different levels of glycated hemoglobin. *Diabetes Mellitus.* 2020;24(1):45-54. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12484>

## ИССЛЕДОВАНИЕ РЕГУЛЯЦИИ ДВИГАТЕЛЬНОЙ НАГРУЗКИ ТРЕНИНГА С ВИЗУАЛЬНОЙ ОБРАТНОЙ СВЯЗЬЮ У ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИЕЙ



© Н.Д. Бабанов<sup>1\*</sup>, Д.В. Фролов<sup>2</sup>, Е.В. Крюков<sup>2</sup>, Е.Н. Панова<sup>1</sup>, О.В. Кубряк<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт нормальной физиологии им. П.К. Анохина, Москва

<sup>2</sup>Главный военный клинический госпиталь имени Н.Н. Бурденко, Москва

**ОБОСНОВАНИЕ.** Нарушение походки и баланса тела у пациентов с диабетической полинейропатией актуализирует разработку новых эффективных мер двигательной реабилитации. В этой связи проведено наблюдение, в котором использовался тренинг с биологической обратной связью по опорной реакции в условиях изменяемых параметров обратной связи.

**ЦЕЛЬ.** Исследовать влияние ступенчатого изменения глубины обратной связи (чувствительности) в двигательной-когнитивной задаче с визуальной обратной связью по опорной реакции на результат ее выполнения.

**МЕТОДЫ.** Обсервационное одновыборочное с контролируемыми условиями наблюдение. Включены 27 пациентов с диабетической полинейропатией. Все пациенты получали лечение согласно современным стандартам. Наблюдение выполнялось в одну серию в начале курса стационарного лечения. Оценка координат центра давления на силовую платформу (стабилоплатформу) — стабилметрия. Процедура включала 5 этапов управления, при которых пациент выполнял инструкцию (тренинг) со ступенчатым увеличением глубины обратной связи («чувствительности») на каждом этапе от 10 до 50% условно «нормального» значения, с шагом в 10%. Проводилась количественная оценка внешнего результата (выполнения инструкции) и параметров регуляции вертикальной позы. Принятый уровень значимости  $\alpha=0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Все пациенты, включенные в наблюдение, продемонстрировали, что выполнение инструкции с возрастанием глубины обратной связи резко снижалось при превышении условно «нормального» значения на 30–35%. При этом исходные параметры контроля вертикальной позы у пациентов выборки не влияли на динамику результатов при выполнении задачи с визуальной обратной связью. Факторный анализ указывает на наличие единственного значимого фактора, связанного с результативностью выполнения двигательной-когнитивной задачи, — перемены глубины обратной связи.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Глубина обратной связи в двигательной-когнитивных задачах с визуальной обратной связью является ключевой характеристикой, влияющей на результативность выполнения. Возможность увеличения глубины обратной связи в диапазоне примерно до 35% от условно «нормального» показателя может быть полезной для обеспечения дифференциации нагрузок при двигательной реабилитации пациентов в целях повышения эффективности тренировок. Кроме того, в теоретическом плане предлагаемая модель двигательной-когнитивной задачи может быть актуальна при исследовании «двойных» задач, где исследуются взаимосвязи двигательных и когнитивных компонентов.

*КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:* двигательная реабилитация; диабетическая полинейропатия; стабилметрия; параметры обратной связи; вертикальная поза; баланс тела; двигательной-когнитивная задача

## STUDY OF MOTOR LOAD REGULATION TRAINING WITH VISUAL FEEDBACK IN PATIENTS WITH DIABETIC POLYNEUROPATHY

© Nikita D. Babanov<sup>1\*</sup>, Denis V. Frolov<sup>2</sup>, Evgeniy V. Krukov<sup>2</sup>, Elena N. Panova<sup>1</sup>, Oleg V. Kubryak<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Anokhin Research Institute of Normal Physiology, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Main Military Clinical Hospital named after N.N.Burdenko, Moscow, Russia

**BACKGROUND:** Violation of gait and body balance in patients with diabetic polyneuropathy actualizes the development of new effective measures of motor rehabilitation. In this regard, an observation was carried out in which biofeedback training was used for the reference reaction in the conditions of variable feedback parameters.

**AIMS:** To investigate the effect of a stepwise change in the depth of feedback (sensitivity) in a motor-cognitive task with visual feedback on the reference response to the result of its execution.

**METHODS:** Single-sample observational observation with controlled conditions. 27 patients with diabetic polyneuropathy. All patients were treated according to modern standards. The observation was performed in one series at the beginning



of the course of inpatient treatment. Estimation of body balance on a power platform — stabiloplatform) — stabilometry. The procedure included 5 stages of management, in which the patient followed the instructions (training) in which there was a stepwise increase in the depth of feedback («sensitivity») at each stage from 10 to 50% of the conditional «normal», with a step of 10%. A quantitative assessment of the external result (execution of instructions) and parameters of regulation of the vertical posture was carried out.

**RESULTS:** All patients included in the follow-up showed that the implementation of instructions with increasing depth of feedback decreased sharply when the conditionally «normal» value was exceeded by 30–35%. At the same time, the initial parameters of vertical posture control in the sample patients did not affect the dynamics of results when performing the task with visual feedback. Factor analysis indicates the presence of the only significant factor associated with the effectiveness of performing a motor-cognitive task here — changes in the depth of feedback. The accepted significance level  $\alpha = 0.05$ .

**CONCLUSIONS:** The depth of feedback in motor-cognitive tasks with visual feedback is a key characteristic that affects performance. The ability to increase the depth of feedback in the range of about 35; from conditionally «normal», can be useful for ensuring differentiation of loads during motor rehabilitation of patients in order to increase the effectiveness of training. In addition, in theoretical terms, the proposed model of the motor-cognitive problem can be relevant in the study of «dual» problems, where the relationship of motor and cognitive components is studied.

**KEYWORDS:** motor rehabilitation; diabetic polyneuropathy; stabilometry; feedback parameters; vertical posture; body balance; motor-cognitive task

Тренинги с визуальной обратной связью являются достаточно новым средством в медицинской реабилитации пациентов с диабетической полинейропатией [1], требующим дополнительного изучения. Цель применения подобных тренингов может связываться с существующей проблемой баланса тела у этой категории пациентов [2] и, соответственно, со снижением риска падений [3]. Полагаем, что это возможно обосновывать вероятным положительным влиянием упражнений с визуальной обратной связью в вопросах, обычно касающихся баланса тела у больных сахарным диабетом (СД), например, распределения нагрузки на стопы [4], контроля в голеностопном и коленном суставах [5], перестройки сенсорных потоков [6]. Предположения о синергии постуральных и зрительных процессов при выполнении визуальных задач в вертикальной позе — в модели когнитивного постурального контроля [7], на наш взгляд, могут быть также связаны с объяснениями вероятной пользы тренингов баланса с визуальной обратной связью. При этом исследования интерфейсов «человек-машина» могут свидетельствовать о большей роли проприоцептивной сигнализации в сравнении со зрительной для реабилитационных целей [8, 9]. Опыт, связанный с медико-биологическим обеспечением космических полетов, демонстрирует важную роль сигнализации от стоп в поддержании осанки [10]. С учетом этих и других известных нам сведений проводилось наблюдение за пациентами с диабетической нейропатией, предполагая, что в сенсорной организации вертикальной позы у них есть специфические особенности, обусловленные болезнью. Ранее на здоровых молодых добровольцах [11] было установлено, что изменение передаточной функции («чувствительности») в задаче с визуальной обратной связью является ключевым фактором, влияющим на результат выполнения, связанный с удержанием максимально стабильной вертикальной позы и слежением за визуальной целью. Однако возможные различия влияния изменения глубины обратной связи в задаче с визуальной обратной связью у здоровых добровольцев и пациентов с возможными изменениями вследствие периферической нейропатии остаются малоисследованными. Наличие технических

средств для нацеленного изменения передаточной функции [12] визуальной обратной связи, на наш взгляд, тем самым предоставляет дополнительные возможности для повышения эффективности двигательной реабилитации, различных человеко-машинных интерфейсов за счет понимания (осознанного подбора) наиболее адекватных параметров обратной связи. Использование опорных реакций (силовая платформа) в рамках задачи управления позой с целью достижения результата управления по визуальному каналу представляло собой наиболее удобную, на наш взгляд, модель типа двигательно-когнитивной задачи [13], позволяющей при изменении параметров обратной связи получить достаточную дифференциацию результатов для их четкой оценки.

## ЦЕЛЬ

Целью наблюдения было исследование влияний ступенчатого изменения глубины обратной связи в двигательно-когнитивной задаче с визуальной обратной связью по опорной реакции на результат ее выполнения.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Обсервационное одноцентровое одномоментное выборочное с контролируруемыми условиями нерандомизированное наблюдение.

### Критерии соответствия

В исследование были включены мужчины от 45 до 70 лет, с длительностью заболевания СД более 2 лет, подтвержденным клинико-функциональными и инструментальными методами диагнозом «диабетическая сенсомоторная полинейропатия нижних конечностей», показателями гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) от 6 до 11% (на фоне проводимой терапии), наличием письменного информированного согласия пациентов на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования: стенокардия напряжения 3–4 функционального класса (ФК),

полинейропатии другой этиологии, психические заболевания,  $HbA_{1c} > 11\%$ , выраженные трофические нарушения нижних конечностей (синдром диабетической стопы выше 0 стадии по Wagner F.W. [14]).

#### Условия проведения

Исследование проводилось в отделении лечебной физкультуры Главного военного клинического госпиталя имени академика Н.Н. Бурденко.

#### Продолжительность исследования

Наблюдение выполнялось в одну серию в начале курса стационарного лечения.

#### Описание медицинского вмешательства

На рис. 1 представлена общая схема наблюдения, включающая 9 этапов, выполнявшихся в одну сессию, с предварительным инструктажем и обучением выполнению упражнения «Круг» на силовой платформе с визуальной обратной связью. Испытуемый в шумоизолированном помещении, без обуви, располагался вертикально, стоя на поверхности силовой платформы, руки свободно вдоль тела, взгляд перед собой — на экран, располагавшийся на расстоянии 1,5 м на уровне глаз, стопы по разметке силовой платформы.

Этапы 3–7 (тренинг «Круг» в штатной программе) представляли собой задачу по удержанию на экране метки общего центра давления испытуемого в центре круглой мишени (рис. 1). Отличия этапов — пошаговое увеличение глубины обратной связи (изменение передаточной функции, «чувствительности» силовой платформы) на каждом последующем этапе, с шагом в 10% от условно «нормального» значения, принятого за 100%, задаваемого алгоритмом штатной программой STPL. Изменение значения передаточной функции здесь — изменение масштаба отображения движения общего центра давления испытуемого с сохранением размера целевой области по отношению к экрану. Так как меняется масштаб, то ме-

няется и скорость прохода метки общего центра давления из одной точки к другой. Иными словами, можно говорить о повышении либо снижении чувствительности силовой платформы, что приводит к изменению условий управления меткой. Между этапами, за исключением 1–2 и 8–9, испытуемый отдыхал в течение минуты, сидя на стуле. Очередной этап начинался с задержкой в 8 с в целях предупреждения возможных ориентировочных реакций и реакций на смену положения тела. Команды подавались автоматически, в штатном программном обеспечении. Процедура выполнялась с учетом применяемой пациентами коррективы зрения — в прописанных офтальмологом очках, кому это требовалось.

#### Основной исход исследования

Основными результатами исследования были интегральный параметр статокинезиограммы Av, вычисляемый как показатель суммарной энергоёмкости статокинезиограммы, измеряемый в Джоулях, деленный на время наблюдения в секундах, а также показатель внешнего результата при выполнении тренинга: баллы — число, отражающее количество дискретных удержаний метки центра давления в мишени с учетом глубины обратной связи (чувствительности платформы), рассчитанной штатной программой прибора.

#### Дополнительные исходы исследования

Дополнительно оценивалась динамика соотношений интегрального параметра статокинезиограммы Av (мДж/с) при открытых и закрытых глазах как условная оценка роли зрения в сенсорном обеспечении вертикальной позы.

#### Методы регистрации исходов

Оценка качества поддержания вертикальной позы и результатов тренингов с применением биологической обратной связи выполнялась с помощью силовой платформы ST-150 («Мера-ТСП», Россия), имеющей

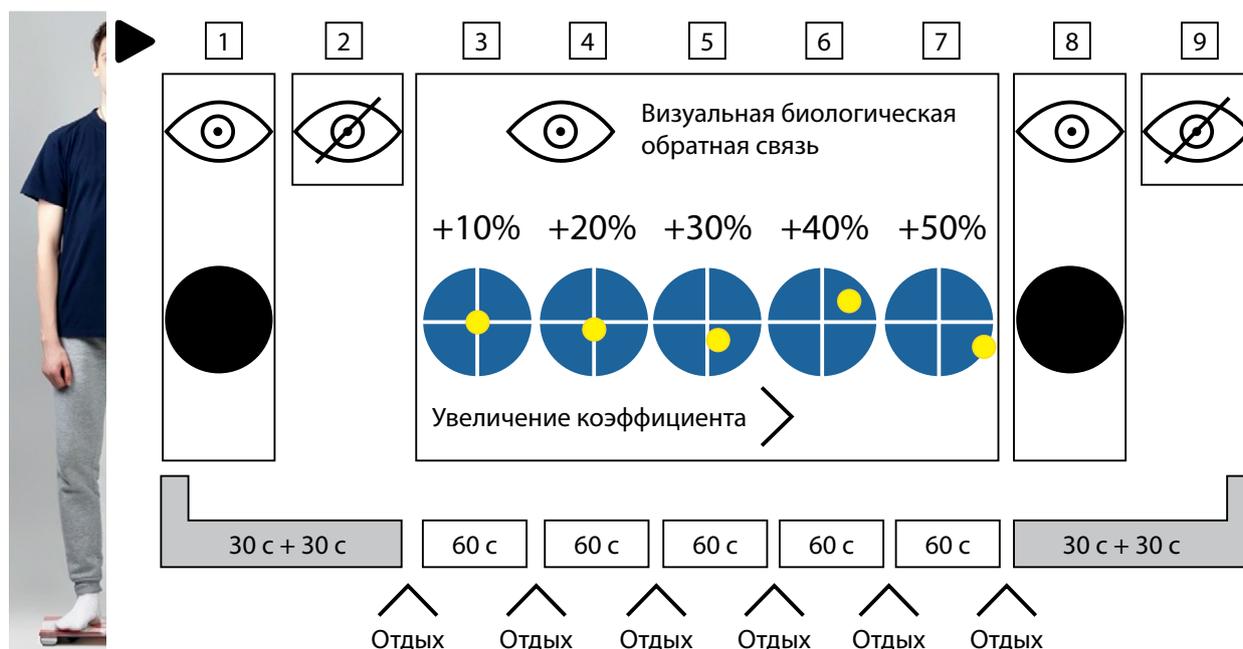


Рис. 1. Условная схема проведения наблюдения.

