

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

Сахарный диабет

Diabetes mellitus

ТОМ 24
выпуск 2 (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
SCOPUS	SocioNet
Web of Sciences (Emergine Sources Citation Index, Russian Science Citation Index)	Cyberleninka
Ulrich's Periodicals Directory	DOAJ
Google Scholar	BAK (Высшая аттестационная комиссия)
	EBSCO
	ResearchBib

Рекомендован ВАК

Импакт-фактор РИНЦ 2018

3,800*

*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 30.03.2021 г.
Подписано в печать 25.06.2021 г.
Формат 60X90/8
Печать офсетная
Усл. печ. лист 8. Тираж 5000 экз.
Отпечатано с готовых диапозитивов

Зарегистрирован в Министерстве печати и информации РФ
Рег. № 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, №2

Март-Апрель

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)
СУПЛОВА Л.А., д.м.н., профессор (Тюмень, Россия)
ХАИТОВ Р.М., д.м.н., академик РАН (Москва, Россия)
ХАЛИМОВ Ю.Ш., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)
AVOGARO A., MD, PhD (Падуга, Италия)
BATTILINO TADEJ, MD, PhD (Любляна, Словения)
LEVIT Sh., M.D., PhD (Хадера, Израиль)
RASA I., MD, Lecturer (Рига, Латвия)

FOUNDERS & PUBLISHER

Endocrinology Research Centre,
Russian Association of Endocrinologists

INDEXATION

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

SCOPUS metrics	CiteScore 2018	1.60
	SJR 2018	0.192*
	SNIP 2018	0.475

*Q3 in "Internal Medicine" category

EDITORIAL CONTACT

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

E-mail: journal@rae-org.ru

WEB: www.endojournals.ru

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

Fax: +7 (499) 124-6203

PRINTING HOUSE

LLC "Typography "Printing master"
Address: 4, 1st Grayvoronovskiy passage,
Moscow, Russia, 109518

SUBSCRIPTION

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

T20795 - subscription index

PUBLICATION ETHICS

The journal is compliant with publication ethics standards by:

ICMJE – International Committee of Medical Journal Editors

WAME – World association of medical editors

COPE – Committee on publication ethics

ORI – The office of research integrity

CSE – Council of science editors

EASE – European Association of Science Editors

See journal's code of conduct:

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

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

Diabetes Mellitus

Vol. 24 Issue 1 March-April 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)
BATELINO T., MD, PhD (Ljubljana, Slovenia)
BERSTEIN L.M., MD, PhD, Professor (Saint-Petersburg, Russia)
BONDAR I.A., MD, PhD, Professor (Novosibirsk, Russia)
DEMIDOVA T.Y., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
DOGADIN S.A., MD, PhD, Professor (Krasnoyarsk, Russia)
GALSTYAN G.R., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
GUSEV E.I., MD, PhD, Professor, Member of RAS* (Moscow, Russia)
KARPOV R.S., MD, PhD, Professor, Member of RAS* (Tomsk, Russia)
KARPOV Yu.A., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
KHAITOV R.M., MD, PhD, Member of RAS* (Moscow, Russia)
KHALIMOV Yu.Sh., MD, PhD, Professor (Saint-Petersburg, Russia)
KLIMONTOV V.V., MD, PhD, Professor (Novosibirsk, Russia)
KURAEVA T.L., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
LEVIT Sh., M.D., PhD (Hadera, Israel)
LIPATOV D.V., MD, PhD (Moscow, Russia)
MAYOROV A.Yu., MD, PhD (Moscow, Russia)
MEL'NICHENKO G.A., MD, PhD, Professor, Member of RAS* (Moscow, Russia)
MKRTUMYAN A.M., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
MOKHORT T.V., MD, PhD, Professor (Minsk, Belarus)
NELAEVA A.A., MD, PhD, Professor (Tyumen, Russia)
NIKITIN Yu.P., MD, PhD, Member of RAS* (Novosibirsk, Russia)
NOSIKOV V.V., Doctor in Biology, Professor (Moscow, Russia)
PALTSEV M.A., MD, PhD, Member of RAS* (Moscow, Russia)
PETERKOVA V.A., MD, PhD, Prof., Member of RAS* (Moscow, Russia)
PETUNINA N.A., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
RASA I., MD, Lecturer (Riga, Latvia)
STAROSTINA E.G., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
SUPLOTOVA L.A., MD, PhD, Professor (Tyumen, Russia)
VALEEVA F.V., MD, PhD, Professor (Kazan, Russia)
VOROBYEV S.V., MD, PhD, Professor (Rostov-on-Don, Russia)
ZALEVSKAYA A.G., MD, PhD, Associate Professor (Saint-Petersburg, Russia)

СОДЕРЖАНИЕ TABLE OF CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		ORIGINAL STUDIES
И.В. Друк, Д.И. Снарская, О.И. Горощенко ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ ИЗБЫТОЧНОСТЬ ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ДАННЫЕ РЕГИСТРА ОМСКОЙ ОБЛАСТИ	100	Druk I.V., Snarskaya D.I., Goroshchenya O.I. POTENTIAL OVERTREATMENT OF TYPE 2 DIABETES THERAPY IN REAL CLINICAL PRACTICE: OMSK OBLAST REGISTER DATA
А.В. Симаненкова, С.М. Минасян, Т.Л. Каронова, Т.Д. Власов, Н.В. Тимкина, А.К. Хальзова, О.С. Фукс, А.А. Шимшилашвили, В.А. Тимофеева, Ю.Ю. Борщев, М.М. Галагудза СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КАРДИОПРОТЕКТИВНЫХ СВОЙСТВ ЭМПАГЛИФЛОЗИНА, КАНАГЛИФЛОЗИНА И СИТАГЛИПТИНА У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА	111	Simanenkova A.V., Minasian S.M., Karonova T.L., Vlasov T.D., Timkina N.V., Khalzova A.K., Fuks O.S., Shimshilashvili A.A., Timofeeva V.A., Borshchev Y.Y., Galagudza M.M. COMPARATIVE EVALUATION OF EMPAGLIFLOZIN, CANAGLIFLOZIN AND SITAGLIPTIN CARDIOPROTECTIVE PROPERTIES IN RATS WITH EXPERIMENTAL TYPE 2 DIABETES MELLITUS
Д.Н. Лаптев, А.О. Емельянов, Е.Д. Медведева, С.В. Переверзева, В.А. Петеркова ДЛИТЕЛЬНЫЙ ГЛИКЕМИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ И ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ОТВЕТОМ НА ПОМПОВУЮ ИНСУЛИНОТЕРАПИЮ У ДЕТЕЙ	122	Laptev D.N., Emelyanov A.O., Medvedeva E.D., Pereverzeva S.V., Peterkova V.A. LONG-TERM GLYCEMIC CONTROL AND FACTORS, ASSOCIATED WITH RESPONSE TO PUMP INSULIN THERAPY IN CHILDREN
А.К. Овсянникова, Е.В. Шахтшнейдер, Д.Е. Иваношчук, М.И. Воевода, О.Д. Рымар ТЕЧЕНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА ВЗРОСЛОГО ТИПА У МОЛОДЫХ ЛИЦ СТАРШЕ 18 ЛЕТ, ОБУСЛОВЛЕННОГО МУТАЦИЕЙ ГЕНА ГЛЮКОКИНАЗЫ (GCK-MODY): ДАННЫЕ ПРОСПЕКТИВНОГО НАБЛЮДЕНИЯ	133	Ovsyannikova A.K., Shakhtshneider E.V., Ivanoshchuk D.E., Voevoda M.I., Rymar O.D. GCK-MODY DIABETES COURSE IN PERSONS OVER 18 YEARS OF AGE: PROSPECTIVE OBSERVATION
К. Tobe, Н. Maegawa, I. Nakamura, S. Uno БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИПРАГЛИФЛОЗИНА У ПАЦИЕНТОВ ИЗ ЯПОНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА И НАРУШЕНИЕМ ФУНКЦИИ ПОЧЕК: АНАЛИЗ В ПОДГРУППАХ 3-ЛЕТНЕГО ПОСТМАРКЕТИНГОВОГО НАБЛЮДАТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ (STELLA-LONG TERM)	141	Tobe K., Maegawa H., Nakamura I., Uno S. SAFETY AND EFFECTIVENESS OF IPRAGLIFLOZIN IN JAPANESE PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND IMPAIRED RENAL FUNCTION: SUBGROUP ANALYSIS OF A 3-YEAR POST-MARKETING SURVEILLANCE STUDY (STELLA-LONG TERM)
ОБЗОРЫ		REVIEWS
В.В. Климонтов, В.Б. Бериков, О.В. Сайк ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ В ДИАБЕТОЛОГИИ	156	Klimontov V.V., Berikov V.B., Saik O.V. ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN DIABETOLOGY
К.Г. Корнева, Л.Г. Стронгин, В.Е. Загайнов ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА	167	Korneva K.G., Strongin L.G., Zagainov V.E. IMMUNOLOGICAL PREDICTORS OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS (LITERATURE REVIEW)
НОВОСТИ		NEWS
М.В. Шестакова, Е.В. Суркова, А.А. Вачугова, И.А. Ипатко, Е.Е. Казакова, И.А. Карпова, М.А. Коваренко, Л.П. Колимбет, Е.Е. Красильникова, М.Н. Кузин, Е.Ю. Пашкова, М.И. Харахулах, О.Г. Цыганкова ПЕРВАЯ И ЕДИНСТВЕННАЯ КОМБИНАЦИЯ БАЗАЛЬНОГО И ПРАНДИАЛЬНОГО АНАЛОГОВ ИНСУЛИНА ДЕГЛУДЕК И АСПАРТ: ПОЗИЦИЯ РОССИЙСКИХ ЭКСПЕРТОВ-ЭНДОКРИНОЛОГОВ	175	Shestakova M.V., Surkova E.V., Vachugova A.A., Ipatko I.A., Kazakova E.E., Karpova I.A., Kovarenko M.A., Kolimbet L.P., Krasilnikova E.E., Kuzin M.N., Pashkova E.Y., Kharakhulakh M.I., Tsygankova O.G. THE FIRST AND ONLY COMBINATION OF BASAL AND PRANDIAL INSULIN ANALOGS DEGLUDEC AND ASPART: THE POSITION OF RUSSIAN ENDOCRINOLOGISTS
В.А. Петеркова, А.С. Аметов, А.Ю. Майоров, Г.Р. Галстян, Д.Н. Лаптев, Н.А. Черникова РЕЗОЛЮЦИЯ НАУЧНО-КОНСУЛЬТАТИВНОГО СОВЕТА «ПРИМЕНЕНИЕ ТЕХНОЛОГИИ НЕПРЕРЫВНОГО МОНИТОРИНГА ГЛЮКОЗЫ С ПЕРИОДИЧЕСКИМ СКАНИРОВАНИЕМ В ДОСТИЖЕНИИ ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ»	185	Peterkova V.A., Ametov A.S., Mayorov A.Y., Galstyan G.R., Laptev D.N., Chernikova N.A. THE SCIENTIFIC ADVISORY BOARD RESOLUTION: IMPLEMENTATION OF INTERMITTENTLY SCANNED CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING IN CLINICAL PRACTICE TO IMPROVE GLYCEMIC CONTROL
М.В. Шестакова, М.Б. Анциферов, А.С. Аметов, Г.Р. Галстян, Т.Ю. Демидова, А.М. Мкртумян, Н.А. Петунина ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ АЛОГЛИПТИНА И ПИОГЛИТАЗОНА В УСЛОВИЯХ СОВРЕМЕННОЙ ПАРАДИГМЫ ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА	193	Shestakova M.V., Antsiferov M.B., Ametov A.S., Galstyan G.R., Demidova T.Y., Mkrtyumyan A.M., Petunina N.A. POSSIBILITIES OF APPLICATION A FIXED COMBINATION OF ALOGLIPTIN AND PIOGLITAZONE FOR TYPE 2 DIABETES MELLITUS TREATMENT

ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ ИЗБЫТОЧНОСТЬ ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ДАННЫЕ РЕГИСТРА ОМСКОЙ ОБЛАСТИ



© И.В. Друк^{1*}, Д.И. Снарская¹, О.И. Горощеня²

¹Омский государственный медицинский университет, Омск

²Городская поликлиника №13, Омск

ОБОСНОВАНИЕ. Общая численность пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) в РФ на 01.01.2019 составляет 4,24 млн. Основную долю больных СД2 составляют люди пожилого возраста и старше, формирующие группы с высокой коморбидностью и риском тяжелой гипогликемии, в том числе связанной с избыточностью сахароснижающей терапии. Зарубежные исследования свидетельствуют, что значительная доля пожилых людей, страдающих диабетом, потенциально подвергаются избыточной сахароснижающей терапии.

ЦЕЛЬ. Изучить частоту избыточного снижения уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) в группе пациентов с СД2 по данным выборки из регионального регистра СД.

МЕТОДЫ. Проведен контент-анализ регионального регистра сахарного диабета по данным на 31.12.2019. На основании данных регистра рассчитывался индивидуальный целевой уровень HbA_{1c} , оценивалось соответствие достигнутого уровня HbA_{1c} целевому диапазону.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В анализ включены данные 1202 пациентов с СД2, что составило 2,35% от общей численности пациентов с СД2 в регионе ($n=51\ 163$). Средний возраст включенных лиц — 66 лет (LQ 60,0; UQ 72), из них мужчин — 360 (29,95%). Длительность СД2 составила 8,0 года. Уровень HbA_{1c} в общей группе составил 7,1%. Лица старше 60 лет составляли 75,21% ($n=904$). HbA_{1c} находился выше целевого уровня в 43,34% случаев ($n=521$). Уровень $HbA_{1c} < 6,5\%$ отмечался в четверти случаев (24,62%), в том числе $HbA_{1c} < 6,0\%$ был зарегистрирован в 97 случаях, что составило треть всех случаев жесткого контроля гликемии. При этом большинство наблюдений $HbA_{1c} < 6,5\%$ приходилось на пациентов 60 лет и старше (79,73%). Среди пациентов молодого и среднего возраста с $HbA_{1c} < 6,5\%$ в 8,33% случаев имелись факторы риска тяжелой гипогликемии при наличии терапии препаратами сульфонилмочевины (СМ) и/или инсулином. В старшей возрастной группе (в сравнении с пациентами молодого и среднего возраста) значимо чаще выявлялся $HbA_{1c} < 7\%$ ($p < 0,05$), имелась тенденция к большей частоте $HbA_{1c} < 6,5\%$ ($p = 0,067$). Среди пациентов пожилого и старческого возраста, имевших $HbA_{1c} < 6,5\%$, в 41,53% наблюдений имелись факторы риска тяжелой гипогликемии, в четверти случаев в терапии СД2 применялись СМ и/или инсулин (24,58%), практически каждый пятый пациент (19,07%), имевший факторы риска тяжелой гипогликемии, получал СМ и/или инсулин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. По нашим данным, как минимум четверть пациентов старшей возрастной группы (24,58%) нуждаются в деинтенсификации терапии. Можно полагать, что в этой группе пациентов риски, связанные с лечением, могут преобладать над преимуществами жесткого контроля гликемии, и эти пациенты нуждаются в плановой деинтенсификации сахароснижающей терапии. Принимая во внимание позицию некоторых экспертных сообществ по определению целевого диапазона HbA_{1c} в старшей возрастной группе, потребность в деинтенсификации сахароснижающей терапии может быть еще более высокой. Требуется дальнейшие исследования с целью разработки полноценной отечественной концепции деинтенсификации сахароснижающей терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; избыточность терапии; клиническая практика

POTENTIAL OVERTREATMENT OF TYPE 2 DIABETES THERAPY IN REAL CLINICAL PRACTICE: OMSK OBLAST REGISTER DATA

© Inna V. Druk^{1*}, Diana I. Snarskaya¹, Oksana I. Goroshchenya²

¹Omsk State Medical University, Russian Federation, Omsk, Russia

²City Polyclinic №13, Omsk, Russia

BACKGROUND: The total number of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the Russian Federation as of 01.01.2019 is 4.24 million. The majority of patients with T2DM are elderly people and older, forming groups with high comorbidity and the risk of severe hypoglycemia, including those associated with excess hypoglycemic therapy. Foreign studies indicate that a significant proportion of older adults with diabetes are potentially exposed to excessive sugar-lowering therapy.

AIMS: to study the frequency of excessive decrease in HbA_{1c} in a group of patients with T2DM according to a sample from the regional diabetes register.



MATERIALS AND METHODS: A content analysis of the regional register of diabetes mellitus was carried out as of December 31, 2019. Based on the register data, an individual target level of HbA_{1c} was calculated and the compliance of the achieved HbA_{1c} level with the target level was assessed.

RESULTS: The analysis included data from 1202 patients with T2DM, which amounted to 2.35% of the total number of patients with T2DM in the region (n = 51,163). The age of the included individuals was 66 years (LQ 60.0; UQ 72), 360 men (29.95%). The duration of T2DM 8.0 years. The HbA_{1c} level in the general group was 7.1%. Persons over 60 years of age accounted for 75.21% (n = 904). When analyzing HbA_{1c} in the age groups, there were no statistically significant differences (p > 0.05). HbA_{1c} was above the target level in 43.34% of cases (n = 521). The level of HbA_{1c} <6.5% was noted in a quarter of cases (24.62%), including HbA_{1c} <6.0% was recorded in 97 cases, which accounted for a third of all cases of tight glycemic control. At the same time, the majority of observations of HbA_{1c} <6.5% were in patients 60 years and older (79.73%). Among young and middle-aged patients with HbA_{1c} <6.5%, 8.33% of cases had risk factors for severe hypoglycemia in the presence of SU and / or insulin therapy. In the older age group (in comparison with young and middle-aged patients), HbA_{1c} <7% (p < 0.05) was significantly more often detected, there was a tendency for a higher frequency of HbA_{1c} <6.5% (p = 0.067). Among elderly and senile patients with HbA_{1c} <6.5%, in 41.53% of cases there were risk factors for severe hypoglycemia, in a quarter of cases in T2DM therapy SU and / or insulin were used (24.58%), almost every fifth patient (19.07%), risk factors for severe hypoglycemia, received SU and / or insulin.

CONCLUSION: According to our data, at least a quarter of patients in the older age group (24.58%) had overtreatment and need de-intensification of therapy. Perhaps that in this group of patients, the risks associated with treatment may outweigh the benefits of tight glycemic control, and these patients require planned de-intensification of glucose-lowering therapy. Taking into account the position of some expert communities on determining the target range of HbA_{1c} in the older age group, the need for de-intensification of antihyperglycaemic therapy may be even higher. Further research is required in order to develop a full-fledged domestic concept of de-intensification of hypoglycemic therapy.

KEYWORDS: type 2 diabetes; overtreatment; clinical practice

По данным онлайн-регистра, общая численность пациентов с сахарным диабетом (СД) в РФ на 01.01.2019 составляет 4,58 млн (3,12%), в том числе СД 2 типа (СД2) — 4,24 млн. С 2000 г. численность пациентов с СД в РФ выросла в 2,2 раза [1]. Согласно актуальным клиническим рекомендациям по терапии СД, принята концепция индивидуального целевого уровня HbA_{1c} [2]. Основную долю больных СД2 составляют люди пожилого возраста и старше, формирующие группы с высокой коморбидностью и риском тяжелой гипогликемии, в том числе связанной с избыточностью сахароснижающей терапии. По российским данным, пациенты с СД2 в возрасте 60 лет и старше составляют большинство как в группе женщин (77,1%), так и в группе мужчин (63,4%) [3].

Зарубежные исследования свидетельствуют, что значительная доля пожилых людей, страдающих диабетом, потенциально подвергаются избыточной сахароснижающей терапии [4–6].

ЦЕЛЬ

Изучить частоту избыточного снижения HbA_{1c} в группе пациентов с СД2 по данным выборки из регионального регистра СД.

МЕТОДЫ

Работа выполнена на базе БУЗОО ГП №13. Выбор лечебно-профилактического учреждения обосновывался наибольшей численностью пациентов с СД, наблюдающихся в учреждении, высоким качеством ведения регистра СД, участием в заполнении регистра врачей-эндокринологов (в 2 амбулаторных эндокринологических отделениях работают 10 врачей специалистов-эндокринологов). Проведен контент-анализ регионального

регистра СД на 31.12.2019 после одномоментной загрузки данных по признаку «БУЗОО ГП №13». Критерии включения данных в анализ: обезличенные (отсутствие Ф.И.О., СНИЛС) данные пациентов с СД2 старше 18 лет, включающие дату рождения, пол, возраст, год установления диагноза, схему терапии (классы, препараты), осложнения, сопутствующие заболевания, уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). Определение HbA_{1c} выполнялось методом жидкостной ионообменной хроматографии высокого давления на анализаторах гликозилированного гемоглобина D-10 (Bio-Rad Laboratories, США) в условиях БУЗОО «Клинический диагностический центр». Критерии исключения: сахарный диабет 1 типа, неполнота сведений, ошибки ввода данных. В соответствии с критериями включения/исключения из общей выборки, содержащей сведения о 1451 пациенте, в анализ были включены данные 1202 пациентов (82,84%). Проверка нормальности распределения производилась с использованием метода Шапиро–Уилка. При законе распределения, отличном от нормального, данные записывались как медиана, верхний (UQ) и нижний (LQ) квартили. Проводился анализ таблиц сопряженности для двух независимых групп с применением критерия χ^2 (с поправкой Йейтса при малом количестве наблюдений), при сравнении рядов непрерывных количественных данных — корреляционный анализ (критерий Спирмена). Для поиска статистически значимых связей между количественными непрерывными и дискретными порядковыми данными рассчитывалось корреляционное отношение (η), введенное К. Пирсоном (показатель нелинейной связи по отношению одного параметра к другому). Для сравнения независимых выборок по количественному признаку использовались критерии Краскела–Уоллиса (H) и Манна–Уитни (U). Критическое значение уровня значимости (p) принималось

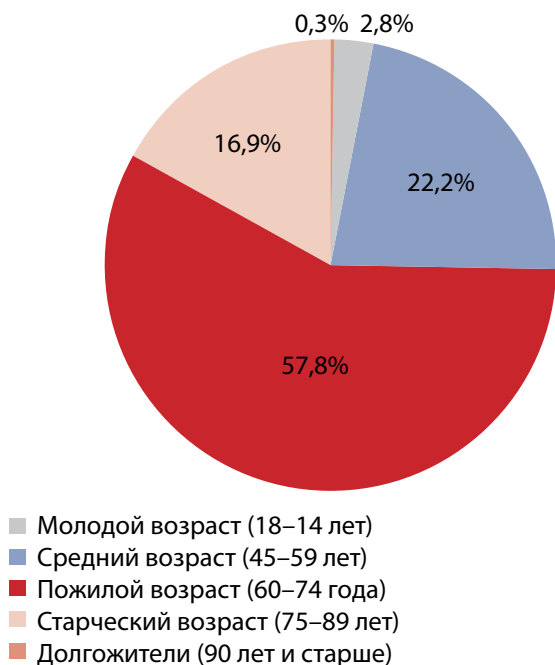


Рисунок 1. Характеристика пациентов по возрастным группам.

равным 5%. Статистический анализ проводился с использованием программных пакетов анализа Microsoft Excel, Statistica 13.0 (StatSoft Inc., США, trial-версия).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В анализ включены данные 1202 пациентов с СД2, что составило 2,35% от общей численности пациентов с СД2 в регионе ($n=51\,163$). Средний возраст включенных лиц составил 66 лет (LQ 60,0; UQ 72), из них мужчин — 360 (29,95%). Средняя длительность СД2 составила 8,0 года (LQ 3,0; UQ 13,0). Возрастная характеристика группы: молодой возраст (до 45 лет) — 33 пациента, средний возраст (45–60 лет) — 265 пациентов, пожилой

возраст (60–75 лет) — 697 пациентов, старческий возраст (75–90 лет) — 203 пациента, возраст долгожителя (старше 90 лет) — 4 пациента. Из 1202 пациентов, которые были включены в анализ, 75,21% ($n=904$) составляли лица старше 60 лет, 25% ($n=298$) относились к возрастной группе от 18 до 59 лет (рис. 1).

По данным регистра, в рассматриваемой группе пациентов осложнения диабета были зарегистрированы в 64,22% случаев ($n=772$). Среди зарегистрированных осложнений на первом месте была диабетическая нейропатия ($n=452$; 37,60%), на втором месте — макроангиопатия ($n=309$; 25,71%), на третьем месте — диабетическая нефропатия ($n=229$; 19,05%), диабетическая ретинопатия ($n=183$; 15,22%). Диабетическая катаракта регистрировалась в 32,20% ($n=387$) случаев, синдром диабетической стопы — у 42 пациентов (3,49%), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) зафиксирована в 23,88% случаев ($n=287$). Острые сосудистые катастрофы (цереброваскулярные заболевания (острое нарушение мозгового кровообращения, инсульт) и/или инфаркт миокарда) были зарегистрированы в 10,48% наблюдений ($n=126$). Ассоциированная артериальная гипертензия имела место у 885 пациентов (73,63%).

В целом с увеличением возраста пациентов снижалась доля лиц с отсутствием зарегистрированных осложнений СД2 (табл. 1).

Закономерно была зарегистрирована сильная положительная корреляция распространенности осложнений СД с возрастом ($r=0,68$; $p<0,05$). Длительность СД2 различалась в возрастных группах (критерий Краскела–Уоллиса; $p<0,001$): длительность заболевания возрастала к каждой последующей возрастной группе (для любых парных сравнений $p<0,001$). Среди пациентов старшей возрастной группы (пожилой и старческий возраст) значимо реже регистрировалось отсутствие осложнений СД, значимо чаще — 2 и более осложнений, выявляемых в целом в 35,39% случаев (табл. 2).

Таблица 1. Характеристика длительности и осложнений сахарного диабета 2 типа в различных возрастных группах пациентов

Возрастная группа, лет	Количество пациентов/мужчин, абс.	Длительность СД2, лет	Осложнения СД, абс./%			
			нет	1	2	более 2
<45	33/17	2,0 (1,0; 3,5)	28/84,85	4/12,12	1/3,03	–
45–59	265/97	5,0 (2,0; 10,0)	151/56,98	57/21,51	38/14,34	19/7,17
60–74	697/199	8,0 (4,0; 13,0)	291/41,75	193/27,69	130/18,65	83/11,91
>75–90	207/47	12,0 (6,0; 18,0)	53/26,60	47/22,71	47/22,71	60/28,99

Таблица 2. Частота регистрации осложнений сахарного диабета 2 типа в основных возрастных группах

Осложнения СД	Возраст пациентов		χ^2 ; p
	молодой и средний (18–59 лет), $N=298$	пожилой и старческий (60 лет и старше), $N=904$	
Нет, абс./%	179/60,07	344/38,05	43,298; 0,001
1, абс./%	61/20,47	240/26,55	4,095; 0,043
2, абс./%	39/13,09	177/19,58	5,976; 0,015
Более 2, абс./%	19/6,38	143/15,92	16,337; 0,001

Заболевания/состояния, определяющие риск неблагоприятных последствий гипогликемии (заболевания атеросклеротического генеза, синдром диабетической стопы, хроническая болезнь почек 3–5 стадий, большая продолжительность СД), в общей группе регистрировались в 38,27% случаев ($n=460$), чаще — среди лиц пожилого/старческого возраста в сравнении с пациентами молодого/среднего возраста (44,35% и 19,79% соответственно; $\chi^2=56,189$; $p=0,001$).