свидетельство о регистрации средства измерений в РФ RU.C.39.004.A N 41201 и регистрационное свидетельство Министерства здравоохранения РФ № ФСР 2010/07900, с штатным программным обеспечением STPL — коды GMDN: 43114 Balance/mobility management system platform, 43115 Balance/mobility management system application software. В процедуре с управлением меткой общего центра давления по визуальному каналу обратной связи оценивалось число регистрируемых (дискретных) удержаний метки общего центра давления в целевой зоне за период, согласно алгоритму штатной программы STPL, соответствующее результату выполнения инструкции испытуемым. В частности, в данном наблюдении оценивался параметр статокинезиограммы, учитывающий связь ее формообразующих факторов с величиной и направлением возмущающего воздействия, по общей формуле:

$$A = m \sum_1^n \frac{|vx_{i+1}^2 - vx_i^2| + |vy_{i+1}^2 - vy_i^2|}{2},$$

где параметр соотносился с суммарной энергоемкостью статокинезиограммы, которая была равна сумме «энергозатрат», вычисленных на каждом элементарном отрезке статокинезиограммы за время исследования. Данный параметр является исключительно характеристикой статокинезиограммы, который рассчитывается с использованием измеренных значений координат общего центра давления на плоскость опоры, и при этом более точно и однозначно оценивает траекторию общего центра давления испытуемого, чем, например, традиционная длина статокинезиограммы [15].

#### Этическая экспертиза

Данное исследование было одобрено комитетом по этике при ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» МО РФ (протокол № 172 заседания комиссии по этике от 24 июля 2015 г.).

#### Статистический анализ

**Принципы расчета размера выборки.** Многократное измерение характеристик пациентов, согласно принятой схеме исследования, определило реальный общий объем в 243 (как 9-кратное тестирование 27 пациентов) и реальный объем выборки при выполнении двигательного тренинга в 135 (как 5-кратное тестирование 27 пациентов). Отсюда достигалась заданная мощность исследования  $\beta=0,80$  при уровне значимости  $\alpha=0,05$  в группе из 27 пациентов (получены выборки для анализа — общая 243 и непосредственно связанная с двигательной нагрузкой 135), согласно подходу о достижении требуемых характеристик мощности за счет многократных повторяемых измерений в одной группе [16].

**Методы статистического анализа данных.** Вычисления и подготовка таблиц — в стандартных программах MS Excel 2010 и IBM SPSS Statistics 21. Использовались расчетные показатели, указанные выше. Различия между парными выборками — критерий Вилкоксона. Факторный анализ — методом главных компонент, с вращением варимакс, с оценкой меры выборочной адекватности по Кайзеру–Мейеру–Олкину. Проверка типа распределения — одновыборочный критерий Колмогорова–Смирнова. Принятый уровень значимости 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Объекты (участники) исследования

27 пациентов с диабетической полинейропатией. Все пациенты получали лечение согласно современным стандартам.

### Основные результаты исследования

На рис. 2 представлена обобщенная характеристика результатов пациентов выборки при выполнении заданий. Выраженные изменения показателя наблюдались при повышении глубины обратной связи более чем на 20% принятого за условно нормальное значение. При этом статистически значимые различия показателя наблюдаются уже на этапе наблюдения 4 по сравнению с 3 ( $p=0,009$ ), а также в последующем ( $p<0,05$ ), по критерию Вилкоксона. При повышении глубины обратной связи происходит снижение контроля управления задачей, проявляющееся в увеличении интерквартильного размаха показателя от 103 до 110 на этапе 4 до размаха от 32 до 86 на этапе 6 и от 29 до 79 на этапе 7.

На этапах 3 и 4 у пациентов выборки значения показателя результативности выполнения заданий были высокими (рис. 2), что обусловило специфический вид распределения значений, отличный от нормального. С увеличением глубины обратной связи на этапах 5–7 значения показателей распределялись иначе, тест Колмогорова–Смирнова указывал на нормальное распределение. В этой связи факторный анализ проводился для этапов 5–7. Мера выборочной адекватности 0,8 и уровень значимости критерия сферичности Бартлетта  $p<0,001$ . Полная объясненная дисперсия указывает на наличие единственного значимого фактора — собственное значение 2,5. Интерпретация выделенного фактора как изменения глубины обратной связи, на наш взгляд, является единственно возможной. В качестве дополнительной проверки был

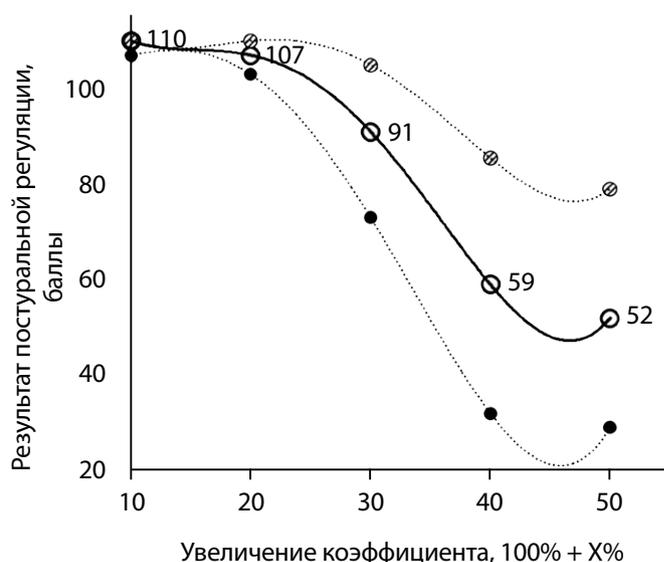


Рис. 2. Групповая характеристика (медиана, 1-й и 3-й квартили) изменений результата управления в задаче с визуальной обратной связью по опорной реакции при увеличении глубины (в %). Интерполирующие кривые — кварта-полиномы с коэффициентом детерминации 1.

проведен корреляционный анализ (р Спирмена) на наличие возможных взаимосвязей между исходными параметрами контроля позы пациентов (табл. 1) и достигнутыми результатами на этапах 5–7, который указал на отсутствие значимых корреляций.

#### Дополнительные результаты исследования

В табл. 1 представлены индивидуальные значения выбранного показателя на этапах наблюдения 1, 2, 8 и 9. Значения показателей у пациентов имели статистически значимые отличия при спокойном стоянии с открытыми глазами на этапах 1 и 8 (до и после выполнения задач с визуальной обратной связью,  $p < 0,001$ ) и, аналогично, с закрытыми глазами на этапах 2 и 9 ( $p < 0,001$ ). В обоих случаях показатель преимущественно увеличивался от-

носительно этапов 1 и 2. При сравнении соотношений показателя с открытыми и закрытыми глазами (на этапах 1, 8 и 2, 9) не наблюдалось значимых различий, что может являться оценкой неизменного в процессе наблюдения влияния зрения на контроль вертикальной позы.

#### Нежелательные явления

Нежелательных явлений отмечено не было.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Подход к определению «нормального» значения передаточной функции (связанного с чувствительностью, глубиной обратной связи) в данном наблюдении, по нашему мнению, может быть распространен на любые

Таблица 1. Параметры статокинезиограммы пациентов выборки с открытыми и закрытыми глазами на этапах 1, 2 и 8, 9 соответственно

№	Код пациента	Этап 1 (мДж/с)	Этап 2 (мДж/с)	Этап 8 (мДж/с)	Этап 9 (мДж/с)
1	IOP	21	43	66	116
2	UIO	23	34	37	25
3	BNM	29	53	140	231
4	XCV	31	34	103	88
5	MND	32	49	53	57
6	SDF	32	36	194	175
7	ERT	34	32	100	47
8	RTY	34	52	98	78
9	HJK	38	38	78	75
10	GHJ	40	29	109	103
11	ZXC	40	37	100	94
12	MNZ	41	55	278	130
13	JKL	44	59	96	200
14	ASF	44	52	168	250
15	YUI	55	57	182	203
16	DFG	62	63	169	274
17	FGh	65	96	246	137
18	KLZ	67	32	82	83
19	WER	68	54	410	343
20	ZXY	69	57	210	132
21	ABC	77	110	366	474
22	TYU	89	35	83	88
23	ASD	89	74	493	1615
24	QWE	140	73	702	453
25	CVB	164	105	249	468
26	DFG	271	266	407	2249
27	VBN	299	218	1219	633

системы, с помощью которых осуществляется тренинг с обратной связью с использованием общего центра давления, центра масс, оптических меток на теле, изменения суставных углов конечностей, при условии, что за «нормальное» значение здесь принимается такое, при котором «усредненный» испытуемый выполняет задачу с результативностью, близкой к максимальной. Иными словами, это условие, при котором обеспечивается преимущественно беспрепятственное, реальное управление (достижение заданного результата) испытуемым системы с визуальной обратной связью. Такое обобщение, не зависящее от конкретных настроек системы того или иного производителя, полагаем, может быть полезным в применении или интерпретации применения разных реабилитационных систем с различными алгоритмами и способами организации визуальной обратной связи.

Отдельно следует отметить, что изменение функции управления по визуальной обратной связи в предложенной модели у пациентов с диабетической невропатией принципиально не отличалось от динамики результатов, полученных нами в сходном наблюдении у здоровых добровольцев [11], что может указывать на наличие универсальных закономерностей, сохраняющих свое значение даже при сниженных возможностях испытуемых.

#### Резюме основного результата исследования

Полученные результаты демонстрируют влияние параметров визуальной обратной связи в двигательно-когнитивной задаче на ее результат, обозначают единственный значимый фактор. По сравнению с данным фактором исходные характеристики пациентов, например, связанные с моторным контролем (здесь — регуляция вертикальной позы), не являются значимыми. В этой связи достижение оптимальной нагрузки и режима проведения реабилитационных тренировок доступно в некотором диапазоне сложности, определяемом исключительно регулируемым внешним параметром.

#### Обсуждение основного результата исследования

В фундаментальном плане предложенная модель исследования и полученные результаты могут быть полезны в развитии концепций «двойных» задач — в которых процесс выполнения человеком поддержания баланса или ходьбы рассматривается как «двойная» активность, исследуются взаимосвязи двигательных и когнитивных компонентов (например [13, 17, 18]). На наш взгляд, ухудшение управляемости в системе с визуальной обратной связью при усложнении условий восприятия такой обратной связи прямо указывает на важную роль когнитивных компонентов, а также предоставляет новые возможности для исследований.

Интерполирующая кривая (рис. 2) демонстрирует возможность достижения достаточно надежного управления (примерно до 70–80% близкого к максимальному результату, соответствующему условно «нормальному» значению передаточной функции) меткой общего центра давления пациента в диапазоне примерно до 30–35% выше «нормального». Таким образом, допускается возможность создания различных режимов тренировок, более или менее сложных для пациента, за счет изменения глубины обратной связи. Вероятной, достаточно условной аналогией применения в клинической практике

таких разных режимов может быть практика, например, высокоинтенсивных и умеренно интенсивных тренировок в спорте [19]. На наш взгляд, использование режимов различной интенсивности или сложности в тренингах с визуальной обратной связью может повысить их эффективность и тем самым расширить возможности реабилитации.

#### Ограничения исследования

Использование стандартизованного измерительного оборудования (с установленными метрологическими характеристиками) и описанных методов расчета применявшихся показателей позволяет получить сходные данные, соответствующие состоянию участников наблюдения [11]. В этой связи основным условием для воспроизведения наблюдения является использование измерителя (силовая платформа) с подтвержденными метрологическими свойствами.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Глубина обратной связи в двигательно-когнитивных задачах с визуальной обратной связью является ключевой характеристикой, влияющей на результативность выполнения. Регулирование глубины обратной связи в диапазоне, обеспечивающем достаточно результативное выполнение задачи (увеличение примерно до ~35%), может быть полезным для обеспечения дифференциации нагрузок при двигательной реабилитации пациентов в целях повышения эффективности тренировок. Предлагаемая модель двигательно-когнитивной задачи может быть актуальна при исследовании «двойных» задач, где исследуются взаимосвязи двигательных и когнитивных компонентов. Авторы будут благодарны вниманию коллег к предлагаемой работе и конструктивным замечаниям, понимая, что развитие темы повлечет много новых вопросов, требующих дополнительных исследований.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Наблюдение выполнено в рамках текущих работ ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» совместно с ФГБУ «НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина».

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. О.В. Кубряк является соавтором устройств и методик, применявшихся в ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» в качестве штатного оснащения.

**Участие авторов.** Бабанов Н.Д. — участие в разработке дизайна исследования, мониторинг проведения наблюдения, проведение расчетов, участие в подготовке текста работы и иллюстраций; Фролов Д.В. — участие в разработке дизайна наблюдения, организация наблюдения, проведение наблюдения, участие в проведении расчетов, участие в подготовке текста работ; Крюков Е.В. — участие в организации наблюдения, участие в проведении наблюдения и мониторинг наблюдения, участие в подготовке текста; Панова Е.Н. — участие в мониторинге наблюдения, участие в подготовке текста; Кубряк О.В. — разработка дизайна наблюдения, научное консультирование, участие в проведении расчетов и подготовке текста работы и иллюстраций. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи.

**Благодарности.** Выражаем признательность администрации и врачам отделения лечебной физкультуры ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» за помощь в организации и проведении наблюдения.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Grewal GS, Schwenk M, Lee-Eng J, et al. Sensor-Based Interactive Balance Training with Visual Joint Movement Feedback for Improving Postural Stability in Diabetics with Peripheral Neuropathy: A Randomized Controlled Trial. *Gerontology*. 2015;61(6):567-574. doi: <https://doi.org/10.1159/000371846>
- Hewston P, Deshpande N. Fear of Falling and Balance Confidence in Older Adults With Type 2 Diabetes Mellitus: A Scoping Review. *Can J Diabetes*. 2018;42(6):664-670. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2018.02.009>
- Kukidome D, Nishikawa T, Sato M, et al. Impaired balance is related to the progression of diabetic complications in both young and older adults. *J Diabetes Complications*. 2017;31(8):1275-1282. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2017.05.014>
- Crews RT, King AL, Yalla SV, Rosenblatt NJ. Recent Advances and Future Opportunities to Address Challenges in Offloading Diabetic Feet: A Mini-Review. *Gerontology*. 2018;64(4):309-317. doi: <https://doi.org/10.1159/000486392>
- Williams DSB, Brunt D, Tanenberg RJ. Diabetic Neuropathy Is Related to Joint Stiffness during Late Stance Phase. *J Appl Biomech*. 2007;23(4):251-260. doi: <https://doi.org/10.1123/jab.23.4.251>
- Toosizadeh N, Mohler J, Armstrong DG, et al. The Influence of Diabetic Peripheral Neuropathy on Local Postural Muscle and Central Sensory Feedback Balance Control. *Veves A, ed. PLoS One*. 2015;10(8):e0135255. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135255>
- Bonnet CT, Baudry S. A functional synergistic model to explain postural control during precise visual tasks. *Gait Posture*. 2016;50:120-125. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2016.08.030>
- Liu D, Chen W, Lee K, et al. Brain-actuated gait trainer with visual and proprioceptive feedback. *J Neural Eng*. 2017;14(5):056017. doi: <https://doi.org/10.1088/1741-2552/aa7df9>
- Ono Y, Wada K, Kurata M, Seki N. Enhancement of motor-imagery ability via combined action observation and motor-imagery training with proprioceptive neurofeedback. *Neuropsychologia*. 2018;114:134-142. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.04.016>
- Miller TF, Saenko IV, Popov DV, et al. Effect of mechanical stimulation of the support zones of soles on the muscle stiffness in 7-day dry immersion. *J Gravit Physiol*. 2004;11(2):135-136.
- Kubryak O, Panova E, Kriklenko E. Effect of biological feedback depth on the performance of instruction by healthy volunteers. *Human Sport Med*. 2018;18(5):19-26. doi: <https://doi.org/10.14529/hsm18s03>
- Cosentino C, Bates D. *Feedback Control in Systems Biology*. CRC Press; 2011. doi: <https://doi.org/10.1201/b11153>
- Bayot M, Dujardin K, Tard C, et al. The interaction between cognition and motor control: A theoretical framework for dual-task interference effects on posture, gait initiation, gait and turning. *Neurophysiol Clin*. 2018;48(6):361-375. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2018.10.003>
- Wagner FW. *A classification and treatment program for diabetic neuropathic and dysvascular foot problems In The American Academy of Orthopedic Surgeons instructional: course lectures*. St. Louis: Mosby Year Book; 1979. P. 143-165.
- Grokhovskii SS, Kubryak OV. A Method for Integral Assessment of the Effectiveness of Posture Regulation in Humans. *Biomed Eng (NY)*. 2018;52(2):138-141. doi: <https://doi.org/10.1007/s10527-018-9799-7>
- Baker DH, Vilidaitė G, Lygo FA, et al. Power contours: Optimising sample size and precision in experimental psychology and human neuroscience. *Psychol Methods*. July 2020. doi: <https://doi.org/10.1037/met0000337>
- Hall CD, Echt KV, Wolf SL, Rogers WA. Cognitive and Motor Mechanisms Underlying Older Adults' Ability to Divide Attention While Walking. *Phys Ther*. 2011;91(7):1039-1050. doi: <https://doi.org/10.2522/ptj.20100114>
- Tisserand R, Armand S, Allali G, et al. Cognitive-motor dual-task interference modulates mediolateral dynamic stability during gait in post-stroke individuals. *Hum Mov Sci*. 2018;58:175-184. doi: <https://doi.org/10.1016/j.humov.2018.01.012>
- Costa EC, Hay JL, Kehler DS, et al. Effects of High-Intensity Interval Training Versus Moderate-Intensity Continuous Training On Blood Pressure in Adults with Pre- to Established Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Sport Med*. 2018;48(9):2127-2142. doi: <https://doi.org/10.1007/s40279-018-0944-y>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