Терапия СД2 была представлена только немедикаментозной в 5,57% ($n=67$) случаев, остальные пациенты получали сахароснижающую терапию: инсулинотерапию — 26,87% ($n=323$), неинсулиновые сахароснижающие препараты — 67,55% ($n=812$) случаев. Следует отметить, что в общей группе 606 пациентов (50,42%) получали препараты, характеризующиеся повышенным риском гипогликемии (препараты сульфонилмочевины (ПСМ) и/или инсулин). Среди ПСМ наиболее часто применялся гликлазид МВ ($n=303$; 96,20%), значительно реже — глибенкламид ($n=11$; 3,20%), глимеиприд ($n=2$; 0,58%). Характеристика сахароснижающей терапии в возрастных группах представлена в табл. 3.

Уровень HbA_{1c} составил 7,1% (LQ 6,5; UQ 8,5). При этом у половины пациентов с СД2 ($n=602$; 50,08%) регистрировался уровень HbA_{1c} в 2 крайних диапазонах значений, в соотношении 1:1 (<6,5% и >8,5%) (рис. 2).

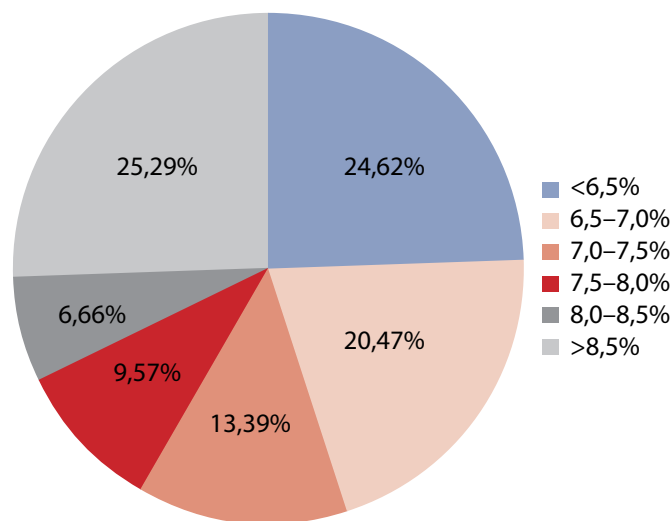


Рисунок 2. Характеристика достигнутого уровня гликированного гемоглобина, 2019 г. ($n=1202$).

HbA_{1c} <7% регистрировался в 45,09% случаев, 7–7,9% — у 22,96% пациентов. Имея сопоставимый порядок, указанные показатели были статистически значимо ниже соответствующих среднероссийских данных (федеральный регистр СД, 2018 г.) — 52,2% ($\chi^2=24,33$; $p<0,001$) и 29,4% ($\chi^2=23,99$; $p<0,001$) (регистр СД, 2018 г. [1]).

Таблица 3. Характеристика сахароснижающей терапии, абс./%

Терапия	Возрастная группа			
	45 лет, N=33	45–59 лет, N=265	60–74 года, N=697	>75–90 лет, N=207
Немедикаментозная терапия	–	4/1,51	28/4,02	35/16,91
Неинсулиновые препараты	26/78,79	182/68,68	486/69,72	118/57,00
Монотерапия	19/57,58	125/47,17	401/57,53	105/50,72
2 ССП	9/27,27	100/37,74	192/27,55	27/13,04
3 ССП	–	14/5,28	15/2,15	3/1,45
метформин	25/75,76	230/86,79	579/83,07	83/40,10
ПСМ	6/18,18	87/32,93	187/26,83	68/32,85
идПП-4	3/9,09	29/94	42/6,03	15/7,25
глифлозины	3/9,09	20/7,54	20/2,87	1/0,48
АрГПП-1	–	1/0,38	1/0,14	1/0,48
Инсулинотерапия	7/21,21	79/29,81	183/26,25	54/26,09
Монотерапия	4/12,12	22/8,30	61/8,75	36/17,39
+1 ССП	2/6,06	30/11,32	87/12,48	16,73
+2 ССП	–	26/9,81	33/4,73	2/0,97
+3 ССП	–	1/0,38	2/0,29	–
+ ПСМ	1/3,03	22/8,30	33/4,73	9/4,35
Базис-болюсная терапия	3/9,09	43/16,23	80/11,47	16/7,73
Смешанные инсулины	2/6,06	11/4,15	59/8,46	23/11,11
ИКД/ИУКД	–	–	1/0,14	–
ИСД/ИДД/ИУДД	2/6,06	15/5,66	44/6,31	15/7,25

Примечания: ССП — сахароснижающие препараты; идПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа; АрГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1; ПСМ — препараты сульфонилмочевины; ИКД — инсулин короткого действия; ИУКД — инсулин ультракороткого действия; ИСД — инсулин средней длительности действия; ИДД — инсулин длительного действия; ИУДД — инсулин ультра- или сверхдлительного действия.

Таблица 4. Характеристика достигнутого уровня гликированного гемоглобина в разных возрастных группах

Показатель	Возрастная группа			
	<45 лет, N=33	45–59 лет, N=265	60–74 года, N=697	>75–90 лет, N=207
HbA _{1c} %, Me (LQ; UQ)	7,50 (6,70; 8,40)	7,50 (6,50; 9,25)	7,00 (6,40; 8,30)	6,90 (6,40; 8,00)
HbA _{1c} <6,0%, абс./%	1/3,03	16/6,04	57/8,18	23/11,11
HbA _{1c} 6–6,5%, абс./%	2/6,06	41/15,47	125/17,93	31/14,98
HbA _{1c} 6,5–7,0%, абс./%	10/30,30	45/16,98	140/20,09	51/24,64
HbA _{1c} 7,0–7,5%, абс./%	3/9,09	30/11,32	102/14,63	26/12,56
HbA _{1c} 7,5–8,0%, абс./%	4/12,12	25/9,43	63/9,04	23/11,11
HbA _{1c} 8,0–8,5%, абс./%	5/15,15	16/6,04	47/6,74	12/5,79
HbA _{1c} >8,5%, абс./%	8/24,24	92/34,72	163/23,39	41/19,81

При оценке достигнутого уровня HbA_{1c} указанный показатель находился выше индивидуального целевого уровня в 43,34% случаев (n=521). Уровень HbA_{1c} <6,5% регистрировался в четверти случаев (n=296; 24,62%), при этом 79,73% (n=236) указанных пациентов составляли пациенты старшего возраста (60 лет и старше). Характеристика уровня HbA_{1c} в различных возрастных группах подробно представлена в табл. 4.

Обращает на себя внимание то, что в общей группе пациентов в 97 случаях (8,07%) HbA_{1c} был <6,0%, что составило 32,77% наблюдений HbA_{1c} <6,5%. Вопреки ожидаемому, в общей группе уровень HbA_{1c} не обнаружил существенных связей с возрастом пациентов и длительностью заболевания ($\eta=-0,105$ и $\eta=-0,178$; $p<0,05$), такая же закономерность была выявлена среди пациентов с HbA_{1c} <7,0% ($\eta=-0,059$ и $\eta=-0,103$; $p>0,05$), с HbA_{1c} <6,5% ($\eta=-0,091$ и $\eta=-0,205$; $p>0,05$), с HbA_{1c} <6,0% ($\eta=0,169$ и $\eta=-0,170$; $p>0,05$). В общей группе также не было выявлено клинически значимых связей между уровнем HbA_{1c} и полом пациентов ($\eta=0,127$; $p<0,05$), применением инсулинотерапии ($\eta=0,318$; $p<0,05$), в том числе базис-болюсной инсулинотерапии ($\eta=0,210$; $p<0,05$), неинсулиновой моно- ($\eta=-0,267$; $p<0,05$) или комбинированной терапии ($\eta=0,183$; $p<0,05$), применением ПСМ и/или инсулинотерапии ($\eta=0,411$; $p<0,05$). В общей группе пациентов вклад всех перечисленных факторов в формирование результирующего признака «HbA_{1c}» составил 47,8%, что предполагает наличие других влияющих факторов.

Уровень HbA_{1c} (%) среди пациентов, получающих ПСМ и/или инсулин, составил 8,00% (LQ 7,00; UQ 9,30) и значительно отличался от показателя пациентов, получающих прочие препараты (6,60; LQ 6,20; UQ 7,20; U; $p<0,001$). В то же время среди пациентов, получающих ПСМ и/или инсулин, в сравнении с пациентами с другой сахароснижающей терапией значительно реже регистрировался уровень HbA_{1c} <7% (25,59% и 66,61% соответственно; $\chi^2=210,54$; $p<0,001$), <6,5% (11,39% и 38,42% соответственно; $\chi^2=113,19$; $p<0,001$), <6,0% (4,95% и 11,58% соответственно; $\chi^2=43,298$; $p=0,001$), чаще — уровень HbA_{1c} >8,5% (40,59% и 10,57% соответственно; $\chi^2=157,56$; $p=0,001$).

Среди пациентов, получающих базис-болюсный режим инсулинотерапии, HbA_{1c} составил 8,30% (LQ 7,10; UQ 9,80), значительно отличаясь от показателя остальных пациентов (7,00% (LQ 6,40; UQ 8,20; U; $p<0,001$). Пациенты, получающие базис-болюсную терапию, также значительно отличались большей частотой регистрации HbA_{1c} >8,5%

(47,89% и 122,17% соответственно; $\chi^2=46,231$; $p<0,001$), меньшей частотой регистрации HbA_{1c} <6,5% (9,15% и 26,51% соответственно; $\chi^2=17,154$; $p=0,001$), HbA_{1c} <7,0% (17,61% и 48,19% соответственно; $\chi^2=44,718$; $p<0,001$), не выделяясь частотой HbA_{1c} <6,0% (7,75% и 8,02% соответственно; $\chi^2=0,005$; $p=1,000$).

Оценка HbA_{1c} в возрастных группах продемонстрировала наличие значимых отличий (H; $p=0,004$): возраст <45 лет — HbA_{1c} 7,5% (LQ 6,7; UQ 8,4); возраст 45–59 лет — HbA_{1c} 7,5% (LQ 6,5; UQ 9,25); возраст 60–74 года — HbA_{1c} 7,0% (LQ 6,4; UQ 8,3); возраст ≥75 лет — HbA_{1c} 6,9% (LQ 6,4; UQ 8,0). Однако различия касались только уровня HbA_{1c} в отдельных категориях: у пациентов в возрастных категориях «60–74» и «≥75» HbA_{1c} был значимо ниже, чем у пациентов среднего возраста (U=8023,50; $p=0,002$ и U= 2293,5; $p=0,002$ соответственно).

При сравнении уровня HbA_{1c} в старшей возрастной группе (пожилой возраст и старше) и в группе более молодого возраста было отмечено, что в старшей возрастной группе уровень HbA_{1c}, превышающий 8,5%, регистрировался в пятой части случаев (22,57%, n=204), а среди пациентов молодого и среднего возраста — в трети наблюдений (33,56%; n=100; $\chi^2=13,348$; $p<0,001$). Следует отметить, что в старшей возрастной группе значительно чаще встречались пациенты с атеросклеротическими ССЗ (АССЗ) и/или ХБП 3–5 стадий в анамнезе, чем среди пациентов молодого и среднего возраста (n=394; 43,58% и n=58; 19,46% соответственно; $\chi^2=53,339$; $p=0,001$). HbA_{1c} <7% встречался в 47,23% (n=427) случаев в старшей возрастной группе и в 38,59% (n=115) среди более молодых пациентов ($\chi^2=6,718$; $p=0,01$). Среди пациентов старшего возраста с HbA_{1c} <7,0% каждый пятый получал комбинированную неинсулиновую сахароснижающую терапию (n=237; 19,72%), каждый третий (n=121; 28,34%) получал ПСМ и/или инсулин, 38,64% (n=165) имели АССЗ и/или ХБП 3–5 стадий.

Вопреки ожидаемому, уровень HbA_{1c} <6,5%, отражающий жесткий контроль гликемии, не выявил статистически значимых различий между группами (табл. 5). Указанный уровень HbA_{1c} регистрировался у каждого пятого пациента молодого возраста и примерно у каждого четвертого пациента старшей возрастной группы. Таким образом, была обнаружена тенденция к более высокой частоте HbA_{1c} <6,5% среди пациентов старшей возрастной группы, не достигшая, однако, статистической значимости ($p=0,067$).

Таблица 5. Частота выявления уровня гликированного гемоглобина ниже 6,5% и ниже 6,0% в основных возрастных группах

Показатель, абс./%	Возрастная группа		χ^2 ; p
	молодой и средний, N=298	пожилой и старше, N=904	
HbA _{1c} <6,5%	60/20,13	236/26,11	$\chi^2=3,343$; p=0,067
Атеросклеротические заболевания/ХБП	12/20,00	98/41,53	$\chi^2=7,759$; p=0,006
ПСМ и/или инсулин	11/18,33	58/24,58	$\chi^2=0,439$; p=0,508
Комбинированная неинсулиновая терапия	10/16,67	26/11,02	$\chi^2=0,291$; p=0,590
Базис-болюсная инсулинотерапия	5/8,33	10/4,24	$\chi^2=0,226$; p=0,635
HbA _{1c} <6,0%	17/5,70	80/8,85	$\chi^2=2,076$; p=0,150
Атеросклеротические заболевания/ХБП	4/23,53	39/48,75	$\chi^2=2,665$; p=0,103
ПСМ и/или инсулин	6/35,29	24/30,00	$\chi^2=0,118$; p=0,732
Комбинированная неинсулиновая терапия	3/17,65	10/12,50	$\chi^2=0,031$; p=0,863
Базис-болюсная инсулинотерапия	3/17,65	9/11,25	$\chi^2=1,251$; p=0,264

Обращает на себя внимание то, что при уровне HbA_{1c} <6,5% 41,53% пациентов в возрасте 65 лет и старше имели АССЗ и/или ХБП, четверть пациентов (24,58%) получали препараты, характеризующиеся повышенным риском гипогликемии. Среди пациентов этой возрастной группы с указанным уровнем HbA_{1c} 19,07% (n=45), имея АССЗ и/или ХБП 3–5 стадии, получали в качестве сахароснижающей терапии ПСМ и/или инсулин. Подобная клиническая ситуация в группе пациентов более молодого возраста встречалась реже (n=5; 8,33%; $\chi^2=3,199$; p=0,074), причем 3/5 пациентов имели HbA_{1c} <6,0%.

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным исследования, в группе из 1202 пациентов с СД2 уровень HbA_{1c} составил 7,1% (LQ 6,5; UQ 8,5). У половины пациентов (n=602; 50,08%) регистрировался уровень HbA_{1c} в 2 крайних диапазонах значений, в соотношении 1:1 (<6,5% и >8,5%). При оценке достигнутого уровня HbA_{1c} относительно целевого уровня, он был выше целевого диапазона — в 43,34% случаев (n=521), HbA_{1c} <7% зарегистрирован в 45,09% случаев, а уровень 7–7,9% — у 22,96% пациентов. Имея сопоставимый порядок, указанные показатели были статистически значимо ниже соответствующих среднероссийских данных (Федеральный регистр СД, 2018 г.). Не установлено связей клинически значимой силы уровня HbA_{1c} с полом, возрастом пациентов, длительностью заболевания и особенностями терапии. С достаточно высокой частотой регистрировался жесткий контроль гликемии: уровень HbA_{1c} <6,5% отмечался в четверти случаев (24,62%), в том числе <6,0% он был в 97 случаях, что составило треть всех случаев жесткого контроля гликемии. При этом большинство случаев HbA_{1c} <6,5% приходилось на пациентов 60 лет и старше (79,73%). В старшей возрастной группе достоверно реже регистрировался уровень, превышающий 8,5% (p<0,05), значимо чаще выявлялся HbA_{1c} <7% (p<0,05), имелась тенденция к большей частоте HbA_{1c} <6,5%, отражающей жесткий контроль гликемии (p=0,067). В последнем случае среди пациентов в 41,53% наблюдений имелись данные о наличии АССЗ и/или ХБП 3–5 стадий, в четверти случаев в терапии применялись

ПСМ и/или инсулин (24,58%), практически каждый пятый пациент, имея атеросклеротическое заболевание и/или ХБП 3–5 ст., получал ПСМ и/или инсулин.

Многие исследования показали, что жесткий гликемический контроль, принося некоторые преимущества в отношении диабетической ретинопатии, неэффективен в отношении конечных сердечно-сосудистых точек и может быть связан с неблагоприятными событиями, связанными с гипогликемическими последствиями, особенно у пожилых пациентов [7–13]. Принятая Американской диабетической ассоциацией, Европейской ассоциацией по изучению диабета, Российской ассоциацией эндокринологов позиция по персонализации целевого уровня HbA_{1c} в диапазоне от <6,5% до <8,5% подразумевает более свободные цели терапии в пожилом возрасте, основанные на оценке риска гипогликемии, наличия заболеваний атеросклеротического генеза, старческой астении и социальной адаптации [2, 14, 15]. В связи с этим в течение последних лет сформировалось понимание избыточности лечения пациентов с СД (сахароснижающей, гипотензивной терапии) как варианта неадекватного контроля заболевания, не уступающего по своей клинической значимости отсутствию достижения соответствующих целевых значений.

По данным зарубежных авторов, чрезмерное лечение, определяемое как лечение в случаях, когда потенциальный вред превышает возможную пользу, является распространенным явлением в практической медицине, помимо негативных клинических последствий, существенно повышающим затраты здравоохранения [7].

Как справедливо замечено, достижение «жесткого» гликемического контроля СД не является самоцелью и может свидетельствовать об избыточности терапии, если пациенты, достигшие HbA_{1c} <7%, имеют минимальную потенциальную пользу, повышенный риск негативных последствий и/или продолжительность жизни короче, чем период времени, необходимый для получения клинических преимуществ [7]. По данным Lipska и соавт., в США около 60% пациентов пожилого возраста с СД2 с ограниченной продолжительностью жизни имеют HbA_{1c} <7%, в 60% случаев получая инсулин и/или ПСМ [4]. С другой стороны, по некоторым данным, до 50% пациентов, получающих инсулин и/или ПСМ, в возрасте 75 лет и старше

имеют $HbA_{1c} < 7\%$ [16]. По данным исследователей из США, именно такие пациенты имеют наибольший риск госпитализаций по поводу гипогликемии [17]. В нашем исследовании были получены сопоставимые данные: уровень HbA_{1c} менее 7% в старшей возрастной группе был зарегистрирован у 47,57% пациентов, среди которых примерно каждый третий получал ПСМ и/или инсулин (28,34%), каждый пятый — комбинированную неинсулиновую сахароснижающую терапию (19,72%). Кроме того, по нашим данным, 38,64% пациентов пожилого и старческого возраста с $HbA_{1c} < 7\%$ имели АССЗ и/или ХБП 3–5 стадий.

Следует отметить, что в зарубежных исследованиях критерии избыточной терапии разнятся. Так, в турецком исследовании за чрезмерное лечение принимали $HbA_{1c} < 6,5\%$ в сочетании с использованием 2 и более пероральных сахароснижающих препаратов или инсулина. Среди пациентов пожилого возраста (65 лет и старше) указанные критерии были выполнены для 9,8% пациентов [18]. В нашем наблюдении среди лиц пожилого возраста и старше примерно каждый четвертый пациент (26,11%) имел уровень $HbA_{1c} < 6,5\%$, из них 24,58% получили ПСМ и/или инсулин, 11,02% — комбинированную неинсулиновую терапию. Более того, практически каждый десятый пациент (8,85%) из старшей возрастной группы имел $HbA_{1c} < 6,0\%$.

Целью сахароснижающей терапии при СД2 является снижение риска развития осложнений СД при минимизации вреда, связанного с терапией, и, таким образом, увеличение как продолжительности жизни, так и качества жизни, связанного со здоровьем. Данные о смертности в ACCORD продемонстрировали, что потенциальные риски интенсивного гликемического контроля ($HbA_{1c} < 6,0\%$) могут перевешивать его преимущества у пациентов с более высоким сердечно-сосудистым риском [19]. Отдаленные результаты исследования ADVANCE (целевой $HbA_{1c} < 6,5\%$), хотя и не выявили вреда, но также не выявили и сердечно-сосудистых преимуществ интенсивного контроля гликемии, что также актуализирует вопрос о рациональности лекарственной нагрузки, особенно в группе пациентов высокого риска [20]. Метаанализы исследований интенсивного гликемического контроля показывают, что снижение уровня глюкозы может вызывать скромное, но статистически значимое уменьшение основных исходов ССЗ, в первую очередь нефатального инфаркта миокарда, но не оказывает существенного влияния на смертность [21–24]. Однако такое преимущество снижения уровня глюкозы при ССЗ незначительно по сравнению с коррекцией других факторов риска ССЗ [25]. В связи с этим определение целевого уровня HbA_{1c} действительно должно быть взвешенным и максимально индивидуализированным.

Установление факта неадекватности терапии, безусловно, преследует цель выявления группы пациентов, нуждающихся в ее коррекции. Деинтенсификация терапии — следующий шаг в тактике ведения пациентов с избыточностью лечения, имеющий важное клинико-экономическое значение. С одной стороны, обоснованная деинтенсификация терапии снижает прямые расходы на лечение. С другой стороны, устраняя полипрагмазию, позволяет предотвратить ее значимые клинические последствия. Для сахароснижающих препаратов это прежде всего гипогликемия и ее последствия.

Причисляя пациентов с избыточным снижением HbA_{1c} в группу риска по развитию гипогликемии, следует подчеркнуть, что с клинической точки зрения HbA_{1c} отнюдь не является надежным маркером указанного риска. Взаимосвязь между риском гипогликемии и интенсивностью лечения существенно отличается от взаимосвязи между риском гипогликемии и достигнутым уровнем HbA_{1c} . В ряде исследований показано, что по крайней мере частота «самозаявленных» (self-reported) тяжелых гипогликемий либо ассоциирована с повышением HbA_{1c} , либо от него не зависит [17, 26]. Тем не менее снижение HbA_{1c} до уровня, отражающего жесткий контроль гликемии, всегда следует рассматривать с точки зрения преимуществ и недостатков, соответственно, — необходимости деинтенсификации терапии. Эксперты подчеркивают, что достижение $HbA_{1c} < 6,5\%$ возможно лишь при условии его безопасности, отсутствия гипогликемии или других побочных эффектов [14]. Принципиально важно выделять пациентов, имеющих потенциальный риск гипогликемии, ассоциированный с сахароснижающими средствами, в частности инсулином и ПСМ. В связи с этим как минимум четверть пациентов пожилого возраста и старше, имеющих $HbA_{1c} < 6,5\%$ и получающих СМ и/или инсулин, представляют собой группу, однозначно нуждающуюся в деинтенсификации терапии. На наш взгляд, при прочих равных условиях это именно та группа больных СД2, которая нуждается в скорейшей деинтенсификации терапии. Безусловно, настораживающим является факт, что именно среди пациентов старшей возрастной группы, по данным регистра, чаще отмечается избыточность терапии, косвенно свидетельствуя о несвоевременности принятия клинического решения. Это наблюдение вполне соотносится с данными зарубежных коллег, демонстрирующими, что деинтенсификация сахароснижающей терапии в старшей возрастной группе проводится лишь в четверти случаев [18, 27].

Безусловно, следует отметить, что в старшей возрастной группе в качестве желательных обсуждаются более высокие уровни HbA_{1c} . При этом, в отличие от отечественных клинических рекомендаций, рассматриваются уровни HbA_{1c} с указанием нижней границы рекомендованного диапазона. В японских клинических рекомендациях, обозначающих нижнюю границу целевого диапазона гликемии для трех категорий пациентов старшего возраста с различными характеристиками функциональных возможностей и наличием/отсутствием старческой астении: $< 7,5\%$ (нижняя граница 6,5%), $< 8\%$ (нижняя граница 7,0%), $< 8,5\%$ (нижняя граница 7,5%) [28].

В рекомендациях других экспертных сообществ обозначаются более высокие нижние границы диапазонов HbA_{1c} для пациентов старшего возраста. В частности, экспертная группа Американского общества гериатров так обозначила целевой уровень HbA_{1c} для старшей возрастной группы:

- целевой уровень у пожилых пациентов обычно должен составлять от 7,5 до 8,0% (уровень доказательств 1А);
- HbA_{1c} между 7,0 и 7,5% может быть приемлемым, если может быть безопасно достигнут у здоровых пожилых пациентов с небольшим количеством сопутствующих заболеваний и хорошим функциональным статусом;

- HbA_{1c} 8,0–9,0% подходит для пожилых людей с множественными сопутствующими заболеваниями, плохим здоровьем и ограниченной ожидаемой продолжительностью жизни (уровень доказательств IIA);
- существует потенциальный вред в снижении HbA_{1c} до <6,5% у пожилых пациентов с СД 2 типа [29].

Рекомендации эндокринологического общества по ведению диабета в старшей возрастной группе (65 лет и старше) уточняют не только клинический и функциональный статус пациентов, но и характер терапии. Так, при применении инсулина и/или ПСМ, глинидов обозначаются целевые диапазоны HbA_{1c} для 3 категорий пациентов (1 — здоровые; 2 — промежуточная категория; 3 — плохое состояние здоровья): $\geq 7,0$ –<7,5%; $\geq 7,5$ –<8,0% и $\geq 8,0$ –<8,5% [30]. Исходя из подобного подхода, в нашем наблюдении группа пациентов, нуждающихся в деинтенсификации текущей терапии, может быть еще более широкой.

HbA_{1c} является косвенным показателем среднего уровня гликемии и имеет известные ограничения (наличие гемоглобинопатий, анемии, терминальная стадия ХБП, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и пр.). Кроме того, как известно, HbA_{1c} не обеспечивает оценки вариабельности гликемии или гипогликемии. В связи с этим полученные нами данные по различиям частоты регистрации HbA_{1c} <6,0, <6,5, <7,0, >8,5% между пациента-

ми, получающими и не получающими ПСМ и/или инсулин, базис-болюсную инсулинотерапию, трудно трактовать однозначно. Однако с клинической точки зрения, безусловно, особое внимание следует обращать именно на HbA_{1c}, результат которого близок к порогу, который может побудить к изменению медикаментозной терапии [14].

Принимая во внимание объективную ограниченность трактовки HbA_{1c}, рекомендации Американской диабетической ассоциации по целевому HbA_{1c}, дополненные желательным диапазоном гликемии, выглядят заслуживающими внимания, особенно в группе пациентов старшего возраста (табл. 6). Так, в группе взрослых пациентов вне беременности определяются следующие показатели: целевой HbA_{1c} <7,0%, целевая препрандиальная глюкоза капиллярной крови 4,4–7,2 ммоль/л, целевая пиковая постпрандиальная глюкоза капиллярной крови <10,0 ммоль/л. В то же время для пациентов старшей возрастной группы рекомендации включают такие параметры, как «глюкоза крови натощак и препрандиально» и «глюкоза крови перед сном». В рекомендациях выделяются три категории пациентов старшего возраста по признакам наличия и выраженности сопутствующих хронических заболеваний, состояния когнитивного и функционального статуса с различными характеристиками длительности жизни (см. табл. 6).