**\*Бабанов Никита Дмитриевич [Nikita D. Babanov]**; адрес: 125315, г. Москва, ул. Балтийская, д. 8 [address: 8, Baltiyskaya st., Moscow, 125315, Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0999-8818>; eLibrary SPIN: 6084-9540; e-mail: n.babanov@nphys.ru

**Фролов Денис Валерьевич [Denis V. Frolov]**; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9405-3589>; eLibrary SPIN: 1289-2667; e-mail: froloved@mail.ru

**Панова Елена Николаевна [Elena N. Panova]**; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8449-716X>; eLibrary SPIN: 5049-8037; e-mail: e.panova@nphys.ru

**Крюков Евгений Владимирович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Evgeniy V. Krukov, MD, PhD, Professor]**; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9516-6198>; eLibrary SPIN: 3900-3441; e-mail: evgeniy.md@mail.ru

**Кубряк Олег Витальевич, д.б.н. [Oleg V. Kubryak, PhD in Biology]**; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7296-5280>; eLibrary SPIN: 4789-2893; e-mail: o.kubryak@nphys.ru

## ЦИТИРОВАТЬ:

Бабанов Н.Д., Фролов Д.В., Панова Е.Н., Крюков Е.В., Кубряк О.В. Исследование регуляции двигательной нагрузки тренинга с визуальной обратной связью у пациентов с диабетической полинейропатией // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №1. — С. 55-61. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12371>

## TO CITE THIS ARTICLE:

Babanov ND, Frolov DV, Panova EN, Krukov EV, Kubryak OV. Study of motor load regulation training with visual feedback in patients with diabetic polyneuropathy. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(1):55-61. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12371>

## РОЛЬ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА В РАЗВИТИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА



© Л.И. Ибрагимова<sup>1\*</sup>, Е.А. Колпакова<sup>1</sup>, А.В. Дзагахова<sup>1</sup>, Л.В. Егшатын<sup>2,3</sup>, Е.В. Покровская<sup>1</sup>, О.С. Деревянко<sup>4</sup>, Т.В. Никонова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

<sup>2</sup>Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова, Москва

<sup>3</sup>Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва

<sup>4</sup>ООО «КДФ-Запад», Москва

В начале XXI в. с появлением технических возможностей и новых методов секвенирования генов значительно возросло внимание исследователей к изучению метагенома человека. Активно изучается взаимосвязь между изменениями качественного и количественного состава микробиоты кишечника (МК) и различными заболеваниями, ведется поиск специфических метаболитов и генов микроорганизмов, которые могут быть ассоциированы с развитием, в частности, иммуноопосредованных заболеваний. В последние годы опубликовано множество новых данных о возможном вкладе дисбиоза микрофлоры кишечника в развитие сахарного диабета 1 типа (СД1), тогда как первые предположения были высказаны еще в 1970-е годы. Поиск патогенетических механизмов влияния МК на развитие и прогрессирование СД1 становится все более актуальной задачей, так как в последние годы частота возникновения СД1 быстро увеличивается, что является серьезной проблемой здравоохранения во всем мире.

В данном обзоре обсуждаются современные представления о роли МК в иммунопатогенезе СД1, новые данные о ближайших перспективах в изучении макрогенома человека, современные представления о роли МК в иммунопатогенезе СД1 и возможности применения знаний для практикующего врача.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** микробиота; сахарный диабет 1 типа; метагеномное секвенирование

**THE ROLE OF THE GUT MICROBIOTA IN THE DEVELOPMENT OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS**

© Liudmila I. Ibragimova<sup>1\*</sup>, Evgenia A. Kolpakova<sup>1</sup>, Agunda V. Dzagakhova<sup>1</sup>, Lilit V. Egshatyan<sup>2,3</sup>, Elena V. Pokrovskaya<sup>1</sup>, Olga S. Derevyanko<sup>4</sup>, Tatiana V. Nikonova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Moscow Clinical Research Center A.S. Loginova, Moscow, Russia

<sup>3</sup>A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

<sup>4</sup>Ltd "DFC – West", Moscow, Russia

At the beginning of the XXI century, with the advent of technical capabilities and new methods of genes sequencing, the attention of researchers to the study of the human metagenome has significantly increased. The interaction between changes in the qualitative and quantitative composition of the gut microbiota (GM) and various diseases is being actively studied, a search for specific metabolites and genes of microorganisms that may be associated with the development, in particular, of immune-mediated diseases is underway. In recent years, a lot of new data have been published on the possible contribution of gut flora dysbiosis to the development of Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM), while the first assumptions were put forward as far back as 1970s. The search for pathogenetic mechanisms of GM influence on the development and progression of T1DM is becoming an increasingly relevant objective, since in recent years the incidence of T1DM is rapidly increasing, which is a serious health problem throughout the world.

This review discusses the current ideas about the role of GM in the immunopathogenesis of T1DM, new data on the near-term prospects in the study of the human macrogenome, current ideas about the role of GM in the immunopathogenesis of T1DM, and the possibility of applying this knowledge by the practitioner.

**KEYWORDS:** microbiota; type 1 diabetes mellitus; gene sequencing

Биологическая среда человека представлена экологическими нишами, заселенными различными типами микроорганизмов. В процессе филогенеза в организме налажена работа ферментов, кодируемых геномами всех симбиотических резидентных микроорганизмов. Они участвуют в контроле оптимального уровня метаболических процессов, создают колонизационную резистентность

к условно-патогенным микроорганизмам [1]. В 2011 г. введен термин «микробиом» для характеристики уникальной для каждого человека совокупности всех генов микроорганизмов. Микробиом отражает коллективный геном микробиоты, тогда как микробиота является микробиоценозом внутри определенной среды отдельных органов и систем. Из всех клеток в составе человеческого

организма до 90% принадлежит бактериям, населяющим различные биотопы человека (данные Национального института здоровья США, National Institutes of Health, NIH) [2]. Взаимодействие человеческого макроорганизма с микробиотой кишечника (МК), в зависимости от таксономического состава микроорганизмов и метаболитов в процессе их жизнедеятельности, является индикатором здоровья либо детерминантой различных заболеваний [3].

За последнее десятилетие появились данные, указывающие на роль различий в составе, особенностей наследования и функциональных изменений МК, в том числе интродукции определенных микробных групп, в развитии множества заболеваний. Большое внимание направлено на изучение места дисбиоза в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника, онкологических заболеваний, рассеянного склероза, болезней печени, ожирения, иммуноопосредованных заболеваний, в том числе сахарного диабета 1 типа (СД1).

Согласно данным Федерального регистра больных сахарным диабетом Российской Федерации, прослеживается тенденция к росту заболеваемости обоих типов СД. Поиск дополнительных этиологических факторов, в том числе вклад измененной МК в патогенез СД1, создает перспективы в разработке мер первичной профилактики и дополнительных методов терапии заболевания.

#### **РОЛЬ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА В ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА**

МК называется ассоциация микроорганизмов, которые составляют микробиологическую систему, населяющую желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) [4]. Количество симбиотических микроорганизмов неодинаково в различных отделах ЖКТ и варьирует от  $10^2$  до  $10^3$  колониеобразующих единиц в 1 г содержимого (КОЕ/г) в желудке и до  $10^{12}$ – $10^{13}$  КОЕ/г — в дистальных отделах толстой кишки. Максимальное количество бактерий обнаруживается в слепой и поперечно-ободочной кишках. Основными факторами, ограничивающими размножение бактерий в верхних отделах ЖКТ, являются быстрое продвижение пищевых масс, кислая среда и воздействие протеолитических ферментов [5]. В толстой кишке условия среды диаметрально противоположны, в связи с чем наблюдается большее разнообразие и количество микроорганизмов. Несмотря на разнообразие МК, наличие более 2000 видов микроорганизмов, 93,5% всего состава принадлежат 5 типам (филам): Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, Verrucomicrobia, при этом Firmicutes и Bacteroidetes составляют более 90% всех представителей МК [6]. Технологический прорыв с возможностью использования шотган-метагеномного секвенирования ознаменовал собой начало широкомасштабных исследований по изучению метагенома человека [7]. МК является наиболее многочисленной и разнообразной в сравнении с микробными сообществами других экологических ниш внутри человеческого организма, поэтому привлекает наибольший интерес ученых со всего мира [8]. В первом десятилетии XXI в. организованы два крупнейших консорциума, ставившие целью расшифровку и изучение функции генов представителей МК человека: MetaHIT (Metagenome of Human Intestinal Tract) в Европе и HMP (Human Microbiome Project) в США [1].

Результаты работы глобальной программы изменили ранние представления об истинном количестве микроорганизмов, населяющих организм человека [9]. Ученые из MetaHIT установили, что человеческий геном содержит около 22 000 генов, но, по оценкам HMP, микроорганизмы населяют наш организм в количестве 8 млн генов, что в 360 раз больше генома человека [9].

#### **ФУНКЦИИ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ**

Функции МК чрезвычайно разнообразны. К ним относятся обеспечение защиты ЖКТ от колонизации патогенными и условно-патогенными микроорганизмами, иммуномодулирующая функция кишечника, участие в энергетическом обмене, участие в процессах нейроэндокринной регуляции слизистой оболочки кишечника, кишечной моторики, продукция короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), поддержание слабокислой среды в просвете кишечника и продукция ряда витаминов (К, витаминов группы В) [8].

Систематизируя функции МК, следует выделить защитную, пищеварительную, метаболическую и иммуномодулирующую (табл. 1) [5, 8].

#### **ФОРМИРОВАНИЕ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА В ОНТОГЕНЕЗЕ ЧЕЛОВЕКА**

Формирование МК в ходе онтогенеза человека является поэтапным прогрессивным процессом. До недавнего времени считалось, что заселение кишечника ребенка происходит только после рождения и зависит от раннего прикладывания к груди, характера вскармливания, взаимодействия с окружающими его людьми, объектами и с пищей. Однако, согласно современному взгляду, становление МК плода начинается еще до рождения, о чем свидетельствует наличие микробной рРНК в плаценте, околоплодных водах, пуповинной крови и в меконии новорожденных [6, 8]. Внутриутробный и неонатальный периоды жизни — критические этапы формирования микробиома плода, от которых во многом зависит состояние здоровья человека в течение всей жизни [6, 10]. Начиная с возраста 2–3 лет МК детей практически полностью повторяет по составу МК взрослых, а окончательно формируется к концу пубертатного периода [11]. Первоначальное становление и формирование неонатального микробиома является мультифакторным процессом и во многом зависит от способа родоразрешения, типа вскармливания ребенка, лекарственной терапии, условий окружающей среды [12]. МК детей, рожденных естественным путем, преимущественно представлена вагинальной флорой матери (*Prevotella*, *Sneathia* и *Lactobacillus*) [13]. Во время естественных родов факультативные анаэробы колонизируют кишечник младенца, создавая анаэробную среду в течение первых нескольких дней жизни для роста облигатных анаэробов (таких как *Bacteroides* и *Bifidobacterium*) [11, 14, 15]. У детей, рожденных путем кесарева сечения, МК характеризуется скудным видовым разнообразием, низким содержанием *Bifidobacterium* и *Bacteroides*, а также наличием бактерий, присутствующих на кожных покровах матери (*Staphylococcus*, *Acinetobacter*, *Corynebacterium* и *Propionibacterium*) [16]. У этих младенцев чаще

Таблица 1. Основные функции микробиоты кишечника [5]

Функция МК	Описание
1. Пищеварительная	<ul style="list-style-type: none"> <li>Гликолитические ферменты МК расщепляют углеводы пищевых волокон, в результате чего образуются КЦЖК, которые препятствуют размножению патогенных микроорганизмов, регулируют апоптоз и обладают антиканцерогенным эффектом, снижая пролиферацию клеток и повышая их дифференцировку</li> <li>Под действием конечных продуктов распада белков, образованных при бактериальном гидролизе протеолитической МК, активизируется кишечная перистальтика</li> </ul>
2. Защитная	<ul style="list-style-type: none"> <li>Формирование колонизационной резистентности по отношению к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам за счет образования бактериостатических низкомолекулярных метаболитов (КЦЖК, оксид азота, глутамат, гистамин, серотонин, мурамил дипептид и др.)</li> <li>Деградация бактериальных токсинов, продукция широкого спектра антимикробных веществ</li> <li>Блокада клеточных рецепторов — мест прикрепления патогенных микроорганизмов</li> <li>Конкуренция с условно-патогенными и патогенными микроорганизмами за питательные субстраты</li> </ul>
3. Метаболическая	<ul style="list-style-type: none"> <li>Синтез эссенциальных нутриентов: витаминов группы В, витамина К</li> <li>Синтез аминокислот: аргинина и глутамина</li> </ul>
4. Иммуномодулирующая	<ul style="list-style-type: none"> <li>Стимуляция созревания лимфоидного аппарата кишечника</li> <li>Активация синтеза секреторного иммуноглобулина А</li> <li>Стимуляция продукции цитокинов и интерферонов колоноцитами</li> </ul>

обнаруживаются различные условно-патогенные микробы (*Clostridioides*, *Enterococcus*, *Klebsiella*, *Streptococcus*, *Haemophilus* и *Veillonella*). Также замечено, что при родоразрешении путем кесарева сечения становление МК у детей происходит более длительно. Помимо способа родоразрешения, значимое влияние оказывает тип вскармливания. Грудное вскармливание служит важным фактором в становлении МК, поскольку грудное молоко является главным источником симбиотических бактерий и содержит вещества с антимикробным и пребиотическим потенциалом (бета-лактоза, лактоферрин, олигосахариды, секреторные иммуноглобулины А, лейкоциты, лизоцим и др.) [17]. Фукозилированные олигосахариды, присутствующие в грудном молоке, могут быть использованы *Bifidobacterium longum* и несколькими видами *Bacteroides*, позволяя им вытеснить другие бактерии, такие как *E. coli* и *Clostridium perfringens*. Микробиота голодных младенцев является незрелой, дисбиотической и содержит большее количество энтеропатогенов, таких как *Enterobacteriaceae* [1].

Значительное влияние на состав МК также оказывает географическое место проживания ребенка. В многоцентровом исследовании МК у грудных детей пяти европейских стран (Швеции, Шотландии, Германии, Италии и Испании) М. Fallani и соавт. изучали влияние места жительства. Так, у детей, проживающих на севере Европы, выявлено преобладание *Bifidobacteria*, *Clostridiaceae*, в то время как в южных регионах — *Bacteroides*, *Eubacteria* и *Lactobacillus* [18].

#### ДИАГНОСТИКА СОСТАВА КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ

Установлено, что подавляющее большинство клеток в составе МК не культивируется в известных микро-

биологических средах, в настоящее время МК изучают на метагеномном уровне, основанном на секвенировании не только последовательности гена 16S рибосомальной РНК (рРНК), но и всех генов и некодирующих участков (полное метагеномное секвенирование и шотган-метагеномика) [1, 19, 20].

#### 1. Культивирование микроорганизмов

Традиционные методы выделения и культивирования микроорганизмов путем выращивания на плотных и жидких питательных средах продолжают широко использоваться на практике, однако предоставляют возможность культивировать менее одной трети всей МК и получить данные о ее составе только ее конечной части ЖКТ — толстой кишки [20].

#### 2. Секвенирование гена 16S рРНК

Методы молекулярной биологии активно развивались в течение последних десятилетий [20]. В настоящее время в качестве золотого стандарта анализа состава МК используется секвенирование гена 16S рРНК, поскольку этот ген присутствует во всех бактериях [1]. Данный ген характеризуется наличием консервативных и вариабельных участков (доменов), обозначаемых как V1–V9 и различающихся по своей первичной структуре между видами бактерий. Подобная структура гена 16S рРНК сделала его удобной мишенью для исследований в области таксономии и эволюции бактерий [8, 14, 21].

Одно из последних достижений в области диагностики — использование филогенетического микрочипа (чип кишечного тракта человека (the Human Intestinal Tract Chip), HIT-Chip), созданного на основе гипервариабельной области из 1140 уникальных последовательностей рРНК, сгруппированных с использованием сходства

филотипа из набора более 16 000 последовательностей 16S рРНК МК человека, который позволяет определять видовой профиль населяющих микроорганизмов, последовательно сменяющих друг друга в процессе жизнедеятельности индивидуума [20].

### 3. Метагеномное секвенирование

В качестве альтернативы секвенированию 16S рРНК применяется секвенирование метагенома для достижения более точного, независимого от культур микроорганизмов состава бактериальных сообществ [20]. Использование молекулярно-генетических подходов дает точные результаты даже в тех случаях, когда возбудитель относится к группе некультивируемых микроорганизмов, а также присутствует в небольшом количестве [22]. Полное метагеномное секвенирование используется при сравнительных геномных исследованиях. Метод определения последовательностей ДНК, названный «шотган-метагеномика» («shotgun metagenomics»), или «метод «дробовика»», разработанный международным проектом «Геном Человека», дает возможность секвенировать весь выделенный из образца пул нуклеотидов, благодаря чему впервые выявлена полная нуклеотидная последовательность генома человека [20, 22]. Однако высокая стоимость и потребность в дополнительных вычислительных знаниях специалистов делают данные методы труднодоступными. В таблице 2 представлена краткая характеристика методов анализа состава МК [8, 14, 20–22].

### ИЗМЕНЕНИЯ ТИПОВОГО СОСТАВА МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 ТИПА

СД1 — иммуноопосредованное эндокринное заболевание с бессимптомным продромальным периодом, характеризующееся абсолютной недостаточностью инсулина в результате разрушения Т-лимфоцитами большей части  $\beta$ -клеток поджелудочной железы (ПЖ) у генетически детерминированных людей [20, 23].

Заболеваемость СД1 значительно увеличилась в большинстве промышленно развитых стран после Второй мировой войны [19, 23]. Например, в Финляндии в 1950-х годах на 100 000 человек ежедневно диагностировались 12 новых случаев СД1 у детей в возрасте до 15 лет, а в 2006 г. этот показатель достиг 65 заболевших на 100 000 человек в день, что свидетельствует об увеличении частоты развития СД1 более чем в 5 раз за 55 лет [19, 23]. Промышленные и экономические достижения в послевоенные годы (улучшение гигиенических условий, диетические изменения и чрезмерное использование антибиотиков), несомненно, имеют решающее значение для иммунного развития [1, 24].

Такой стремительный рост заболеваемости не может быть обусловлен только генетическими факторами, так как для изменения генома требуются сотни лет, соответственно, изменения в образе жизнедеятельности человека должны быть основными причинами увеличения заболеваемости СД1 [23].

Появление специфических панкреатических аутоантител (АТ) в сыворотке крови предшествует манифестации СД1, к ним относятся АТ к глутаматдекарбоксилазе (GAD), тирозинфосфатазе (IA-2), инсулину (IAA), транспортеру цинка 8 (ZnT8 Ab) и островковым клеткам (ICA) [24]. Аутоиммунный процесс, ведущий к развитию СД1, чаще всего инициируется в течение первых лет жизни ребенка, когда МК претерпевает критические этапы динамического развития [23]. В исследовании DIABIMMUNE выявлены различия в составе МК младенцев, у которых впоследствии развился СД1 [25]. Наблюдение за изменениями, предшествующими началу развития заболевания, предполагает, что измененный состав МК играет важную роль в патогенезе и прогрессировании заболевания.

Дисбиоз состава МК представляет собой различные нарушения в микробной экосистеме различных отделов кишечника: избыточный рост одних микроорганизмов и гибель других. Как уже говорилось ранее, Firmicutes и Bacteroidetes составляют более 90% всех

Таблица 2. Характеристика методов анализа состава микробиоты кишечника

Метод анализа состава МК	Преимущества	Недостатки
1. Культивирование микроорганизмов	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Возможность диагностировать основные микроорганизмы</li> <li>• Широкое распространение и доступность метода</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Возможность культивирования менее одной трети МК</li> <li>• Длительное время ожидания результатов исследования (около 10 сут)</li> </ul>
2. Секвенирование гена 16S рРНК	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Доступность и точность метода</li> <li>• Возможность распознавания профиля последовательно сменяющих друг друга в процессе жизнедеятельности человека видов</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ограничение в таксономической идентификации бактериального агента лишь до рода, а иногда только до семейства или порядка</li> </ul>
3. Метагеномное секвенирование	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Возможность получения новых сведений о составе МК и ее метаболической активности без необходимости выделять и культивировать бактерии</li> <li>• Высокая чувствительность и специфичность</li> <li>• Идентификация труднокультивируемых или некультивируемых микроорганизмов</li> <li>• Идентификация микроорганизмов, присутствующих в небольшом количестве</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Высокая стоимость</li> <li>• Потребность в высококлассных специалистах</li> </ul>

представителей МК человека [26]. В результате анализа многочисленных научных публикаций и исследований на предмет дисбиоза МК при СД1 выявлено, что самым распространенным отличием состава МК у пациентов с СД1 является снижение уровней Firmicutes с одновременным повышением Bacteroidetes. Бактерии Firmicutes ответственны за синтез бутирата, защитные и иммуномодулирующие функции которого были раскрыты в предыдущих разделах [20, 21]. По аналогии со снижением количества Firmicutes выявляется снижение Bifidobacterium, выполняющих схожие с Firmicutes функции: продукция одной из важнейших КЦЖК (бутират), которая участвует в поддержании целостности защитного барьера слизистой оболочки кишечника и оказывает широкий спектр эпигенетических эффектов, влияющих на развитие и функционирование иммунной системы [21, 23, 27]. Также обращает внимание снижение количества лактат-продуцирующих бактерий, обладающих выраженной антагонистической активностью в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов.

### ИММУНОПАТОГЕНЕЗ РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА ПРИ ДИСБИОЗЕ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА

Бесспорно, развитие СД1 — мультифакторный процесс: возникновение данного заболевания происходит при генетической предрасположенности и патологическом дисбалансе состава микроорганизмов различных локусов кишечника человека (рис. 1) [21].

Созревание кишечного микробиома тесно связано с развитием иммунной системы. Первые предположения о том, что МК может играть важную роль в развитии иммуноопосредованных заболеваний, таких как СД1, были представлены еще в 1970–1980-х гг. [19]. Точный иммунопатогенез развития СД1 при дисбиозе состава МК в настоящее время неизвестен. Однако есть данные о развитии аномального иммунного ответа на условно-патогенные и/или патогенные микроорганизмы, что может являться триггером развития СД1 при наличии генетических полиморфизмов (наличие *HLA-DR3/DR4* генов) [19, 24].

При дисбиозе МК происходит созревание аутореактивных лимфоцитов, способных взаимодействовать с аутологичными антигенами организма человека. Аутоиммунная агрессия против  $\beta$ -клеток поджелудочной железы в итоге приводит к повреждению  $\beta$ -клеток, а при гибели более 80% клеток — развитию СД1. Схематично иммунопатогенез развития СД1 представлен на рисунке 2 [5, 19, 24].

### КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ЛЕЧАЩЕГО ВРАЧА

Выяснение общих звеньев этиопатогенеза СД1 позволяет существенно продвинуться в вопросах профилактики возникновения данного заболевания.

МК является не просто ассоциацией микроорганизмов, это многокомпонентная динамичная система с внутренней структурой, активно взаимодействующая с организмом человека. Патогенез возникновения СД1 прямо или косвенно связан с нарушением ферментативного и биохимического равновесия жизнедеятельности нормальной МК и его влиянием на организм индивидуума [20, 22].

В некоторых странах кожа младенцев, рожденных путем кесарева сечения, обрабатывается вагинальной жидкостью матери с целью получения микробиома, сопоставимого по составу с микробиомом детей, рожденных естественным образом, — это метод вагинального посева [21].

При дефиците витамина А в рационе детей увеличивается соотношение Firmicutes/Bacteroidetes (изменение состава МК, обнаруживаемое у многих пациентов с СД1), снижается количество бутират-продуцирующих бактерий, что ведет к дисбиозу МК, нарушению ферментации полисахаридов и продукции КЦЖК, это влияет на развитие патологического иммунного ответа и может способствовать возникновению СД1. В работе, проводимой на поросятах, выявлено, что добавление цинка в рацион питания животных увеличивало бактериальное разнообразие и способствовало стабилизации МК [20].

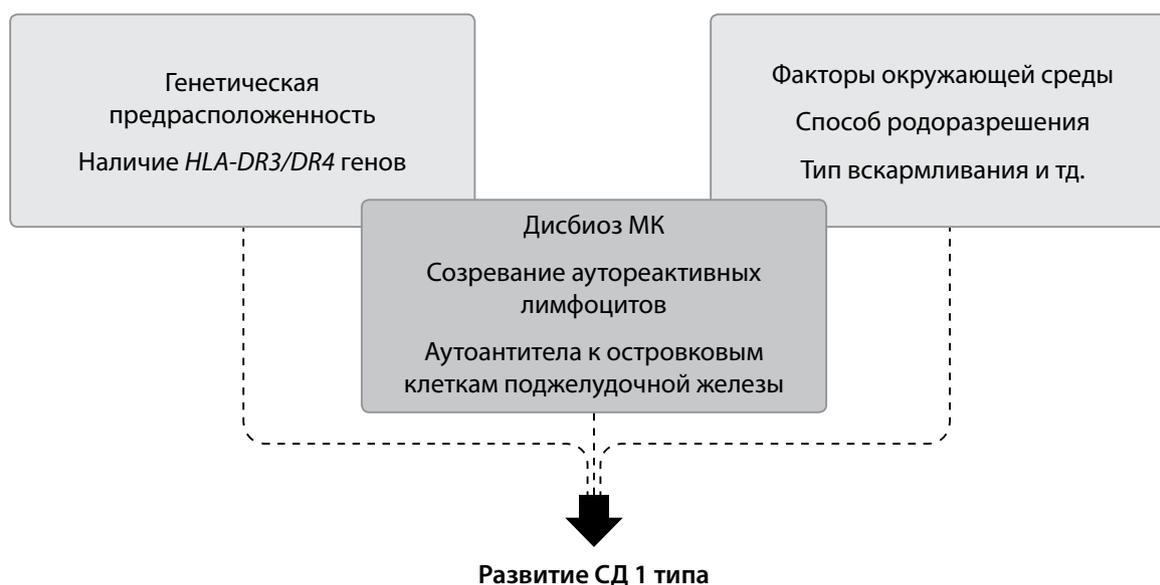


Рисунок 1. Факторы, влияющие на развитие сахарного диабета 1 типа.

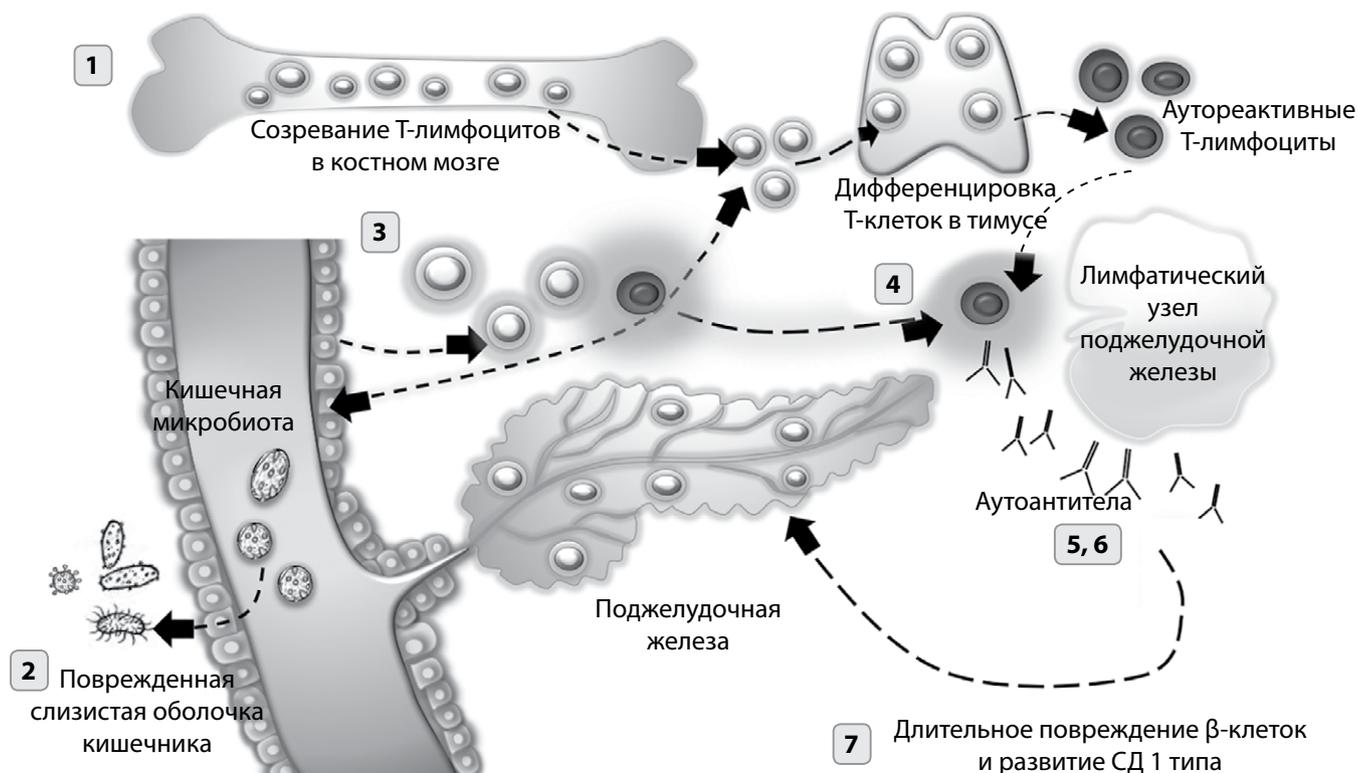


Рисунок 2. Иммунопатогенез развития сахарного диабета 1 типа [4, 18, 23].