Таблица 6. Объединенное резюме рекомендаций по контролю гликемии в старшей возрастной группе пациентов (ADA, 2020), цитируется по [14]

Группа пациентов	Обоснование	Целевой уровень		
		HbA _{1c} , %	глюкоза крови натощак и препрандиально, ммоль/л	глюкоза крови перед сном, ммоль/л
Здоровые (несколько сосуществующих хронических заболеваний, сохраненный когнитивный и функциональный статусы)	Более длинная ожидаемая продолжительность жизни	<7,5	5,0–7,2	5,0–8,3
Сложные / промежуточные характеристики (множественные сосуществующие хронические заболевания*, или 2+ нарушений инструментальных действий по удовлетворению повседневных нужд, или когнитивные нарушения легкой и средней степени тяжести)	Промежуточная ожидаемая продолжительность жизни, высокая лекарственная нагрузка, подверженность гипогликемии, риск падения	<8,0	5,0–8,3	5,6–10,0
Очень сложные / плохое здоровье (потребность в долгосрочном уходе, или терминальная стадия хронических заболеваний**, или умеренные или тяжелые когнитивные нарушения, или зависимость от 2+ нарушений инструментальных действий по удовлетворению повседневных нужд)	Ограниченная ожидаемая продолжительность жизни делает выгоды неопределенными	<8,5%'	5,6–10,0	6,1–11,1

Примечание: * Сосуществующие хронические заболевания — состояния достаточно серьезные, чтобы требовать медикаментозного лечения или изменения образа жизни, могут включать артрит, рак, застойную сердечную недостаточность, депрессию, эмфизему, падения, артериальную гипертензию, недержание мочи, ХБП 3–6 стадий, инфаркт миокарда и инсульт. «Множественные» — по крайней мере три, пациенты могут иметь пять или более; ** Наличие одной терминальной стадии хронического заболевания, например стадии 3–4 ХСН или кислородзависимое заболевание легких; ХБП, требующая диализа, или неконтролируемый метастатический рак могут вызывать значительные симптомы или нарушения функционального состояния, значительно сокращают продолжительность жизни.

' — Уровень HbA_{1c} 8,5% приравнивается к предполагаемой средней глюкозе 11,1 ммоль/л. Цели выше 8,5% не рекомендуются, так как они могут подвергать пациентов риску более частого и более высокого уровня глюкозы, рискам, связанным с глюкозурией, дегидратацией, риску развития гипергликемического гиперосмолярного синдрома, плохого заживления ран.

Деинтенсификация терапии (синоним в зарубежной литературе — *deprescribing*) подразумевает снижение дозы препарата, переход на более безопасный препарат или прекращение приема лекарственного средства. По мнению канадских экспертов (врачи общей практики, эндокринологи, фармацевты), рекомендации по деинтенсификации терапии в старшей возрастной группе должны выполняться для пациентов старше 65 лет, принимающих ≥ 1 антигипергликемических препаратов для лечения СД2 и отвечающих ≥ 1 из следующих критериев:

- принадлежность к группе риска гипогликемии (вследствие преклонного возраста, чрезмерно интенсивного контроля гликемии, множественных сопутствующих заболеваний, лекарственных взаимодействий, гипогликемии в анамнезе или отсутствия распознавания гипогликемии, нарушения функции почек или приема ПСМ или инсулина);
- подверженность риску возникновения других побочных эффектов сахароснижающих препаратов;
- преимущества (польза) терапии неопределенны вследствие ослабленности, деменции или ограниченной продолжительности жизни [31].

При этом авторы рекомендаций совершенно справедливо обозначают необходимые клинические решения: деинтенсификация сахароснижающей терапии (*deprescribing*) препаратами, способствующими развитию гипогликемии; деинтенсификация терапии у пациентов, испытывающих или находящихся в группе риска неблагоприятных эффектов; индивидуализация гликемических целей и деинтенсификация терапии в соответствии с ними [31]. Мы полагаем, что во всех обозначенных нами случаях избыточности терапии требуется как минимум скорейшая дополнительная индивидуальная клиническая оценка, а в старшей группе пациентов — деинтенсификация терапии.

В своей работе мы сконцентрировали внимание на пациентах старшей возрастной группы, как наиболее уязвимых для клинических последствий избыточной сахароснижающей терапии. Именно этой группе пациентов посвящены исследования и клинические рекомендации зарубежных коллег. Однако следует помнить, что понятия «избыточность» и «деинтенсификация» терапии универсальны и применимы к определенным клиническим ситуациям, которые возможны в любом возрасте. В отсутствие единого подхода еще сложнее обсуждать данную тему в группе пациентов более молодого возраста. В нашем исследовании жесткий контроль гликемии был достигнут, несмотря на наличие факторов риска тяжелой гипогликемии и одновременное применение ПСМ и/или инсулина у 8,33% пациентов молодого и среднего возраста. Как правило, в реальной клинической практике в подобных случаях врачебное решение основывается прежде всего на переносимости терапии, т.е. наличии гипогликемии, в том числе эпизодов самозаявленной легкой гипогликемии. Однако следует помнить о феномене нарушения распознавания гипогликемии. Так, отсутствие и нарушение распознавания гипогликемии, по российским данным, встречается у пациентов с СД2 в 21,1 и 32,1% случаев соответственно и не зависит от длительности диабета и инсулинотерапии как таковой [32]. Таким образом, несмотря на редкость регистрации среди лиц молодого и среднего возраста с СД2, ситуации

избыточности терапии возможны и могут быть клинически недооценены.

В российских «Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным СД» ясно обозначается необходимость снижения риска гипогликемии, тем не менее отсутствуют четкие рекомендации по их профилактике [2, 33]. Своевременная деинтенсификация лекарственной нагрузки как вариант оптимизации сахароснижающей терапии, безусловно, нуждается в полноценном внимании экспертов. В недавно опубликованном отечественном обзоре современной литературы, посвященной данной теме, авторами справедливо обозначены основные цели разработки концепции депрескрайбинга сахароснижающих препаратов: формирование четких показаний, дальнейшее изучение результатов депрескрайбинга сахароснижающих средств в клинических исследованиях; разработка алгоритма и промежуточных точек контроля его результатов; подготовка соответствующих клинических рекомендаций [33].

Ограничения исследования. Можно предполагать, что не все факторы, влияющие на клиническую трактовку HbA_{1c} и упомянутые выше, были отражены в регистре. В связи с отсутствием в нем данных о функциональной активности и наличии/отсутствии старческой астении/деменции эти параметры не учитывались при расчете целевого HbA_{1c} , что могло привести к занижению уровня целевого HbA_{1c} и, соответственно, к недооценке распространенности избыточного снижения HbA_{1c} среди больных с СД2 в старшей возрастной группе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Используя выборку пациентов СД2 из регионального регистра СД, мы показали, что уровень $HbA_{1c} < 6,5\%$ отмечается в четверти случаев (24,62%), в том числе $HbA_{1c} < 6,0\%$ был зарегистрирован в 97 случаях, что составило треть от всех случаев жесткого контроля гликемии. При этом большинство наблюдений $HbA_{1c} < 6,5\%$ приходилось на пациентов 60 лет и старше (79,73%). В старшей возрастной группе (в сравнении с пациентами молодого и среднего возраста) значимо чаще выявлялся $HbA_{1c} < 7\%$ ($p < 0,05$), имелась тенденция к большей частоте $HbA_{1c} < 6,5\%$, отражающей жесткий контроль гликемии ($p = 0,067$). Среди пациентов пожилого и старческого возраста, имевших $HbA_{1c} < 6,5\%$, в 41,53% наблюдений имелись факторы риска тяжелой гипогликемии, в четверти случаев в терапии СД2 применялись ПСМ и/или инсулин (24,58%), практически каждый пятый пациент (19,07%), имея АССЗ и/или ХБП 3–5 ст., получал ПСМ и/или инсулин. Среди пациентов молодого и среднего возраста с $HbA_{1c} < 6,5\%$ в 8,33% случаев имелись факторы риска тяжелой гипогликемии при наличии терапии ПСМ и/или инсулином. По нашим данным, как минимум четверть пациентов старшей возрастной группы (24,58%) нуждаются в деинтенсификации терапии. Принимая во внимание позицию некоторых экспертных сообществ по определению целевого диапазона HbA_{1c} в старшей возрастной группе, потребность в деинтенсификации сахароснижающей терапии может быть еще более высокой. Требуются дальнейшие исследования с целью разработки полноценной отечественной концепции деинтенсификации сахароснижающей терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Финансирование работы. Работа проведена за счет бюджетных средств организаций.

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

Участие авторов. Друк И.В. — концепция и дизайн исследования,

анализ полученных данных, написание текста; Снарская Д.И. — обработка материалов, анализ полученных данных; Горощенко О.И. — сбор и обработка материалов. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Благодарности. Авторы выражают благодарность Родионовой Л.Ю. — главному специалисту-эндокринологу МЗ Омской области за техническую поддержку.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., и др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? // *Терапевтический архив*. — 2019. — №10. — С. 4-13. [Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Diabetes epidemiology in Russia: what has changed over the decade? *Therapeutic Archive*. 2019;91(10):4-13. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.10.000364>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №51-1. — С. 1-144. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. Ed. by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY. 9th edition. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(S1-1):1-144. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM22151>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г. // *Сахарный диабет*. — 2019. — №22(25). — С. 4-61. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Atlas of the diabetes register of the Russian Federation. Status 2018. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(25):4-61. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12208>
- Lipska KJ, Ross JS, Miao Y, et al. Potential overtreatment of diabetes mellitus in older adults with tight glycemic control. *JAMA Intern Med*. 2015;175(3):356-362. doi: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.7345>
- Sonmez A, Tasci I, Demirci I, et al. A Cross-Sectional Study of Overtreatment and Deintensification of Antidiabetic and Antihypertensive Medications in Diabetes Mellitus: The TEMD Overtreatment Study. *Diabetes Ther*. 2020;11(5):1045-1059. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00779-0>
- McAlister FA, Youngson E, Eurich DT. Treatment Deintensification Is Uncommon in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017;10(4). doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003514>
- Makam AN, Nguyen OK. An Evidence-Based Medicine Approach to Antihyperglycemic Therapy in Diabetes Mellitus to Overcome Overtreatment. *Circulation*. 2017;135(2):180-195. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022622>
- McAlister FA, Youngson E, Eurich DT. Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1575-1585. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001286>
- McAlister FA, Youngson E, Eurich DT. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2545-2559. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802743>
- McAlister FA, Youngson E, Eurich DT. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560-2572. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802987>
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360(2):129-139. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808431>
- Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, et al. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ*. 2011;343(24-1):d6898-d6898. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.d6898>
- Rodríguez-Gutiérrez R, Montori VM. Glycemic control for patients with type 2 diabetes mellitus: our evolving faith in the face of evidence. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016;9:504-512. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.116.002901>
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(1):S1-S212.
- Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2018;61(12):2461-2498. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5>
- Tseng CL, Soroka O, Maney M, et al. Assessing potential glycemic overtreatment in persons at hypoglycemic risk. *JAMA Intern Med*. 2014;174(2):259-268. doi: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.12963>
- Lipska KJ, Warton EM, Huang ES, et al. HbA1c and risk of severe hypoglycemia in type 2 diabetes: the Diabetes and Aging Study. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3535-3542. doi: <https://doi.org/10.2337/dc13-0610>
- Davis TM, Brown SG, Jacobs IG, et al. Determinants of severe hypoglycemia complicating type 2 diabetes: the Fremantle diabetes study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(5):2240-2247. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2828>
- Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2545-2559. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802743>
- Zoungas S, Chalmers J, Neal B, et al. ADVANCE-ON Collaborative Group. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2014;371:1392-1406. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1407963>
- Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52(11):2288-2298. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1470-0>
- Ray KK, Seshasai SRK, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2009;373(9677):1765-1772. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60697-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60697-8)
- Kelly TN. Systematic Review: Glucose Control and Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes. *Ann Intern Med*. 2009;151(6):394-403. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-151-6-200909150-00137>
- Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2011;343(1):d4169-d4169. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.d4169>
- Fox CS, Golden SH, Anderson C, et al. Update on Prevention of Cardiovascular Disease in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus in Light of Recent Evidence: A Scientific Statement From the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2015;38(9):1777-1803. doi: <https://doi.org/10.2337/dci15-0012>
- Sonmez A, Tasci I, Demirci I, et al. A Cross-Sectional Study of Overtreatment and Deintensification of Antidiabetic and Antihypertensive Medications in Diabetes Mellitus: The TEMD Overtreatment Study. *Diabetes Ther*. 2020;11(5):1045-1059. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00779-0>
- Pirela DV, GARG R. 399-P: Deintensification of Diabetes Treatment in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes*. 2019;68(1):399-P. doi: <https://doi.org/10.2337/db19-399-P>
- Araki E, Goto A, Kondo T, et al. Japanese Clinical Practice Guideline for Diabetes 2019. *J Diabetes Invest*. 2020;11(4):1020-1076. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.13306>

29. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, et al. Guidelines Abstracted from the American Geriatrics Society Guidelines for Improving the Care of Older Adults with Diabetes Mellitus: 2013 Update. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61(11):2020-2026. doi: <https://doi.org/10.1111/jgs.12514>
30. LeRoith D, Biessels GJ, Braithwaite SS, et al. Treatment of Diabetes in Older Adults: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(5):1520-1574. doi: <https://doi.org/10.1210/je.2019-00198>
31. Farrell B, Black C, Thompson W, et al. Deprescribing antihyperglycemic agents in older persons. *Canadian Family Physician*. 2017;63(11):832-843.
32. Климонтов В.В. Нарушение распознавания гипогликемии при сахарном диабете: эпидемиология, механизмы развития, терапевтические подходы // *Сахарный диабет*. — 2018. — Т. 21. — №6. — С. 513-523. [Klimontov VV. Impaired recognition of hypoglycemia in diabetes mellitus: epidemiology, mechanisms of development, therapeutic approaches. *Diabetes mellitus*. 2018;21(6):513-523. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM9597>
33. Ткачева О.Н., Остроумова О.Д., Котовская Ю.В., и др. Депрескрайбинг сахароснижающих препаратов у пациентов пожилого и старческого возраста: современное состояние вопроса и обзор доказательной базы // *Клиническая фармакология и терапия*. — 2019. — №10. — С. 4-13. [Tkacheva ON, Ostroumova OD, Kotovskaya YuV, et al. Deprescribing of hypoglycemic drugs in elderly and senile patients: current state of the issue and review of the evidence base. *Clinical pharmacology and therapy*. 2019;28(3):62-67. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2019-3-62-67>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Друк Инна Викторовна**, д.м.н., доцент [Inna V. Druk, MD, PhD, associate professor]; адрес: Россия, 644009, Омск, ул. Ленина, д. 12 [address: 12 Lenina street, 644009 Omsk, Russia]; телефон: +79139641555; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8317-7765>; eLibrary SPIN: 9069-1518; e-mail: drukinna@yandex.ru

Снарская Диана Ильдаровна [Diana I. Snarskaya]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1733-802X>; e-mail: dina.valieva.94654@mail.ru

Горошченя Оксана Ивановна [Oksana I. Goroshchenya]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6856-5225>; e-mail: goroshchenya67@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Друк И.В., Снарская Д.И., Горошченя О.И. Потенциальная избыточность терапии сахарного диабета 2 типа в реальной клинической практике: данные регистра Омской области // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №2. — С. 100-110. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12469>

TO CITE THIS ARTICLE:

Druk IV, Snarskaya DI, Goroshchenya OI. Potential overtreatment of type 2 diabetes therapy in real clinical practice: Omsk Oblast register data. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(2):100-110. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12469>

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КАРДИОПРОТЕКТИВНЫХ СВОЙСТВ ЭМПАГЛИФЛОЗИНА, КАНАГЛИФЛОЗИНА И СИТАГЛИПТИНА У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА



© А.В. Симаненкова^{1,2*}, С.М. Минасян^{1,2}, Т.Л. Каронова^{1,2}, Т.Д. Власов², Н.В. Тимкина¹, А.К. Хальзова², О.С. Фукс¹, А.А. Шимшилашвили¹, В.А. Тимофеева¹, Ю.Ю. Борщев¹, М.М. Галагудза^{1,2}

¹Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург

АКТУАЛЬНОСТЬ. Инфаркт миокарда (ИМ) занимает лидирующие позиции в структуре смертности больных сахарным диабетом 2 типа (СД2), в связи с чем необходимо отдавать предпочтение сахароснижающим препаратам с оптимальными кардиопротективными свойствами. Сравнительное изучение защитных эффектов различных представителей класса ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера-2 при экспериментальном ИМ в рамках одного исследования не производилось.

ЦЕЛЬ. Оценить влияние эмпаглифлозина (ЭМПА) и канаглифлозина (КАНА) в сравнении с ситаглиптином (СИТА) на параметры гемодинамики и площадь повреждения миокарда у крыс с моделью СД2 при экспериментальном ИМ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. У крыс Вистар моделировался СД за счет 4-недельной высокожировой диеты и введения никотинамида 230 мг/кг и стрептозотоцина 60 мг/кг. Через 4 нед после индукции СД были сформированы группы «СД+СИТА» — терапия СИТА 50 мг/кг, «СД+ЭМПА» — терапия ЭМПА 2 мг/кг, «СД+КАНА» — терапия КАНА 25 мг/кг per os 1 раз в день 8 нед. Животные группы «СД» оставались без лечения последующие 8 нед. Крысы контрольной группы находились на стандартном рационе. Через 16 нед от начала эксперимента воспроизводилась транзиторная глобальная ишемия миокарда. Оценивались параметры гемодинамики и площадь некроза миокарда.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Площадь некроза была больше в группе «СД», чем в контрольной группе ($p=0,018$). В группе «СД+СИТА» размер инфаркта не отличался от такового в группе «СД» (62,92 (41,29; 75,84) и 57,26 (45,51; 70,08)% соответственно, $p=0,554$). Площадь некроза в группах «СД+ЭМПА» и «СД+КАНА» была меньше, чем в группе «СД» (37,90 (20,76; 54,66)%, 46,15 (29,77; 50,55) vs 57,26 (45,51; 70,08)%, $p=0,008$ и $p=0,009$ соответственно). Размеры некроза не отличались между группами «СД+ЭМПА» и «СД+КАНА» ($p=0,630$). В группе «СД+КАНА» выраженность ишемической контрактуры была меньше, чем на фоне всех других сахароснижающих препаратов. В группе «СД+ЭМПА» наблюдалось нарастание коронарного кровотока по сравнению с группами «СД», «СД+КАНА» и «СД+СИТА».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. СИТА не оказывает кардиопротективного эффекта в условиях ишемического-реперфузионного повреждения у крыс с СД2. ЭМПА и КАНА обладают инфаркт-лимитирующими свойствами сходной выраженности. ЭМПА способен увеличивать скорость коронарного кровотока, кардиопротективное действие КАНА ассоциировано с уменьшением ишемической контрактуры.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; инфаркт миокарда; кардиопротекция; эмпаглифлозин; канаглифлозин; ситаглиптин

COMPARATIVE EVALUATION OF EMPAGLIFLOZIN, CANAGLIFLOZIN AND SITAGLIPTIN CARDIOPROTECTIVE PROPERTIES IN RATS WITH EXPERIMENTAL TYPE 2 DIABETES MELLITUS

© Anna V. Simanenkova^{1,2*}, Sarkis M. Minasian^{1,2}, Tatiana L. Karonova^{1,2}, Timur D. Vlasov², Natalya V. Timkina¹, Aleksandra K. Khalzova², Oksana S. Fuks¹, Anzhelika A. Shimshilashvili¹, Valeria A. Timofeeva¹, Yury Yu. Borshchev¹, Michael M. Galagudza^{1,2}

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia

²Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

BACKGROUND: Myocardial infarction (MI) is one of the leading causes of mortality in patients with type 2 diabetes mellitus (DM), therefore it is essential to give preference to a glucose-lowering drug having optimal cardioprotective properties. A comparative study of the various sodium-glucose co-transporter inhibitors representatives' protective effects in experimental MI was not carried out within the framework of one study.

AIM: To evaluate the influence of empagliflozin (EMPA) and canagliflozin (CANA), in comparison with sitagliptin (SITA), on hemodynamic parameters and myocardial damage area in rats with diabetes type 2 model in experimental MI.



MATERIALS AND METHODS: Type 2 DM was modelled in Wistar rats by means of 4-week high-fat diet followed by nicotine 230 mg/kg and streptozotocin 60 mg/kg administration. 4 weeks after DM induction the following groups were made: «DM+SITA» — treatment with SITA 50 mg/kg, «DM+EMPA» — treatment with EMPA 2 mg/kg, «DM+CANA» — treatment with CANA 25 mg/kg per os once daily for 8 weeks. Animals in «DM» group remained untreated for the following 8 weeks. Rats in control group were fed with standard chow. 16 weeks after the experiment beginning transient global myocardial ischemia was modelled in all rats. Hemodynamic parameters and myocardium necrosis area were evaluated.

RESULTS: The necrosis area was larger in «DM» group, than in control one ($p=0.018$). Infarction size in «DM+SITA» did not differ from that in «DM» group (62.92(41.29;75.84) and 57.26(45.51;70.08)%, $p=0.554$). Necrosis area in «DM+EMPA» and «DM+CANA» groups was smaller than in «DM» group (37.90(20.76;54.66)%, 46.15(29.77;50.55) vs 57.26(45.51;70.08)%, $p=0.008$ and $p=0.009$, respectively). Necrosis size did not differ between «DM+EMPA» and «DM+CANA» groups ($p=0.630$). Ischemic contracture in «DM+CANA» group was less prominent than under the use of all other glucose-lowering drugs. We observed increase of coronary blood flow in «DM+EMPA» group, in comparison with «DM», «DM+CANA» and «DM+SITA» groups.

CONCLUSIONS: SITA does not have cardioprotective effect in ischemia-reperfusion injury in diabetic rats. EMPA and CANA have similarly prominent infarct-limiting properties. EMPA is able to increase coronary blood flow, whereas cardioprotective action of CANA is associated with ischemic contracture diminishing.

KEYWORDS: type 2 diabetes mellitus; myocardial infarction; cardioprotection; empagliflozin; canagliflozin; sitagliptin

В настоящее время сахарный диабет (СД) является глобальной проблемой, и по данным Атласа IDF 2019 г. установлено, что этим заболеванием страдают 463 млн человек, то есть каждый 11-й в возрасте от 20 до 79 лет [1]. Вместе с тем в структуре смертности больных СД одно из передовых мест занимает инфаркт миокарда (ИМ), который также относят и к одному из наиболее частых осложнений СД 2 типа (СД2). В России на 2019 г. 8,29 млн человек страдают СД, при этом ишемическая болезнь сердца, в частности ИМ, выявляется практически у 40% больных [1]. В этой связи в современных российских [2] и зарубежных [3] алгоритмах в терапии СД лидирующие позиции занимают сахароснижающие препараты, обладающие плеiotропным кардиопротективным эффектом, потенциально способные снижать частоту развития фатального и нефатального ИМ.

Особый интерес в последние годы привлекают препараты класса ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера (иНГЛТ-2). Результаты международного мультицентрового исследования EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients) показали, что применение эмпаглифлозина (ЭМПА) у пациентов с СД2 позволяет снизить общую и сердечно-сосудистую смертность, госпитализацию по поводу сердечной недостаточности, в то же время достоверно не влияя на частоту развития нефатальных ИМ [4]. Данные последнего суб-анализа EMPA-REG OUTCOME свидетельствуют о том, что ЭМПА предотвращает риск не только первых, но и повторных событий. И если в отношении первых событий – нефатальных инфарктов – достоверного отличия показано не было, то, если говорить об общих (первых и повторных) событиях, у пациентов с СД2 и сердечно-сосудистыми заболеваниями лечение эмпаглифлозином привело к снижению относительного риска развития ИМ на 21% (ОР 0,79 ДИ (0,620, 0,998)) [5]. Аналогично, в исследовании CANVAS (CANagliflozin cardiovascular Assessment Study) канаглифлозин (КАНА) продемонстрировал способность снижать частоту госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, однако частота ИМ не отличалась в группе больных СД2, получавших КАНА, по сравнению с плацебо [6].

Особого внимания, на наш взгляд, заслуживает изучение влияния иНГЛТ-2 не только на частоту развития ИМ, но и на тяжесть его течения, обусловленную в первую очередь объемом поражения миокарда, а также на исходе заболевания.

В настоящее время существует ограниченное число экспериментальных работ, освещающих влияние иНГЛТ-2 на объем некроза миокарда и выживаемость после ИМ, а результаты имеющихся — довольно противоречивы [7–10]. В нескольких работах показано, что ЭМПА не обладает инфаркт-лимитирующим потенциалом, несмотря на положительное влияние на суррогатные конечные точки [7, 8]. Так, в исследовании S.R. Yurista и соавт. терапия ЭМПА как до, так и после моделирования ИМ не повлияла на размер некроза. В то же время фракция выброса левого желудочка у животных, получавших ЭМПА, была достоверно выше, чем в контрольной группе. Дополнительно к этому применение ЭМПА уменьшало выраженность гипертрофии кардиомиоцитов, интерстициального фиброза и оксидативного стресса [7]. Hiroto Oshima и соавт. выявили, что применение ЭМПА в течение 14 дней до моделирования ишемии у крыс с экспериментальным СД позволяет улучшить показатели выживаемости на 70%, несмотря на отсутствие достоверных различий в объеме ИМ у крыс, получавших и не получавших ЭМПА [8]. Следует отметить, что моделирование было проведено на крысах без диабета.

Недавно было опубликовано проспективное, многоцентровое, рандомизированное, двойное-слепое, плацебо-контролируемое исследование на 105 пациентах EMBODY, которое демонстрирует влияние эмпаглифлозина на симпатическую активность у пациентов с острым инфарктом миокарда и СД2, в котором было показано, что раннее назначение эмпаглифлозина пациентам с ОИМ с СД2 может быть эффективным для улучшения иннервации сердца без каких-либо побочных эффектов. Авторы обсуждают потенциальные механизмы, которые могут лежать в основе благоприятного эффекта класса ингибиторов SGLT2 в отношении ИМ [9].

КАНА же, напротив, по данным ряда исследователей, продемонстрировал достоверный инфарктлимитирующий

щий эффект. Так, A.A. Sayour и соавт. показали, что болюсное введение КАНА через 5 мин после начала ишемии миокарда крысам без СД приводит к уменьшению размера некроза по сравнению с применением физиологического раствора. Кроме того, авторы наблюдали более низкий уровень тропонина Т в группе животных, получавших КАНА. Препарат также улучшал систолическую и диастолическую функции миокарда левого желудочка, нарушение которых имело место вследствие ишемического и реперфузионного повреждения [10]. Результаты другого исследования, опубликованные в 2019 г., подтвердили, что назначение КАНА в течение 4 нед до моделирования ИМ как у крыс без СД, так и у крыс с СД вызывает уменьшение объема повреждения миокарда [11].

Насколько нам известно, результаты непосредственного сравнения эффектов ЭМПА и КАНА в рамках одного исследования в литературе отсутствуют. В связи с этим представляется актуальным проведение такого исследования для уточнения плейотропных эффектов и выбора наиболее эффективного, в отношении кардиопротективных свойств, сахароснижающего препарата с целью оптимизации схем терапии СД2.