1. Гемопоэтические стволовые клетки (предшественники Т-лимфоцитов) из костного мозга мигрируют в тимус, где происходит дифференцировка Т-клеток, генетически детерминированных к взаимодействию с определенным антигеном, с последующим поступлением зрелых Т-лимфоцитов в кровь [5].
2. При снижении микробного разнообразия нарушается целостность кишечного барьера, повышается проницаемость слизистой оболочки, что может вызвать сбой иммунологической толерантности перекрестно реагирующими микробными антигенами [24, 32].
3. Реализация иммуномодулирующего эффекта МК обусловлена влиянием на дифференцировку Т-клеток в пейеровых бляшках. При аномальном иммунном ответе на комменсальные или патогенные микроорганизмы аутореактивные Т-лимфоциты, активированные перекрестно реагирующими антигенами микроорганизмов, способны распознавать и реагировать с аутоэпитопами собственных клеток организма индивидуума [5, 19, 24, 32].
4. Наивные аутоантиген-специфические Т-лимфоциты (Т-клетки, которые еще не встречались с антигеном) в лимфатических узлах поджелудочной железы распознают фрагменты островковых молекул из поврежденных  $\beta$ -клеток (например, при инфекционном воспалении, вызванном вирусами и бактериями). Т-клетки памяти помогают В-клеткам, специфичным для аутоантигенов, дифференцироваться в плазматические клетки, которые продуцируют аутоантитела к островковым клеткам поджелудочной железы [5, 19, 24].
- 5, 6. Образование тканевых антигенов и поверхностная экспрессия молекул HLA класса I на поврежденных  $\beta$ -клетках, представляющих аутоантигены CD8<sup>+</sup> цитотоксическим Т-клеткам [5, 19, 24].
7. Длительное повреждение  $\beta$ -клеток поджелудочной железы аутоантителами приводит к потере значительной части функционирующих  $\beta$ -клеток, в связи с чем развивается СД 1 типа [5, 19, 24].

В повседневной практике врач сталкивается с необходимостью выбора эффективных и безопасных средств коррекции дисбиоза МК. Детям из группы риска развития СД1 (наличие нескольких АТ по данным лабораторных исследований) в качестве профилактической меры необходимо составление персонализированного рациона питания, сбалансированного по содержанию пищевых компонентов, микронутриентов и макронутриентов для полноценного развития МК ребенка [24]. Дополнительные препараты для коррекции существующих нарушений МК включают пребиотики, пробиотики, синбиотики и метабиотики [1]. Также активно изучается возможность проведения трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ) здоровых доноров.

Пребиотики — элементы немикробного состава, ферментирующиеся МК толстого кишечника человека и стимулирующие ее рост и жизнедеятельность [1, 28]. Представителями этой группы являются полисахариды натурального происхождения [29].

Пробиотики — это живые микроорганизмы, оказывающие влияние на оптимизацию МК [29]. Одним из наиболее

ожидаемых результатов пробиотической терапии, наряду с подавлением активности факультативной микробиоты, является нормализация метаболической активности МК [1]. Наиболее перспективными в данном отношении являются пробиотики, содержащие различные штаммы *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*. Недавнее исследование показало, что ежедневное потребление *Lactobacillus reuteri* в качестве пробиотического препарата увеличивало секрецию инсулина и инкретина у пациентов с СД [20].

Синбиотики — комбинация пробиотиков и пребиотиков, оказывающая взаимоусиливающее воздействие на обмен веществ в организме человека [1].

Метабиотики являются структурными компонентами пробиотических микроорганизмов и/или их метаболитов, сигнальных молекул с определенной химической структурой; применение метабиотиков позволяет создать управляемый микробиоценоз кишечника, поскольку метаболические, сигнальные, транспортные и другие функции представителей индигенной микробиоты имеют большее значение, чем количественное содержание в биотопе микроорганизмов тех или иных видов [29].

ТФМ — введение фекальной суспензии здорового донора в ЖКТ реципиента с целью восстановления стабильности и разнообразия состава МК у пациентов с заболеваниями, связанными с дисбиозом МК [1, 30]. На сегодняшний день основными возможными терапевтическими направлениями ТФМ являются лечение хронических воспалительных заболеваний ЖКТ (наиболее широко применяется для лечения рецидивирующего псевдомембранозного колита, вызванного *Clostridium difficile*), а также ожирения [31]. В 2018 г. в Китае описан первый случай ТФМ женщине с СД 2 типа (СД2) и диабетической полинейропатией с болевым синдромом и отсутствием положительного ответа на фоне доступных лекарственных средств. После проведенной ТФМ выявлено уменьшение выраженности симптомов (значительное уменьшение болевого синдрома), а также улучшение гликемического контроля с редукцией дозы гипогликемических препаратов. За 2 года последующего наблюдения после проведенной ТФМ пациентка больше не принимала обезболивающих лекарственных средств [30]. Полученные результаты показывают возможность ТФМ в улучшении качества жизни пациентов с СД, в связи с чем ученые продолжают исследования в направлении коррекции дисбиоза МК.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Безусловно, расшифровка метагенома человека входит в число фундаментальных открытий современной

медицины. Перспективой ближайшего будущего является накопление достаточного количества достоверных данных, устанавливающих роль и причинно-следственные связи между дисбиозом МК и развитием различных иммуноопосредованных заболеваний, в том числе СД1. Важной задачей является использование полученных знаний в клинической практике. Изменения нормальной МК могут быть предикторами различных патологических состояний, поэтому выявление диагностических маркеров позволит разработать практические меры диагностики, профилактики и лечения широкого спектра заболеваний.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Поисково-аналитическая работа по подготовке рукописи проведена при финансовой поддержке гранта российского научного фонда (проект №17-75-30035).

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

**Участие авторов.** Колпакова Е.А., Дзагахова А.В. — концепция и дизайн работы, сбор и анализ материала, написание текста рукописи; Ибрагимова Л.И. — концепция и дизайн работы, анализ материала, редактирование текста рукописи; Егшатын Л.В. — концепция и дизайн работы, анализ материала, редактирование текста рукописи; Покровская Е.В. — редактирование текста рукописи; Деревянко О.С. — редактирование текста рукописи; Никонова Т.В. — концепция и дизайн работы, редактирование текста рукописи.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Микробиота / Под ред. Е.Л. Никоновой, Е.Н. Поповой. — М.: Медиа Сфера; 2019. [*Mikrobiota*. Ed. by Nikonov EL, Popova EN. Moscow: Media Sfera; 2019. (In Russ.)].
2. Афинеевская А.О., Мальков О.А., Говорухина А.А. Роль кишечной микробиоты в патогенезе атеросклероза и перспективные меры профилактики (обзор) // *Журнал медико-биологических исследований*. — 2020. — Т. 8. — №2. — С. 184-193. [Афинеевская А.О., Мальков О.А., Говорухина А.А. The Role of Intestinal Microbiota in the Pathogenesis of Atherosclerosis and Promising Preventive Measures (Review). *J Med Biol Res*. 2020;8(2):184-193. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.37482/2542-1298-Z009>
3. Дзгоева Ф.Х., Егшатын Л.В. Кишечная микробиота и сахарный диабет типа 2 // *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. — 2018. — Т. 3. — №24. — С. 55-63. [Dzgoeva FKh, Egshatyan LV. Intestinal microbiota and type 2 diabetes mellitus. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2018;7(3):55-63. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.24411/2304-9529-2018-13005>
4. Каштанова Д.А., Егшатын Л.В., Ткачева О.Н. Участие микробиоты кишечника человека в процессах хронического системного воспаления // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2015. — Т. 17. — №4. — С. 310-317. [Kashtanova DA, Egshatyan LV, Tkachyova ON. The Involvement of Human Gut Microbiota in Chronic Systemic Inflammation. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2015;17(4):310-317. (In Russ.)].
5. Булатова Е.М., Богданова Н.М., Лобанова Е.А., Габрусская Т.В. Кишечная микробиота: современные представления // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2009. — Т. 87. — №3. — С. 104-109. [Bulatova EM, Bogdanova NM, Lobanova EA, Gabrusskaya TV. Kishchnaya mikrobiota: sovremennye predstavleniya. *Pediatrics. Zhurnal im. GN Speranskogo*. 2009;87(3):104-109. (In Russ.)].
6. Moles L, Gómez M, Heilig H, et al. Bacterial Diversity in Meconium of Preterm Neonates and Evolution of Their Fecal Microbiota during the First Month of Life. *Sanz Y, ed. PLoS One*. 2013;8(6):e66986. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066986>
7. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012;486(7402):222-227. doi: <https://doi.org/10.1038/nature11053>
8. Егшатын Л.В., Ткачева О.Н., Кафарская Л.И., и др. Изменения кишечной микрофлоры, ассоциированные с возрастом и образом жизни // *Ожирение и метаболизм*. — 2015. — Т. 12. — №2. — С. 3-9. [Egshatyan LV, Tkacheva ON, Kafarskaya LI, et al. The changes of gut microbiota associated with age and lifestyle. *Obe Metab*. 2015;12(2):3-9. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet201523-9>
9. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, et al. The Human Microbiome Project. *Nature*. 2007;449(7164):804-810. doi: <https://doi.org/10.1038/nature06244>
10. Ardisson AN, de la Cruz DM, Davis-Richardson AG, et al. Meconium Microbiome Analysis Identifies Bacteria Correlated with Premature Birth. *PLoS One*. 2014;9(3):e90784. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090784>
11. O'Toole PW, Claesson MJ. Gut microbiota: Changes throughout the lifespan from infancy to elderly. *Int Dairy J*. 2010;20(4):281-291. doi: <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2009.11.010>
12. Hesla HM, Stenius F, Jäderlund L, et al. Impact of lifestyle on the gut microbiota of healthy infants and their mothers — the ALADDIN birth cohort. *FEMS Microbiol Ecol*. 2014;90(3):791-801. doi: <https://doi.org/10.1111/1574-6941.12434>
13. Куликов А.В., Шифман Е.М., Беломестнов С.Р., Левит А.Л. Неотложная помощь при преэклампсии и ее осложнениях. Эклампсия, HELLP-синдром. Клинические рекомендации // *Анестезиология и реаниматология*. — 2013. — №5. [Kulikov AV, Shifman EM, Belomestnov SR, Levit AL. Neotlozhnaya pomoshch' pri preeklampsii i ee oslozheniyakh. Eklampsiya, HELLP-sindrom. Klinicheskie rekomendatsii. *Anestezologiya i reanimatologiya*. 2013;5 (In Russ.)].
14. Никонов Е.Л., Гуревич К.Г. *Микробиота различных локусов организма*. — М.: Российская академия наук; 2017. [Nikonov EL, Gurevich KG. *Mikrobiota razlichnykh lokusov organizma*. Moscow: Rossiiskaya akademiya nauk. 2017. (In Russ.)].

15. Gülden E, Wong FS, Wen L. The gut microbiota and Type 1 Diabetes. *Clin Immunol.* 2015;159(2):143-153. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2015.05.013>
16. Mueller NT, Bakacs E, Combellick J, et al. The infant microbiome development: mom matters. *Trends Mol Med.* 2015;21(2):109-117. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.12.002>
17. Garrido D, Ruiz-Moyano S, Mills DA. Release and utilization of N-acetyl-d-glucosamine from human milk oligosaccharides by *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis*. *Anaerobe.* 2012;18(4):430-435. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2012.04.012>
18. Fallani M, Young D, Scott J, et al. Intestinal Microbiota of 6-week-old Infants Across Europe: Geographic Influence Beyond Delivery Mode, Breast-feeding, and Antibiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;51(1):77-84. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181d1b11e>
19. Siljander H, Honkanen J, Knip M. Microbiome and type 1 diabetes. *EBioMedicine.* 2019;46:512-521. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.06.031>
20. Han H, Li Y, Fang J, et al. Gut Microbiota and Type 1 Diabetes. *Int J Mol Sci.* 2018;19(4):995. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms19040995>
21. Durazzo M, Ferro A, Gruden G. Gastrointestinal Microbiota and Type 1 Diabetes Mellitus: The State of Art. *J Clin Med.* 2019;8(11):1843. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm8111843>
22. Алексеева А.Е., Бруснигина Н.Ф. Возможности и перспективы применения методов массового параллельного секвенирования в диагностике и эпидемиологическом надзоре за инфекционными заболеваниями // *Журнал МедиАль.* — 2014. — Т. 2. — №12. — С. 6-28. [Alekseeva AE, Brusnigina NF. Possibility and perspectives of massive parallel sequencing methods application in the diagnostics and epidemiological surveillance of infection diseases. *Zhurnal MediAl'*. 2014;2(12):6-28. (In Russ.).]
23. Knip M, Siljander H. The role of the intestinal microbiota in type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(3):154-167. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.218>
24. Ilonen J, Lempainen J, Veijola R. The heterogeneous pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(11):635-650. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0254-y>
25. Costa FRC, França MCS, de Oliveira GG, et al. Gut microbiota translocation to the pancreatic lymph nodes triggers NOD2 activation and contributes to T1D onset. *J Exp Med.* 2016. doi: <https://doi.org/10.1084/jem.20150744>
26. Macfarlane S, Macfarlane GT. Regulation of short-chain fatty acid production. *Proc Nutr Soc.* 2003;62(1):67-72. doi: <https://doi.org/10.1079/PNS2002207>
27. Paparo L, di Costanzo M, di Scala C, et al. The Influence of Early Life Nutrition on Epigenetic Regulatory Mechanisms of the Immune System. *Nutrients.* 2014;6(11):4706-4719. doi: <https://doi.org/10.3390/nu6114706>
28. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary Modulation of the Human Colonic Microbiota: Introducing the Concept of Prebiotics. *J Nutr.* 1995;125(6):1401-1412. doi: <https://doi.org/10.1093/jn/125.6.1401>
29. Ардатская М.Д., Столярова Л.Г., Архипова Е.В., Филимонова О.Ю. Метабиотики как естественное развитие пробиотической концепции // *Трудный пациент.* — 2017. — Т. 15. — № 6-7. [Ardatskaya MD, Stolyarova LG, Arkhipova EV, Filimonova OYu. Metabiotics as a natural development of a probiotic concept. *Trudnyi patsient.* 2017;15(6-7). (In Russ.).]
30. Cai T, Ye X, Yong H, et al. Fecal microbiota transplantation relieve painful diabetic neuropathy. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(50):e13543. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013543>
31. Lübbert C, Salzberger B, Mössner J. Fäkaler Mikrobiomtransfer. *Internist (Berl).* 2017;58(5):456-468. doi: <https://doi.org/10.1007/s00108-017-0203-6>
32. *Клиническая патофизиология* / Под ред. Черешнева В.А., Литвицкого П.Ф., Цыгана В.Н. — М.: Литрес; 2018. [Klinicheskaya patofiziologiya. Ed. by Chereshev VA, Litvitsky PF, Tsygan VN. Moscow: Litres; 2018. (In Russ.).]