Нами были выбраны эти два представителя класса иНГЛТ-2 в связи с имеющимися между ними различиями в степени селективности действия на натрий-глюкозный ко-транспортёр (НГЛТ) 1 и 2 типа. В качестве препарата сравнения был использован ситаглиптин (СИТА) как представитель класса ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4). Результаты международных рандомизированных клинических исследований [12] продемонстрировали, что данный препарат не увеличивает кардиоваскулярный риск, однако и не обладает дополнительным кардиопротективным действием, не приводя к уменьшению частоты развития нефатальных ИМ и не снижая сердечно-сосудистую смертность по сравнению с плацебо («non-inferiority»). Аналогично, в большинстве представленных экспериментальных работ [13, 14] описано положительное влияние иДПП-4 на суррогатные конечные точки, такие как функциональное состояние миокарда, оцененное при помощи эхокардиографии, или степень выраженности фиброза, и не подтверждена возможность препаратов этого класса уменьшать объем повреждения миокарда. Таким образом, СИТА, как один из наиболее широко используемых в клинической практике иДПП-4, может рассматриваться в качестве препарата сравнения с нейтральным влиянием на жесткую конечную точку, каковой является объем некроза миокарда.

ЦЕЛЬ

Изучить влияние ЭМПА и КАНА в сравнении с СИТА на параметры гемодинамики и размер некроза миокарда у крыс с СД в условиях экспериментального ИМ.

МЕТОДЫ

Дизайн

Крысы стока Вистар в течение 4 нед и далее в ходе эксперимента находились на диете с высоким содержанием насыщенных жиров (22%). Через 4 нед от начала опыта осуществлялось введение раствора никотинамида (Nicotinamide, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, США) 230 мг/кг

внутрибрюшинно в качестве панкреатопротектора, через 15 мин — раствора стрептозотоцина (Streptozotocin, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, США) 60 мг/кг внутрибрюшинно в качестве панкреатотоксина для индукции СД2. Подобная методика моделирования СД2 при помощи содержания животных на диете, богатой насыщенными жирами, с последующим применением никотинамида и стрептозотоцина, применяется в экспериментальных исследованиях [15].

На 2-е и 3-и сутки после введения никотинамида и стрептозотоцина производилось определение гликемии в крови из хвостовой вены. Нормальными считались значения гликемии от 3,3 до 7,8 ммоль/л, поскольку измерение производилось не натощак. При выявлении в 2 измерениях, выполненных в разные дни, гликемии больше 11,1 ммоль/л диагностировался СД. При обнаружении меньших значений гликемии хотя бы в одном из измерений выполнялся пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ). Определение гликемии производилось исходно (натощак), а также через 15, 30 и 60 мин после зондового введения 40% раствора глюкозы 3 г/кг массы тела животного. При выявлении во время ПГТТ, после введения глюкозы, в любой из точек гликемии больше 11,1 ммоль/л диагностировался СД. В случае обнаружения меньших значений гликемии такие животные исключались из дальнейшего эксперимента.

Через 4 нед после введения никотинамида и стрептозотоцина производилось повторное определение гликемии. В последующем животные были разделены на группы «СД» (без лечения), «СД+СИТА» (крысы с СД, получающие терапию СИТА), «СД+ЭМПА» (крысы с СД, получающие терапию ЭМПА), «СД+КАНА» (крысы с СД, получающие терапию КАНА).

Наблюдение за крысами и введение исследуемых препаратов продолжалось в течение 8 нед.

Параллельно была создана группа «Контроль» — крысы без СД, содержащиеся на стандартном корме в течение 16 нед эксперимента.

Через 16 нед от начала опыта во всех группах осуществлялось моделирование транзиторной ишемии миокарда с применением методики перфузии изолированного сердца, с оценкой параметров гемодинамики и площади некроза миокарда при помощи окраски срезов раствором 2,3,5-трифенилтетразолия хлорида.

Дизайн исследования представлен на рис. 1.

КРИТЕРИИ СООТВЕТСТВИЯ И УСЛОВИЯ ПРОВЕДЕНИЯ

Исследование выполнялось на крысах-самцах стока Вистар массой 150–250 г, полученных из питомника лабораторных животных «Пушино», на базе Центра доклинических и трансляционных исследований Института экспериментальной медицины НМИЦ им. В.А. Алмазова.

Крысы содержались не более чем по 5 голов в одной клетке, на неограниченном потреблении корма и воды, при фиксированном световом режиме 12.00:12.00 ч (свет:темнота). Температура поддерживалась в пределах 22–25° С, относительная влажность — 50–70%.

Длительность карантина (акклиматизационного периода) для всех животных составляла 14 дней. В течение карантина проводился ежедневный осмотр каждого

животного. Оценивались окраска кожи и видимых слизистых, поведение, характер двигательной активности, наличие судорог, изменение характера дыхательных движений, положение хвоста. Взвешивание производилось при поступлении животных и в период карантина — не реже 1 раза в неделю. Животные, имевшие отклонения по весу, общему состоянию или поведению, не были включены в эксперимент.

ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все животные были включены в исследование одновременно.

Первоначально крысы общей экспериментальной группы находились на диете с повышенным содержанием жиров («Про Корм», «БиоПро», г. Новосибирск, Россия: обменная энергия 2690 ккал/кг, сырой протеин 20%, сырой жир 22%) в течение 4 нед. После индукции СД (введе-

ния никотинамида и стрептозотоцина) все крысы общей группы оставались без лечения в течение 4 нед. После разделения на исследуемые группы («СД», «СД+СИТА», «СД+ЭМПА», «СД+КАНА») эксперимент продолжался еще 8 нед. Таким образом, суммарная длительность опыта составляла 16 нед, сахароснижающие препараты вводились в течение 8 нед.

Животные контрольной группы находились на стандартном рационе (Комбикорм ЛБК-120_10 6002, ЗАО «Тосненский комбикормовый завод») в течение 16 нед.

Взвешивание животных и определение потребления корма производились 1 раз в 2 дня в ходе всего эксперимента.

В контрольной группе измерение гликемии осуществлялось в конце 4-й недели (28-й день), 8-й недели (56-й день), 10-й недели (70-й день), 12-й недели (84-й день), 14-й недели (98-й день) и 16-й недели (112-й день) эксперимента (постпрандиальные измерения).

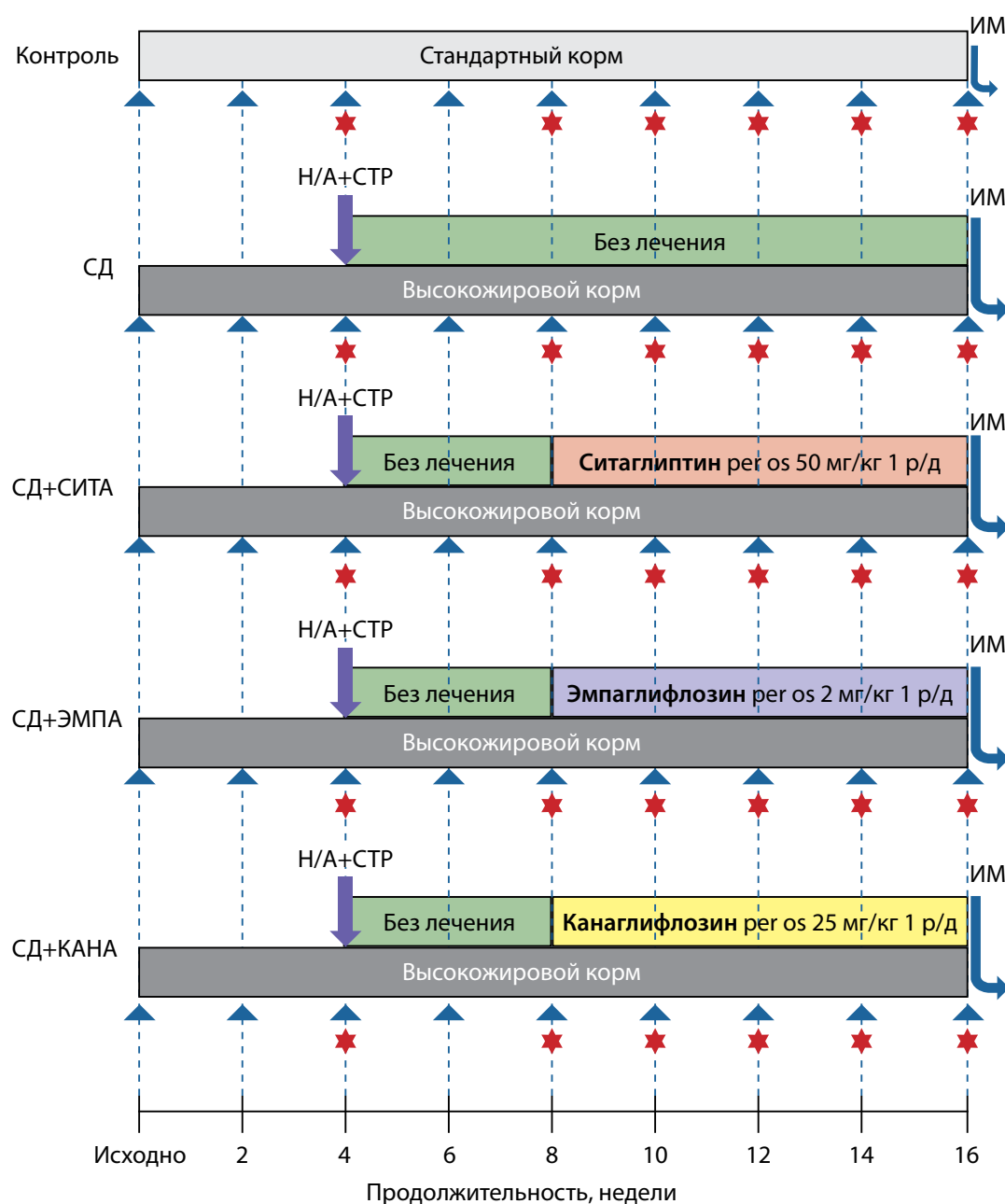


Рисунок 1. Дизайн исследования.

Примечания: Н/А — никотинамид; СТР — стрептозотоцин; ИМ — инфаркт миокарда; ▲ — измерение массы тела и потребления корма; ★ — определение гликемии.

В группе «СД» определение гликемии производилось через 4 нед эксперимента (на 2-й и 3-й день после введения стрептозотцина), в конце 8-й недели (56-й день), 10-й недели (70-й день), 12-й недели (84-й день), 14-й недели (98-й день) и 16-й недели (112-й день) эксперимента (постпрандиальные измерения).

В группах «СД+СИТА», «СД+ЭМПА», «СД+КАНА» оценку гликемии проводили через 4 нед эксперимента (на 2-й и 3-й день после введения стрептозотцина), в конце 8-й недели (56-й день), затем каждый 3-й день в течение 8 нед лечения в то же время дня (постпрандиальная гликемия), через 5 ч после лечения.

ОПИСАНИЕ МЕДИЦИНСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Анестезию проводили зоветилом (тилетамин гидрохлорид 30 мг/кг и золазепам гидрохлорид 30 мг/кг) внутримышечно и ксилазина гидрохлоридом 6 мг/кг внутримышечно. После достижения хирургической стадии наркоза производилась широкая тораколапаротомия, обнажались органы грудной полости и извлекалось сердце, после чего оно подключалось к модифицированному аппарату Лангендорфа. Перфузия осуществлялась ретроградно через восходящую аорту, при этом венозный отток перфузата происходил из правых камер сердца. В полость левого желудочка вводили полиэтиленовый баллон, соединенный с датчиком давления для регистрации внутрилевожелудочкового давления и создания адекватной преднагрузки. Перфузию осуществляли с использованием модифицированного буферного раствора Кребса–Хенселейта (состоящего из следующих компонентов [в ммоль/л]: NaCl 118,5; KCl 4,7; NaHCO₃ 25; KH₂PO₄ 1,2; MgSO₄ 1,2; глюкоза 11 и CaCl₂ 1,5) при постоянном давлении 80 мм рт. ст. и температуре +37 °C [16]. При этом левый желудочек сокращался в изоволюметрическом режиме за счет того, что объем введенного в его полость баллона был постоянен и оказывал преднагрузку на физиологическом уровне (не более 12 мм рт. ст.).

После окончания стабилизационного периода продолжительностью 5 мин регистрировали функциональные параметры работы сердца: систолическое левожелудочковое давление (СЛЖД), диастолическое левожелудочковое давление (ДЛЖД), пульсовое левожелудочковое давление (ПЛЖД), а также интенсивность коронарной перфузии (скорость коронарного кровотока).

Полная 30-минутная нормотермическая ишемия миокарда и последующая 90-минутная реперфузия были вызваны обратимым выключением перфузии. В течение периода ишемии каждые 5 мин регистрировали значение внутрилевожелудочкового давления (ВЛЖД) с целью оценки тяжести ишемической контрактуры. В период реперфузии функциональные параметры (коронарный кровоток, СЛЖД, ДЛЖД и ПЛЖД) регистрировались каждые 15 мин.

ОСНОВНОЙ ИСХОД ИССЛЕДОВАНИЯ

Основным исходом данного исследования является влияние ЭМПА, КАНА и СИТА на гликемию и объем некроза миокарда. Кроме того, к основным исходам исследования следует отнести изменения гемодинамических

параметров (ВЛЖД, ДЛЖД, ПЛЖД, коронарный кровоток), позволяющие дополнительно охарактеризовать потенциальное кардиопротективное действие изучаемых препаратов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ИСХОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дополнительные исходы включают динамику массы тела и потребления корма на фоне исследуемой терапии.