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

**\*Ибрагимова Людмила Ибрагимовна**, к.м.н. [Liudmila I. Ibragimova, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11, Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3535-520X>; eLibrary SPIN: 5013-8222; e-mail: [ibragimovaludmila@gmail.com](mailto:ibragimovaludmila@gmail.com)

**Колпакова Евгения Александровна**, аспирант [Evgenia A. Kolpakova, MD, PhD student];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2283-8958>; eLibrary SPIN: 5040-8628; e-mail: [colpakova.ev@mail.ru](mailto:colpakova.ev@mail.ru)

**Дзагахова Агунда Владимировна**, ординатор [Agunda V. Dzagakhova, clinical resident];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4699-5536>; e-mail: [ag.dzagakhova@yandex.ru](mailto:ag.dzagakhova@yandex.ru)

**Егшатын Лилит Ваниковна**, к.м.н. [Lilit V. Egshatyan, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8817-1901>;

eLibrary SPIN: 4552-5340; e-mail: [lilit.egshatyan@yandex.ru](mailto:lilit.egshatyan@yandex.ru)

**Покровская Елена Владиславовна**, н.с. [Elena V. Pokrovskaya]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5268-430X>;

eLibrary SPIN: 8769-5010; e-mail: [pokrovskaya.93@mail.ru](mailto:pokrovskaya.93@mail.ru)

**Деревянко Ольга Сергеевна**, к.м.н. [Olga S. Derevyanko, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3222-6990>;

eLibrary SPIN: 9977-7856; e-mail: [olgader14@mail.ru](mailto:olgader14@mail.ru)

**Никонова Татьяна Васильевна**, д.м.н. [Tatiana V. Nikonova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5656-2596>;

eLibrary SPIN: 8863-0201; e-mail: [tatiana\\_nikonova@mail.ru](mailto:tatiana_nikonova@mail.ru)

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Ибрагимова Л.И., Колпакова Е.А., Дзагахова А.В., Егшатын Л.В., Покровская Е.В., Никонова Т.В. Роль микробиоты кишечника в развитии сахарного диабета 1 типа // *Сахарный диабет.* — 2021. — Т. 24. — №1. — С. 62-69. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10326>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Ibragimova LI, Kolpakova EA, Dzagakhova AV, Egshatyan LV, Pokrovskaya EV, Nikonova TV. The role of the gut microbiota in the development of type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus.* 2020;24(1):62-69. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10326>

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ МЕДЛЕННО РАЗВИВАЮЩЕГОСЯ ИММУНООПОСРЕДОВАННОГО ДИАБЕТА У 14-ЛЕТНЕГО ПАЦИЕНТА



© М.Р. Рагимов\*, Д.Д. Омельчук, Л.И. Ибрагимова, О.С. Деревянко, Т.В. Никонова

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

Медленно развивающийся иммуноопосредованный диабет, ранее часто называемый латентным аутоиммунным диабетом у взрослых, характеризуется наличием аутоантител (АТ) к глутаматдекарбоксилазе (GADA), возрастом пациента в дебюте старше 35 лет и отсутствием необходимости в инсулинотерапии в течение от 6–12 мес до 6 лет с момента постановки диагноза, по классификации ВОЗ 2019 г. относится к гибридным формам сахарного диабета (СД). В данной статье мы представляем клинический случай медленно развивающегося иммуноопосредованного диабета у 14-летнего мальчика, переведенного с монотерапии метформинотерапии и диеты с ограничением легкоусвояемых углеводов на интенсифицированную инсулинотерапию лишь спустя 4 года после дебюта СД с поддержанием уровня гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) менее 6,5% на всем протяжении заболевания. В результате обследования у пациента были выявлены гомозиготный генотип, высоко предрасполагающий к развитию СД 1 типа (СД1), а также повышенные уровни АТ к GADA и тирозинфосфатазе (IA-2A). Первоначально сохранный уровень базального С-пептида и клиническое течение заболевания у данного пациента не позволяют отнести этот случай к классическому варианту течения СД1.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** медленно развивающийся иммуноопосредованный диабет молодых; латентный аутоиммунный диабет у взрослых, антитела к глутаматдекарбоксилазе, остаточная секреция инсулина

### SLOWLY EVOLVING, IMMUNE-MEDIATED DIABETES IN 14-YEAR-OLD PATIENT: A CASE REPORT

© Magomedkerim R. Ragimov\*, Daniil D. Omelchuk, Liudmila I. Ibragimova, Olga S. Derevyanko, Tatiana V. Nikonova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Slowly developing immune-mediated diabetes, often called latent autoimmune diabetes in adults, is characterized by the presence of autoantibodies (ATs) to glutamic acid decarboxylase (GADA), the patient's age at the onset over 35 years, and the absence of the need for insulin therapy for 6-12 months to 6 years from the moment of diagnosis, according to the WHO classification of 2019, refers to hybrid forms of diabetes mellitus (DM). In this article, we present a case history of slowly developing immune-mediated diabetes in a 14-year-old boy who was transferred from metformin monotherapy and a diet with restriction of digestible carbohydrates to the intensified insulin therapy only 4 years after the onset of diabetes mellitus with a glycosylated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) level of less than 6.5% throughout the disease. As a result of the studies, the patient was found to have a homozygous genotype highly predisposing to the development of Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM), as well as increased levels of ATs to GADA and tyrosine phosphatase (IA-2A). The initially preserved level of basal C-peptide and the clinical course of the disease in this patient do not allow us to classify this case as a classic variant of the course of Type 1 Diabetes Mellitus.

**KEYWORDS:** slowly evolving, immune-mediated diabetes; long-standing autoimmunity; residual insulin secretion

Различия между сахарным диабетом 1 и 2 типа (СД1 и СД2) исторически базируются на фенотипе пациента, возрасте дебюта заболевания, скорости снижения β-клеточной функции, выраженности инсулинорезистентности и наличии аутоантител (АТ). При этом ни одна из представленных характеристик не является абсолютной. С распространением ожирения фенотипы пациентов все менее различны. Увеличивается число случаев СД2 в молодом возрасте, растет частота диагностики неаутоиммунных форм СД. При этом диагностика типа СД является основополагающей для определения тактики лечения. В данной статье мы представляем клинический случай латентного аутоиммунного диабета, развившегося у 14-летнего мальчика, переведенного с монотерапии метформинотерапии и диеты с ограничением легкоусвояемых углеводов на интенсифицированную инсулинотерапию лишь спустя 4 года после дебюта СД с поддержанием уровня гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) менее 6,5% на всем протяжении

заболевания. В результате исследований были выявлены гомозиготный генотип *DRB1\*04-DQA1\*0301-DQB1\*0302, DRB1\*04-DQA1\*0301-DQB1\*0302*, высоко предрасполагающий к развитию СД1, а также повышенные уровни АТ к глутаматдекарбоксилазе (GADA) и тирозинфосфатазе (IA-2A), однако первоначально сохранный уровень С-пептида натощак и клиническое течение заболевания у данного пациента не соответствуют классическому при СД1, что позволяет расценивать данный случай как медленно развивающийся иммуноопосредованный диабет (по классификации диабета ВОЗ 2019 [1]) или латентный аутоиммунный диабет молодых (LADY).

#### ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

2014–2015 гг.

В сентябре 2014 г. 14-летний пациент европеоидной расы с жалобами на жажду и полиурию обратился



в поликлинику по месту жительства. Исследование мочи и крови показало умеренную кетонурию и гипергликемию натощак (15,9 ммоль/л), в связи с чем больной был госпитализирован в эндокринологическое отделение в состоянии компенсированного кетоацидоза. На момент госпитализации масса тела пациента составляла 90 кг, ИМТ — 29,01 кг/м<sup>2</sup>. В результате обследования пациента удалось установить отрицательные результаты анализов на АТ к IA-2 и GAD, антитела к инсулину (IAA) в рамках референсных значений и HbA<sub>1c</sub> — 9,7% (табл. 1). Исследование уровня С-пептида не проводилось. В связи с избыточной массой тела, данными результатов лабораторных исследований, а также отсутствием СД у родителей и сибсов был установлен диагноз СД2. В качестве сахароснижающей терапии был назначен метформин по 1000 мг 2 раза в сутки, на этом фоне отмечалась нормогликемия (4,4–5,4 ммоль/л). Через месяц после начала пероральной терапии была отменена пациентом, в дальнейшем на фоне гипокалорийного питания за 6 мес было достигнуто снижение веса до 60 кг (ИМТ — 17,7 кг/м<sup>2</sup>) с поддержанием нормогликемии (3,9–5,6 ммоль/л).

#### 2016–2018 гг.

В 2016 г. в ходе обследования было выявлено повышение уровня АТ к GAD (45,32 ЕД/мл), IA-2 (337,73 ЕД/мл) и к цитоплазматическим структурам β-клеток (ICA) — 1:8, при этом показатели глюкозы крови

натощак и в течение суток оставались в рамках нормогликемии (4,1–5,9 ммоль/л), а уровень С-пептида натощак составлял 1,18 нг/мл. Далее, в ходе регулярных измерений, уровень HbA<sub>1c</sub> до января 2018 г. не превышал 5,8% с сохранением нормогликемии (3,9–5,7 ммоль/л).

#### 2018 г.

В январе 2018 г. на фоне острой метаболической декомпенсации (уровень глюкозы крови — 31,2 ммоль/л, кетонурия) и уровня С-пептида — 0,88 нг/мл, АТ к транспортеру цинка 8 (ZnT8A) — 86,4 Ед/мл, IA-2 — 265,7 Ед/мл, GAD — 0,9 Ед/мл установлен диагноз СД1, инициирована инсулиноterapia препаратами деглудек и глулизин. Суточная доза инсулина составляла 22–28 ЕД. Было проведено генетическое обследование, в результате которого у пациента выявлен гомозиготный генотип *DRB1\*04-DQA1\*0301-DQB1\*0302, DRB1\*04-DQA1\*0301-DQB1\*0302*, высоко предрасполагающий к развитию СД1. В результате подбора адекватной дозы инсулина пролонгированного действия, расчета индивидуальных углеводных коэффициентов и фактора чувствительности к инсулину состояние пациента было компенсировано. В дальнейшем проводилось непрерывное мониторирование глюкозы с помощью устройства Dexcom G6, 3–4 раза в сутки осуществлялись измерения глюкометром Accu Chek Performa Nano, уровень HbA<sub>1c</sub> в сентябре 2018 г. — 5,4%.

Таблица 1. Медицинские данные по пациенту в период с 2014 по 2020 гг.

Годы	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,1	21,6	19,5		19,8	25,6	23,9
HbA <sub>1c</sub> , %	9,7	4,4	5,7	5,8	5,4	6,3	6,0
Лечение	Метформин	Диета	Диета	Диета	Инсулиноterapia	Инсулиноterapia	Инсулиноterapia
С-пептид натощак, нг/мл	-	-	1,18	-	0,88	0,78	0,15
IAA, ЕД/мл	2,8	-	-	-	-	-	-
ZnT8A, ЕД/мл	-	-	-	-	86,4	44,5	-
IA-2A, ЕД/мл	-	-	337,7	-	265,7	273,0	-
GADA, ЕД/мл	0	-	45,3	-	16,2	12,8	-
ICA, ЕД/мл	-	-	-	-	0,5	0,8	-
рСКФ по EPI, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	-	-	-	-	133	131	123
Размеры ПЖ, мм	-	-	-	-	14–11–15	28–20–20	-
Объем ПЖ, см <sup>3</sup>	-	-	-	-	42,9	48,1	-
Амилаза ПЖ, ЕД/л	-	-	224,2	-	26,9	-	-
Холестерин общий, ммоль/л	-	-	-	-	5,8	6,9	-
ЛПНП, ммоль/л	-	-	-	-	3,5	3,8	-
ЛПВП, ммоль/л	-	-	-	-	1,9	2,0	-
Триглицериды, ммоль/л	-	-	-	-	0,8	0,9	-
25 (ОН) D, нг/мл	-	-	-	-	8,4	26,1	38,4

Примечания: GADA — АТ к глутаматдекарбоксилазе; IAA — АТ к инсулину; ZnT8A — АТ к транспортеру цинка 8; ICA — АТ к цитоплазматическим структурам β-клеток; IA-2A — АТ к тирозинфосфатазе; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; ИМТ — индекс массы тела; HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ПЖ — поджелудочная железа.

**2019 г.**

В октябре 2019 г. уровень  $HbA_{1c}$  составил 6,3%, С-пептида натощак — 0,78 нг/мл, АТ к ZnT8 — 44,5 Ед/мл, IA-2 — 273 Ед/мл, GAD — 12,8 Ед/мл. В период с августа по октябрь 2019 г. прибавка в весе составила 10 кг (ИМТ — 25,6 кг/м<sup>2</sup>). Суточная доза инсулина составляла 30–40 ЕД. По данным проведенного МРТ поджелудочной железы в апреле 2019 г. размеры органа составили: головка 28 мм, тело и хвост — по 20 мм, объем — 48,1 см<sup>3</sup>. В сравнении с представленными пациентом данными от 2018 г. отмечается увеличение ПЖ в объеме на 5,2 см<sup>3</sup>.

**2020 г.**

В настоящее время у пациента отмечается удовлетворительная компенсация углеводного обмена — уровень  $HbA_{1c}$  составляет 6,0%. Отмечается постепенное снижение эндогенной секреции инсулина, С-пептид — 0,15 нг/мл. Суточная доза инсулина — 32–38 ЕД. Отмечается постепенное снижение веса пациента, ИМТ — 23,9 кг/м<sup>2</sup>. Осложнений СД на момент публикации данной работы выявлено не было. В целом динамика течения СД у пациента в настоящее время положительная, прогноз благоприятный.

**ОБСУЖДЕНИЕ**

За последние 30 лет количество людей в мире с диагнозом СД увеличилось почти в 4 раза с распространенностью 8,3% среди людей 20–79 лет [2], что объясняет урон, наносимый диабетом не только здоровью населения, но и экономике стран в целом [3, 4]. В связи с этим в последние годы набирает популярность персонализированная медицина — подход, позволяющий не только улучшить качество жизни и прогноз больного, но и уменьшить стоимость его лечения [5, 6].

Различия в патофизиологии, генетической предрасположенности, течении и подходе к лечению различных фенотипов СД объясняют необходимость в пересмотре старых классификаций и создании новых, более соответствующих принципам персонализированного подхода к заболеванию [7].

В частности, классификация СД, принятая ВОЗ в 1999 г., относила латентный аутоиммунный диабет взрослых (Latent Autoimmune Diabetes in Adults, LADA) к подтипам СД1, руководствуясь тем, что в основе патогенеза этих заболеваний лежит аутоиммунная деструкция  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Однако и название «LADA», и его положение в классификации диабета подвергались критике [8]. Термин «латентный» не соответствует ни течению заболевания, ни особенностям его патофизиологии. Более того, вероятность отдаленных осложнений LADA не отличается от СД1 и СД2 [9, 10], а качество жизни оказалось хуже, а частота гипогликемий выше, чем при СД1 и СД2 [10]. В связи с этим в классификации ВОЗ от 2019 г. LADA был вынесен в новую категорию диабета — гибридные формы СД, а название было изменено на «медленно прогрессирующий иммуноопосредованный диабет» (slowly evolving immune-mediated diabetes).

Этиология и патогенез LADA совмещают черты диабета обоих типов и, в свою очередь, обладают рядом особенностей: аутоиммунное поражение  $\beta$ -клеток

поджелудочной железы является ведущим патогенетическим звеном LADA, но, в отличие от СД1, характеризуется более медленным снижением уровня С-пептида и, как правило, изолированным повышением титра антител к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (GADA) [11, 12]. В патогенезе LADA также имеет место и инсулинорезистентность, что придает значимости модифицируемым факторам риска в прогнозе заболевания [13]. Основным методом лечения LADA на данный момент является инсулинотерапия, однако сочетание аутоиммунного процесса и инсулинорезистентности делает возможным в будущем использование комбинаций инсулина и пероральных сахароснижающих препаратов [14]. Учитывая подобное сочетание особенностей диабета 1 и 2 типов, при постановке диагноза LADA руководствуются следующими критериями: наличие антител к GAD, возраст более 35 лет и отсутствие потребности в инсулине в течение 6–12 мес от момента выявления диабета. И в самом названии «латентный аутоиммунный диабет взрослых», и в критериях постановки диагноза делается акцент на возраст больного — более 35 лет, однако симптомы LADA отмечаются и у пациентов более молодого возраста: в частности, описаны случаи заболевания у детей 8–15 лет [15–18]. Аналогично LADA, данный тип сахарного диабета был назван «латентный аутоиммунный диабет молодых» (Latent Autoimmune Diabetes in the Young, LADY), что отражает типичный возраст дебюта заболевания и схожую с LADA клиническую картину [18, 19].

Таким образом, данный клинический случай показывает, что у некоторых пациентов процесс аутоиммунной деструкции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы протекает медленнее, продлевая отсутствие необходимости в введении эндогенного инсулина почти до 4 лет с момента постановки диагноза. Наличие инсулинорезистентности способствует более раннему проявлению дефекта секреции инсулина (в том числе аутоиммунного генеза) и клинически явной картины СД. Снижение массы тела и диета с ограничением легкоусвояемых углеводов на некоторое время улучшают чувствительность к инсулину и могут способствовать продлению периода инсулиннезависимости — клинической ремиссии СД. Как и в случае с LADA, латентный аутоиммунный диабет молодых является гибридной формой СД, что проявляется в сохраненных значениях С-пептида в дебюте заболевания с постепенным развитием потребности в инсулинотерапии и при этом наличии АТ к островковым компонентам поджелудочной железы.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Зачастую выбор неверной тактики лечения у больных СД обусловлен несовершенством дифференциальной диагностики. Установление верного диагноза происходит лишь спустя годы после дебюта заболевания. К счастью, подобные ошибки редко фатальны. Введение новых типов СД в международные классификации и создание соответствующих клинических рекомендаций, основанных на методах персонализированной медицины, позволят улучшить качество жизни больных, снизить риски острых и отдаленных осложнений, а также уменьшить экономические потери.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Исследование выполнено на средства гранта Российского научного фонда № 17-75-30035 «Аутоиммунные эндокринопатии с полиорганными поражениями: геномные, постгеномные и метаболонные маркеры. Генетическое прогнозирование рисков, мониторинг, ранние предикторы, персонализированная коррекция и реабилитация».

**Согласие пациента.** От пациента получено добровольное инфор-

мированное согласие на публикацию персональной медицинской информации.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

**Участие авторов.** Рагимов М.Р., Омельчук Д.Д., Ибрагимова Л.И., Деревянко О.С. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста; Никонова Т.В. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Apps.who.int. [Internet]. [Published 2020. Accessed May 2, 2020.] Available from: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204871/9789241565257\\_eng.pdf?Sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204871/9789241565257_eng.pdf?Sequence=1).
2. 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;157:107843. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
3. Yang W, Dall TM, Beronja K, et al. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2017. *Diabetes Care.* 2018;41(5):917-928. doi: <https://doi.org/10.2337/dci18-0007>
4. Arredondo A. Universal coverage and economic burden from epidemiological changes of diabetes in Latin America. *J Glob Health.* 2016;6(2). doi: <https://doi.org/10.7189/jogh.06.020309>
5. Kleinberger JW, Pollin TI. Personalized medicine in diabetes mellitus: current opportunities and future prospects. *Ann N Y Acad Sci.* 2015;1346(1):45-56. doi: <https://doi.org/10.1111/nyas.12757>
6. Terkola R, Antoñanzas F, Postma M. Economic evaluation of personalized medicine: a call for real-world data. *Eur J Heal Econ.* 2017;18(9):1065-1067. doi: <https://doi.org/10.1007/s10198-017-0890-x>
7. Xie F, Chan JCN, Ma RCW. Precision medicine in diabetes prevention, classification and management. *J Diabetes Investig.* 2018;9(5):998-1015. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.12830>
8. Gale EAM. Latent autoimmune diabetes in adults: A guide for the perplexed. *Diabetologia.* 2005. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-005-1954-5>
9. Pozzilli P, Pieralice S. Latent Autoimmune Diabetes in Adults: Current Status and New Horizons. *Endocrinol Metab.* 2018;33(2):147. doi: <https://doi.org/10.3803/EnM.2018.33.2.147>
10. Granado-Casas M, Martínez-Alonso M, Alcubierre N, et al. Decreased quality of life and treatment satisfaction in patients with latent autoimmune diabetes of the adult. *PeerJ.* 2017;5:e3928. doi: <https://doi.org/10.7717/peerj.3928>
11. Pieralice S, Pozzilli P. Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Review on Clinical Implications and Management. *Diabetes Metab J.* 2018;42(6):451. doi: <https://doi.org/10.4093/dmj.2018.0190>
12. Hernandez M, Mollo A, Marsal JR, et al. Insulin secretion in patients with latent autoimmune diabetes (LADA): half way between type 1 and type 2 diabetes: action LADA 9. *BMC Endocr Disord.* 2015;15(1):1. doi: <https://doi.org/10.1186/1472-6823-15-1>
13. Carlsson S. Etiology and Pathogenesis of Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) Compared to Type 2 Diabetes. *Front Physiol.* 2019;10. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00320>
14. Laugesen E, Østergaard JA, Leslie RDG. Latent autoimmune diabetes of the adult: current knowledge and uncertainty. *Diabet Med.* 2015;32(7):843-852. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.12700>
15. Porcel Chacón R, Tapia Ceballos L, Ranchal Pérez P. Diabetes latente autoinmune en el joven. Una nueva aportación. *An Pediatría.* 2015;82(5):e238-e239. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2014.05.017>
16. Lohmann T, Nietzschmann U, Kiess W. "Lady-like": is there a latent autoimmune diabetes in the young? *Diabetes Care.* 2000;23(11):1707-1708. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.23.11.1707>
17. Oyakawa Barcelli Y, Martín Frías M, Enes Romero P, Barrio Castellanos R. Diabetes latente autoinmune en el joven. *An Pediatría.* 2014;80(3):192-193. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2013.06.007>
18. Zachariah S, Sharfi M, Nussey S, Bano G. Latent autoimmune diabetes in the young. *Clin Med (Northfield Ill).* 2008;8(5):552-553. doi: <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.8-5-552>
19. Bering B, Devasenan D. Latent autoimmune diabetes in the young. *Clin Med (Northfield Ill).* 2009;9(1):93-93. doi: <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.9-1-93>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Рагимов Магомедкерим Разинович**, аспирант [**Magomedkerim R. Ragimov**, MD, PhD student]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4290-3182>; eLibrary SPIN: 8445-6795; e-mail: [tga.endocrine@gmail.com](mailto:tga.endocrine@gmail.com)

**Омельчук Даниил Давидович**, клинический ординатор [**Omelchuk D. Daniil**, clinical resident]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2788-2352>; SPIN: 6398-0656; e-mail: [lebedev1dd@gmail.com](mailto:lebedev1dd@gmail.com)

**Ибрагимова Людмила Ибрагимовна**, к.м.н. [**Liudmila I. Ibragimova**, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3535-520X>; eLibrary SPIN: 5013-8222; e-mail: [ibragimovaljudmila@gmail.com](mailto:ibragimovaljudmila@gmail.com)

**Деревянко Ольга Сергеевна**, к.м.н. [**Olga S. Derevyanko**, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3222-6990>; eLibrary SPIN: 9977-7856; e-mail: [olgader14@mail.ru](mailto:olgader14@mail.ru)

**Никонова Татьяна Васильевна**, д.м.н. [**Tatiana V. Nikonova**, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5656-2596>; eLibrary SPIN: 8863-0201; e-mail: [tatiana\\_nikonova@mail.ru](mailto:tatiana_nikonova@mail.ru)

## ЦИТИРОВАТЬ:

Рагимов М.Р., Омельчук Д.Д., Ибрагимова Л.И., Деревянко О.С., Никонова Т.В. Клинический случай медленно развивающегося иммуноопосредованного диабета у 14-летнего пациента // *Сахарный диабет.* — 2020. — Т. 24. — №1. — С. 70-73. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12397>

## TO CITE THIS ARTICLE:

Ragimov MR, Omelchuk DD, Ibragimova LI, Derevyanko OS, Nikonova TV. Slowly evolving, immune-mediated diabetes in 14-year-old patient: a case report. *Diabetes Mellitus.* 2020;24(1):70-73. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12397>

## ПОЗИЦИЯ ФГБУ «НМИЦ ЭНДОКРИНОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ О НЕОБХОДИМОСТИ ВАКЦИНАЦИИ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ПРОТИВ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

© И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.Ю. Майоров, Т.В. Никонова, Г.Р. Галстян, М.Ш. Шамхалова, О.К. Викулова, В.Ю. Калашников, Н.Г. Мокрышева

В 2020 г. мир столкнулся с беспрецедентным вызовом для здоровья людей, связанным с вторжением нового коронавируса SARS-CoV-2 и развитием вирусного заболевания под названием COVID-19.

Наиболее уязвимыми в данных условиях оказались пациенты с сахарным диабетом (СД) вследствие особенностей состояния их иммунного статуса и иммунного ответа на вирусную атаку, высокой активности вируса в условиях гипергликемии, при наличии коморбидности и ожирения, которые часто сопутствуют течению СД.

Пациенты с СД1 и СД2 имеют в 3–4 раза более высокие риски госпитализации, осложненного течения заболевания и неблагоприятных исходов новой коронавирусной инфекции по сравнению с людьми без СД [1, 2].

Наиболее существенными факторами риска более тяжелого течения заболевания и летальных исходов COVID-19 у больных СД являются неудовлетворительная компенсация диабета (гликированный гемоглобин  $HbA_{1c} > 9\%$ ), возраст старше 65 лет, наличие ожирения [3].

В связи с вышесказанным Совет экспертов ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России принял решение **о целесообразности проведения вакцинации от COVID-19 больным СД1, СД2 и другими более редкими вариантами диабета (кроме гестационного диабета) с соблюдением противопоказаний<sup>1</sup> и правил осторожности<sup>2</sup>.**

Вакцинацию против COVID-19 проводят гражданам, не имеющим медицинских противопоказаний, с их добровольного согласия в медицинских организациях, имеющих лицензию на осуществление медицинской деятельности по работе (услуге) «вакцинация» [4].

**Показание к проведению вакцинации** — профилактика новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у взрослых старше 18 лет.

**Приоритетные группы больных СД для проведения вакцинации** [2, 5, 6]:

- пациенты, имеющие множественные сосудистые осложнения;
- пациенты с коморбидными сердечно-сосудистыми заболеваниями;
- пациенты с хронической болезнью почек 5-й стадии, не получающие заместительную почечную терапию;
- пациенты на диализе;
- пациенты после трансплантации почки.

<sup>1</sup> **Противопоказание** — это состояние реципиента, которое повышает риск серьезной нежелательной реакции.

<sup>2</sup> **Осторожность** при проведении вакцинации означает, что больному показана вакцинация, но требуется дополнительное внимание/наблюдение после проведенной вакцинации для предупреждения нежелательной реакции.

### **Общие противопоказания к вакцинации** [4]:

- гиперчувствительность к какому-либо компоненту вакцины или вакцины, содержащей аналогичные компоненты;
- тяжелые аллергические реакции в анамнезе;
- тяжелые поствакцинальные осложнения (анафилактический шок, тяжелые генерализованные аллергические реакции, судорожный синдром, температура выше 40 °С и т.д.) после введения первого компонента вакцины являются противопоказанием для введения второго компонента вакцины;
- острые инфекционные и неинфекционные заболевания, обострение хронических заболеваний (*в этих случаях вакцинацию проводят через 2–4 нед после выздоровления или ремиссии; при нетяжелых ОРВИ, острых инфекционных заболеваниях ЖКТ вакцинацию проводят после нормализации температуры*);
- беременность и период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности).

### **Дополнительные противопоказания к вакцинации больных СД:**

- острые осложнения СД (диабетический кетоацидоз, гиперосмолярное гипергликемическое состояние, лактат-ацидоз, тяжелая гипогликемия).

### **Осторожность при проведении вакцинации:**

- требуется пациентам с выраженной декомпенсацией СД [4].

**Вакцинацию не проводят пациентам, имеющим данные о подтвержденном перенесенном заболевании COVID-19 или о наличии антител классов М и/или G** [4].

Решение о проведении вакцинации принимается врачом после общего осмотра пациента с измерением температуры тела (в случае если температура превышает 37 °С, вакцинацию не проводят), после подписания информированного согласия пациента.

В настоящее время в РФ зарегистрированы 2 вакцины против COVID-19: «Гам-КОВИД-Вак», торговая марка «Спутник V» — двухкомпонентная векторная вакцина, разработанная российским ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России и «ЭпиВакКорона» — однокомпонентная пептидная вакцина, разработанная ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии „Вектор“» Роспотребнадзора. Вакцины равнозначны с точки зрения эффективности и безопасности. В настоящее время (январь 2021 г.) больший опыт применения накоплен у препарата «Спутник V».



**Важно помнить**, что проведение вакцинации не освобождает больного СД от необходимости соблюдения всех мер индивидуальной защиты в общественных местах (ношения масок, перчаток, дезинфекции рук, соблюдения рекомендуемой социальной дистанции).

В связи с недостаточным количеством информации к настоящему времени, в том числе клинических исследований по оценке результатов вакцинации на когорте пациентов с СД, **настоящая позиция носит характер экспертного мнения.**

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Gregory JM, Slaughter JC, Duffus SH, et al. COVID-19 Severity Is Tripled in the Diabetes Community: A Prospective Analysis of the Pandemic's Impact in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2021;44(2):526-532. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-2260>
2. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584(7821):430-436. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>
3. Шестакова М.В., Викулова О.К., Исаков М.А., Дедов И.И. Сахарный диабет и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра сахарного диабета Российской Федерации // *Проблемы эндокринологии*. — 2020. — Т. 66. — №1. — С. 35-46. [Shestakova MV, Vikulova OK, Isakov MA, Dedov II. [Diabetes and COVID-19: analysis of the clinical outcomes according to the data of the russian diabetes registry. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(1):35-46. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12458>
4. Письмо Минздрава России от 28.12.2020 N 1/и/1-9601 «О порядке проведения вакцинации против COVID-19 взрослому населению».
5. Statement on Kidney Patient Prioritization for COVID-19 Vaccines and Therapeutics. National Kidney Foundation. Available from: [www.kidney.org](http://www.kidney.org)
6. COVID-19 vaccination for adult patients with kidney disease: a position statement from the UK renal community. Available from: [www.kidneycareuk.org/coronavirus](http://www.kidneycareuk.org/coronavirus).

## ПРОЕКТ РЕКОМЕНДАЦИЙ РОССИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ ЭНДОКРИНОЛОГОВ ПО ПРИМЕНЕНИЮ БИОСИМИЛЯРОВ ИНСУЛИНА

© И.И. Дедов, М.В. Шестакова, В.А. Петеркова, А.Ю. Майоров, Г.Р. Галстян, О.К. Викулова

*В настоящей позиции изложены современные требования к оценке биоэквивалентности и взаимозаменяемости биоаналогов (биосимиляров) препаратов инсулина, включая рекомбинантный человеческий инсулин и аналоги инсулина. В отечественных нормативных документах для биоподобных препаратов всех классов, в том числе инсулинов, регламентирован общий термин — «биоаналог». Поскольку в эндокринологической практике уже используется термин «аналоги инсулина», во избежание подмены понятий для обозначения биоаналогов мы предлагаем использовать синоним — «биосимиляр», который равноправно используется в международных нормативных документах для определения биоподобных препаратов [1, 2].*

Положения о биосимилярах были введены в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» в 2010 г. [3], дополнены поправками в 2019 г. [4] и включили такие понятия, как биологические лекарственные препараты (ЛП), биотехнологические ЛП, биоаналоговый (биоподобный) ЛП (биоаналог), биоэквивалентность ЛП, взаимозаменяемый ЛП. Нормативные документы по регулированию взаимозаменяемости ЛП были приняты в 2015 г. [5] и доработаны в 2020 г. [6].

Ключевые определения из ФЗ «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61-ФЗ [3] с дополнениями от 27.12.2019 г. «О внесении изменений в Федеральный закон “Об обращении лекарственных средств”» № 475-ФЗ [4].

**Биоаналоговый (биоподобный) ЛП (биоаналог)** — биологический ЛП, схожий по параметрам качества, эффективности и безопасности с референтным биологическим ЛП в такой же лекарственной форме и имеющий идентичный способ введения.

**Референтный ЛП** — это препарат, который используется для оценки биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности, качества, эффективности и безопасности воспроизведенного ЛП или биоаналогового (биоподобного) ЛП (биоаналога). В качестве референтного ЛП для медицинского применения используется оригинальный ЛП либо, если оригинальный ЛП не зарегистрирован или не находится в обороте в Российской Федерации и не находится в обороте в иностранных государствах, воспроизведенный ЛП или биоаналоговый (биоподобный) ЛП (биоаналог), который первым зарегистрирован из числа находящихся в обороте в Российской Федерации, биоэквивалентность или терапевтическая эквивалентность, качество, эффективность и безопасность которого оценивались по отношению к оригинальному ЛП, а также качество, эффективность и безопасность которого подтверждаются результатами фармаконадзора и проверок соответствия лекарственных средств, находящихся в гражданском обороте, установленным требованиям к их качеству.

**Оригинальный ЛП** — это препарат с новым действующим веществом, который первым зарегистрирован в Российской Федерации или иностранных государствах на основании результатов доклинических и клинических исследований лекарственных средств, подтверждающих его качество, эффективность и безопасность.

**Биоэквивалентность ЛП** — достижение сопоставимых показателей скорости всасывания, степени поступления к месту действия и скорости выведения одного или нескольких обладающих фармакологической активностью действующих веществ при применении ЛП для медицинского применения, имеющих одно международное непатентованное (или химическое, или группировочное) наименование (МНН), в эквивалентных дозировках и при одинаковом способе введения.

**Терапевтическая эквивалентность ЛП** — достижение клинически сопоставимых терапевтического эффекта и показателей эффективности и безопасности при применении ЛП для медицинского применения, имеющих одно МНН (или химическое, или группировочное), в эквивалентных дозировках по одним и тем же показаниям к применению и при одинаковом способе введения у одной и той же группы больных.

**Взаимозаменяемый ЛП** — это препарат с доказанной терапевтической эквивалентностью или биоэквивалентностью в отношении референтного ЛП, имеющий эквивалентные ему состав и количественный состав действующих веществ, состав вспомогательных веществ, лекарственную форму и способ введения.

Биоэквивалентность и взаимозаменяемость — не тождественные понятия. Доказательство биоэквивалентности уже существующему оригинальному препарату является «пропуском» для одобрения биопрепарата к клиническому применению. Однако решение о взаимозаменяемости принимается регуляторными органами в каждой стране индивидуально, в зависимости от локальных законов [7].

В Российской Федерации решение о взаимозаменяемости интегрировано в систему доказательства биоэквивалентности, и в случае признания биосимиляра он автоматически становится взаимозаменяемым референтному препарату. Правительство Российской Федерации приняло постановление «О порядке определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения» от 05.09.2020 № 1360 [6], согласно которому:

- взаимозаменяемость ЛП определяется Министерством здравоохранения Российской Федерации на основе заключения комиссии экспертов ФГБУ по проведению экспертизы лекарственных средств;
- взаимозаменяемость биологических ЛП устанавливается на основании:

- идентичности МНН;
- эквивалентности лекарственных форм ЛП;
- сопоставимости качественных и количественных характеристик фармвеществ, входящих в состав ЛП;
- идентичности показаний и противопоказаний к применению ЛП согласно инструкции;
- эквивалентности показателей фармакокинетики и/или фармакодинамики ЛП;
- сопоставимости показателей безопасности, эффективности и иммуногенности по результатам исследований терапевтической эквивалентности.

Таким образом, **решение о взаимозаменяемости является регуляторной процедурой.**

#### Доказательство биоэквивалентности (биосимилярности) инсулинов

В настоящее время российское законодательство полностью синхронизировано с европейскими стандартами в отношении подходов к оценке биоэквивалентности биоподобных препаратов инсулина [1, 2].

Доказательство биосимилярности инсулинов — это длительный, наукоемкий процесс, обеспечивающий сопоставимость и отсутствие клинически значимых различий между исследуемым и референтным препаратом, который включает:

#### 1. Доклинические исследования:

- исследования физико-химических свойств для доказательства идентичности действующего вещества (молекулы) референтного инсулина и биоаналога;
- комплекс *in vitro* фармакодинамических исследований для доказательства идентичности механизма действия на клеточных линиях и рецепторах инсулина;

#### 2. Клинические исследования — для доказательства идентичности действия на людях.

Физико-химические и *in vitro* фармакодинамические исследования обязательно должны проводиться ортогональными (взаимно подтверждающими) методами и оцениваются на всех структурных и функциональных уровнях.

#### Доклинические исследования включают оценку:

- состава молекулы;
- углеродной структуры;
- физических свойств;
- первичной структуры (свойств как самой молекулы инсулина, так и отдельно А- и В-цепей);
- вторичной, третичной и четвертичной структуры (положения молекулы в пространстве, характеристики димеров и гексамеров инсулина);
- родственных соединений и примесей, производственных примесей;
- N- и C-концевых последовательностей, свободных SH-групп и дисульфидных мостиков;
- посттрансляционных модификаций (окисление, дезаминирование, укорочение);
- функциональных характеристик (связь с инсулиновыми рецепторами, влияние на липогенез, липолиз, поглощение глюкозы и образование гликогена на клеточных линиях).

Только после доказательства полной сопоставимости ЛП на доклиническом этапе можно перейти к клиническим исследованиям. В соответствии с рекомендациями Евразийского экономического союза (ЕАЭС) [8], принятыми на основании документов Европейского Медицинского Агентства [2], проведение клинических исследований включает 2 этапа. Также в определенных случаях допускается проведение исследований иммуногенности на пострегистрационном этапе.

#### Клинические исследования включают:

- 1-й этап — исследование фармакокинетики и фармакодинамики — идентичности попадания инсулинов в центральный кровоток, метаболизма и его выведения. Для доказательства биоэквивалентности инсулинов применяется методика гиперинсулинемического эугликемического клэмп-метода, которая является определяющей и включена в комплекс сравнительных исследований, а ее результаты должны быть представлены в регистрационном досье;
- 2-й этап — исследования эффективности, безопасности и иммуногенности у целевой группы пациентов.

С точки зрения оценки биоэквивалентности препаратов инсулина такие лабораторные маркеры, как уровень  $HbA_{1c}$  и показатели гликемии, обладают меньшей чувствительностью по сравнению с методикой гиперинсулинемического эугликемического клэмп-метода, поэтому преимущество имеет доказательство сопоставимости эффектов инсулинов на 1-м этапе.

Клинические исследования безопасности терапии должны быть преимущественно сосредоточены на оценке иммуногенности продукта, тем не менее частота развития и тяжесть гипогликемий являются одной из обязательных сравниваемых конечных точек. Оцениваются наличие и титр антител при подкожном пути введения и их потенциальное влияние на гликемический контроль, потребность в инсулине и параметры безопасности, особенно реакции локальной и системной гиперчувствительности. Требуемая продолжительность исследования не менее 6 мес.

Биосимиляр инсулина является биоэквивалентным, если доказана сопоставимость с референтным инсулином на всех этапах доклинических и клинических исследований.

Поскольку задачей исследований биосимиляра является не изучение новых свойств, а подтверждение сопоставимости с референтным, ранее хорошо изученным биопрепаратом с доказанной эффективностью и безопасностью, то во 2-й этап клинического исследования может включаться меньшее количество пациентов по сравнению с их количеством при испытании оригинальных препаратов.

По этой же причине при доказанной биоэквивалентности все показания, противопоказания, нежелательные реакции у особых групп пациентов (пожилых, детей, беременных, с недостаточностью почек, печени и т.д.) экстраполируются на биосимиляр из инструкции по медицинскому применению референтного препарата. Клинические исследования биосимиляров на детях не проводятся ни в Российской Федерации, ни в странах с высоким уровнем регулирования. Такой подход к исследованиям биосимиляров инсулина закреплен в международных руководствах Европейского медицинского

агентства (ЕМЕА, Европейский Союз) [2] и Комиссии по контролю за качеством пищевых и лекарственных средств (FDA, США) [9].

Еще одним аспектом качества биосимиляров инсулина является соответствие производителя препарата требованиям «Правил надлежащей производственной практики» [10, 11]. В настоящее время на Российском фармацевтическом рынке зарегистрированы следующие биосимиляры препаратов инсулина, которые успешно прошли все необходимые этапы исследований и соответствуют предъявляемым требованиям.

#### **Рекомбинантные человеческие инсулины:**

- Инсулин изофан человеческий генно-инженерный (Ринсулин НПХ, ООО «Герофарм»);
- Инсулин человеческий генно-инженерный растворимый (Ринсулин Р, ООО «Герофарм»);
- Инсулин двухфазный человеческий генно-инженерный (Ринсулин Микс 30/70, ООО «Герофарм»).

#### **Аналоги инсулинов:**

- Инсулин Лизпро (РинЛиз, ООО «Герофарм»);
- Инсулин Лизпро двухфазный (РинЛиз Микс 25, ООО «Герофарм»);
- Инсулин Аспарт (РинФаст, ООО «Герофарм»);
- Инсулин Гларгин 100 ЕД/мл (РинГлар, ООО «Герофарм», Базаглар, «Эли Лилли»).

В настоящее время вызывает беспокойство и осторожность врачебного и пациентского сообщества Российской Федерации вопрос о соответствии биосимиляров инсулина, производимых в странах с низкими регуляторными требованиями, всем позициям по доказательству биосимилярности. Дело в том, что в соответствии с действующим законодательством [3, 8] для регистрации ЛП на территории РФ и едином рынке ЕАЭС требуется проведение только части клинических исследований на территории стран ЕАЭС. Это означает, что доклинические исследования и золотой стандарт в изучении препаратов инсулина (клэмп-исследования) проводятся на территории этих стран, и только 2-й этап клинического исследования (как правило, исследование иммуногенности) проводится на территории России.

В связи с этим эксперты РАЭ выступают с предложением о внесении в законодательство РФ и ЕАЭС позиции о необходимости обязательного проведения предрегистрационных клэмп-исследований биосимиляров инсулина в РФ/ЕАЭС.

**Настоящая позиция носит характер экспертного мнения и представлена для открытого общественного обсуждения членами Российской ассоциации эндокринологов.**

**Ваши замечания и предложения просим посылать на e-mail: [education@endocrincentr.ru](mailto:education@endocrincentr.ru)**

## **ПРЕДЛОЖЕНИЯ ПО ВНЕСЕНИЮ ДОПОЛНЕНИЙ В КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ «САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 1 ТИПА У ДЕТЕЙ», «САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 1 ТИПА У ВЗРОСЛЫХ» И «САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА У ВЗРОСЛЫХ» О ПРАВИЛАХ ПЕРЕВОДА С ОДНОГО ПРЕПАРАТА ИНСУЛИНА НА ДРУГОЙ**

В реальной клинической практике перевод с одного инсулина на другой происходит достаточно часто. При этом исследований, оценивавших эффекты множественных переводов, практически нет, даже в рамках замены оригинальных препаратов. При переводе пациента с одного инсулина на другой необходимо соблюдать следующие требования для наилучшего обеспечения безопасности пациента.

### **1. В случае разных МНН.**

- Перевод с одного препарата инсулина на другой должен осуществляться строго по медицинским показаниям, только при участии врача, требует более частого самоконтроля уровня глюкозы, обучения пациента и коррекции дозы вновь назначенного инсулина.
- Перевод может быть осуществлен с одного препарата инсулина на другой как в рамках одной группы по АТХ-классификации, так и со сменой АТХ-группы (например, перевод с человеческого инсулина на аналог инсулина и наоборот).

### **2. В случае одного и того же МНН.**

- Перевод пациентов с одного инсулина на другой **с подтвержденной взаимозаменяемостью** (т.е. подтвержденной биоэквивалентностью в отношении фармакокинетики, фармакодинамики и безопасности действия), как правило, не требует более частого самоконтроля уровня глюкозы, обучения пациента и коррекции дозы вновь назначенного инсулина.
- Перевод пациентов с одного инсулина на другой в рамках одного МНН, но **с разной фармакокинетикой и фармакодинамикой** должен осуществляться по правилам, указанным для препаратов с разными МНН.

- 3. В случае развития нежелательных явлений** как при назначении инсулинотерапии, так и переводе с одного препарата инсулина на другой, к которым относятся ухудшение гликемического контроля, существенное изменение потребности/дозы инсулина, развитие аллергических реакций, обязательно сообщать в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Guideline on similar biological medicinal products CHMP/437/04 Rev 1 Effective date: 30 April 2015.
2. European Medicines Agency. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues 26 February 2015 EMA/CHMP/BMWP/32775/2005\_Rev. 1 Committee for Medicinal products for Human Use (CHMP).
3. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» №61-ФЗ от 12.04.2010
4. Федеральный закон «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств»» № 475-ФЗ от 27.12.2019 года.
5. Постановление Правительства РФ от 28 октября 2015 г. №1154 «О порядке определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения».
6. Постановление Правительства РФ от 5 сентября 2020 г. №1360 «О порядке определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения».
7. Consensus Information Document 2013. What you need to know about Biosimilar Medicinal Products EMA/837805/2011 Ref. Ares(2014)4263293 - 18/12/2014.
8. Правила проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза, утвержденные Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. №89.
9. Draft FDA guidance - Development of Therapeutic Protein Biosimilars: Comparative Analytical Assessment and Other Quality-Related Considerations, May 2019.
10. Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 №916.
11. Об утверждении Правил надлежащей производственной практики ЕАЭС. Решение Совета Евразийской экономической комиссии № 78, от 03.11.2016.

## 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](mailto:journal@rae-org.ru)**

## ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

### УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Журнал «Сахарный диабет» выходит 6 раз в год – каждые 2 месяца – в печатной и электронной форме.

#### ПОДПИСКА НА ПЕЧАТНУЮ ВЕРСИЮ ЖУРНАЛА

Подписаться на печатную версию журнала можно в любом отделении Почты России по каталогу «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.