АНАЛИЗ В ПОДГРУППАХ

В ходе исследования были сформированы следующие группы животных:

1. «СД» (n=4) — крысы с экспериментальным СД2 не получали сахароснижающей терапии в течение 12 нед до моделирования ИМ;
2. «СД+СИТА» (n=4) — через 4 нед после индукции СД была начата 8-недельная терапия ситаглиптином (Янвувия, Merck Sharp & Dohme B.V., Нидерланды) 50 мг/кг per os 1 раз в день, до моделирования ИМ;
3. СД+ЭМПА» (n=4) — через 4 нед после индукции СД была начата 8-недельная терапия эмпаглифлозином (Джардинс, Boehringer Ingelheim, Германия) 2 мг/кг per os 1 раз в день, до моделирования ИМ;
4. «СД+КАНА» (n=4) — через 4 нед после индукции СД была начата 8-недельная терапия канаглифлозином (Инвокана, Janssen-Cilag S.p.A, Италия) 25 мг/кг per os 1 раз в день, до моделирования ИМ;
5. «Контроль» (n=6) — крысы содержались на стандартном корме в течение 16 нед до моделирования ИМ.

МЕТОДЫ РЕГИСТРАЦИИ ИСХОДОВ

Оценка гемодинамических параметров

При проведении исследования на модели изолированного сердца в полость левого желудочка через левое предсердие вводили неэластичный полиэтиленовый баллон, соединенный с датчиком давления, для регистрации ВЛЖД в период ишемии, а также СВЖД и ДВЖД исходно и в реперфузионном периоде. Значение ПЛЖД рассчитывалось как разница между СЛЖД и ДЛЖД. Указанные параметры регистрировали с помощью программы PhysExp (Cardioprotect Ltd., Санкт-Петербург, Россия). Скорость коронарного кровотока определяли путем измерения времени оттока перфузата.

Определение площади инфаркта миокарда

По окончании реперфузии осуществлялось измерение объема необратимо поврежденного миокарда желудочков методом гистохимического окрашивания поперечных срезов сердца 1% раствором 2,3,5-трифенилтетразолия хлорида (MP Biomedicals, США). Срезы инкубировались в указанном растворе в течение 15 мин, при этом жизнеспособный миокард окрашивался в ярко-красный цвет. Участки необратимо поврежденного миокарда оставались неокрашенными. Затем производились фотографирование срезов и компьютерная обработка изображений с последующим вычислением значения площади поврежденного миокарда, выражаемой в процентах от общей площади миокарда желудочков, с помощью программ ImageJ, Adobe Photoshop 8.0.

Определение гликемии

Производилась пункция хвостовой вены, после чего содержание глюкозы в полученной капле венозной крови измерялось при помощи прибора определения гликемии и кетонемии StatStrip (Nova Biomedical, США).

Определение веса животных и корма

Масса тела крыс и масса потребленного корма определялись 1 раз в 2 дня в одно и то же время при помощи портативных весов.

ЭТИЧЕСКАЯ ЭКСПЕРТИЗА

Проведение настоящего исследования одобрено Комиссией по контролю содержания и использования лабораторных животных (IACUC) Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, протокол № 19-1ПЗ#V1 от 14.01.2019. Резюме Комиссии по контролю содержания и использования лабораторных животных: «Протокол утвержден».

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Принципы расчета размера выборки: размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных: Статистическая обработка данных производилась при помощи программного пакета IBM SPSS Statistics-22 (IBM, США) и Statistica-10 (Statsoft, США). Статистический анализ производился при помощи непараметрических методов. Значимость различий между группами оценивалась с помощью непараметрического критерия Крускала–Уоллеса и Манна–Уитни для независимых выборок, с применением непараметрического дисперсионного анализа (апостериорное попарное сравнение групп при помощи критерия Данна). Все показатели представлены в виде «медиана (25%; 75%)». Значения P меньше 0,05 рассматривались как значимые.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

За время акклиматизационного периода у животных не были обнаружены симптомы, не позволившие включить их в дальнейшее исследование. В опыт были включены 24 крысы Вистар массой 121,00 (201,75; 222,25) г.

Основные результаты исследования

Уровень гликемии в группе «СД» был достоверно выше такового в группе «Контроль» на протяжении всего эксперимента. Контроль гликемии при применении всех трех исследуемых препаратов был удовлетворительным и не превышал уровня 7,8 ммоль/л, характеризующего постпрандиальную гликемию в норме, в отсутствие СД. Показатели гликемии не различались между группами «СД+СИТА», «СД+ЭМПА» и «СД+КАНА» и не превышали таковые в группе здорового контроля (рис. 2).

В ходе моделирования глобальной ишемии в группе «СД» наблюдалось достоверно более выраженное нарастание ВЛЖД, чем в контрольной группе. Ни один из исследуемых препаратов не вызвал значимого снижения ВЛЖД по сравнению с группой животных с СД без

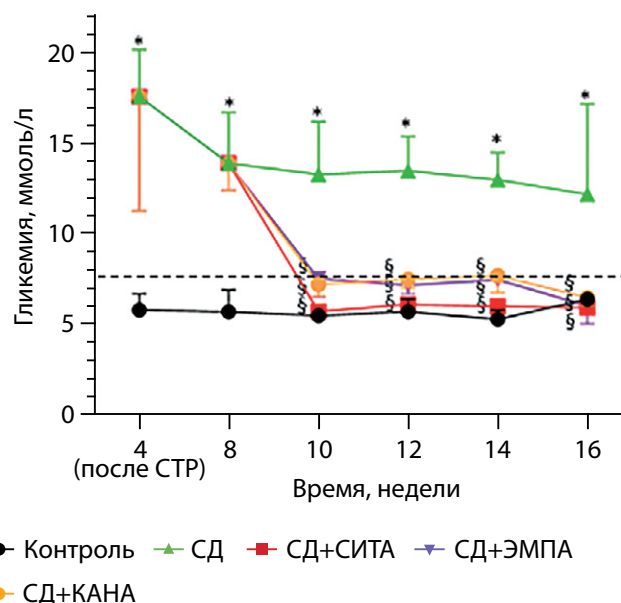


Рисунок 2. Динамика гликемии в ходе эксперимента. Результаты представлены в виде медианы (25; 75)%. * — $p < 0,05$ по сравнению с группой «Контроль». § — $p < 0,05$ по сравнению с группой «СД». СТР — стрептозотоцин.

лечения. В то же время нами были обнаружены различия в степени выраженности ишемической контрактуры при применении СИТА, ЭМПА и КАНА. Так, ишемическая контрактура в группе «СД+КАНА» имела тенденцию к снижению по сравнению с таковой в группе «СД+СИТА» через 10 и 15 мин и была достоверно менее выраженной на 20-й минуте. Более того, ВЛЖД в группе «СД+КАНА» было ниже, чем в группе «СД+ЭМПА», начиная с 20-й минуты до конца периода ишемии. Необходимо отметить, что ВЛЖД у животных, получавших КАНА, не отличалось от значений данного параметра у здоровых животных контрольной группы на 10-й и 15-й минуты ишемического периода (рис. 3А). Таким образом, мы можем предположить, что КАНА способен уменьшать выраженность ишемической контрактуры, чем может быть обусловлен его потенциальный кардиопротективный эффект.

Мы не выявили различий в уровне ДВЖД в реперфузионном периоде между группами «Контроль» и «СД». В то же время необходимо отметить, что в группе «СД+СИТА» уровень ДВЖД был выше, чем в контрольной группе и даже выше, чем в группе «СД» в ряде точек измерения. У животных с СД, получавших ЭМПА, ДВЖД достоверно не отличалось от такового у животных с СД без лечения, в то же время будучи достоверно выше, чем в контрольной группе на 75-й и 90-й минуты реперфузии. Аналогично, в группе «СД+КАНА» ДВЖД не отличалось от этого показателя в группе «СД», но было выше, чем в группе «Контроль». ДВЖД было выше в группе «СД+СИТА», чем в группе «СД+ЭМПА», различия между группами «СД+ЭМПА» и «СД+КАНА» находились на уровне статистической тенденции (рис. 3Б).

Значение ПВЖД исходно было выше в группе «Контроль» по сравнению с группой «СД», однако, как и в случае с показателем ДВЖД, в реперфузионном периоде достоверных различий между группами выявлено не было. ПВЖД у животных с СД на фоне терапии СИТА не отличалось от такового у животных с СД без лечения.

Аналогично, терапия ЭМПА не привела к нарастанию ПВЖД по сравнению с животными с СД без лечения. Достоверные различия между группами «СД+СИТА» и «СД+ЭМПА» отсутствовали. В то же время необходимо отметить, что у крыс, получавших КАНА, ПВЖД в ряде точек измерения было достоверно ниже, чем у крыс, получавших ЭМПА, и преимущественно не отличалось от ПВЖД в группе «Контроль», в ряде точек будучи также ниже показателей контрольной группы (рис. 3В).

Таким образом, можно заключить, что КАНА, достоверно снижая выраженность ишемической контракту-

ры, не оказывает положительного влияния на гемодинамические параметры в реперфузионном периоде.

Мы не обнаружили значимых различий в коронарном кровотоке между группами «Контроль» и «СД» исходно и в течение периода реперфузии. Коронарный кровоток в группе «СД+СИТА» не отличался от такового в группе «СД». В то же время крысы с СД, получавшие ЭМПА, имели значимо более высокую скорость кровотока на 15-й и 30-й минутах реперфузионного периода, чем крысы с СД без лечения, применение же КАНА не привело к нарастанию скорости кровотока по сравнению с группой

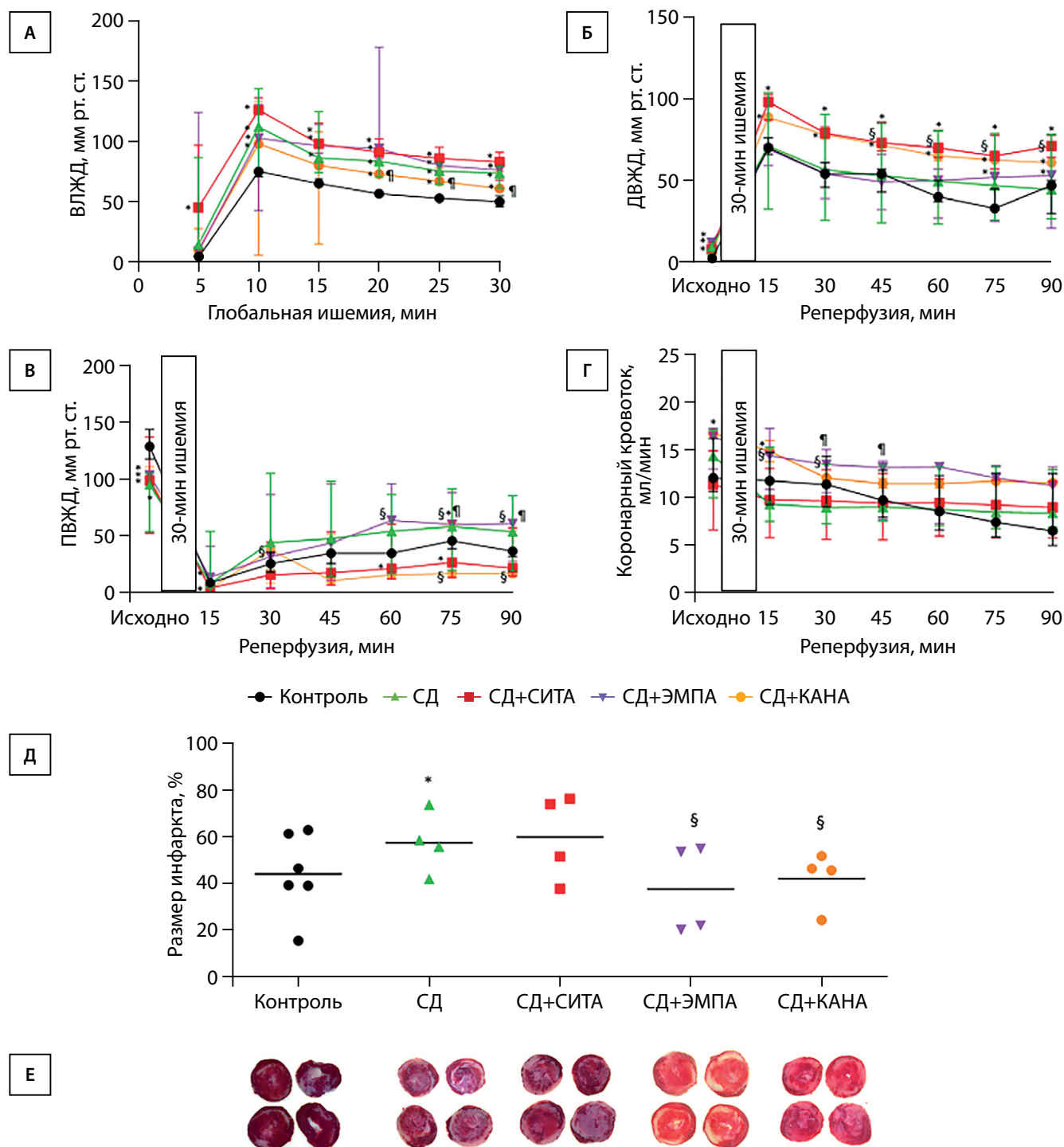


Рисунок 3. Гемодинамические параметры и размер инфаркта миокарда в изолированном сердце в условиях 30-минутной глобальной ишемии с последующей 90-минутной реперфузией.

(А) Ишемическая контрактура, (Б) ДВЖД, (В) ПВЖД, (Г). Коронарный кровоток исходно и в течение эксперимента. Результаты представлены в виде медианы (25; 75)%. (Д) Площадь инфаркта миокарда. (Е) Репрезентативные изображения срезов миокарда при инкубации с раствором 1% трифенилтетразолия хлорида. * — $p < 0,05$ по сравнению с группой «Контроль». § — $p < 0,05$ по сравнению с группой «СД». ¶ — $p < 0,05$ при сравнении между группами «СД+ЭМПА» и «СД+КАНА».

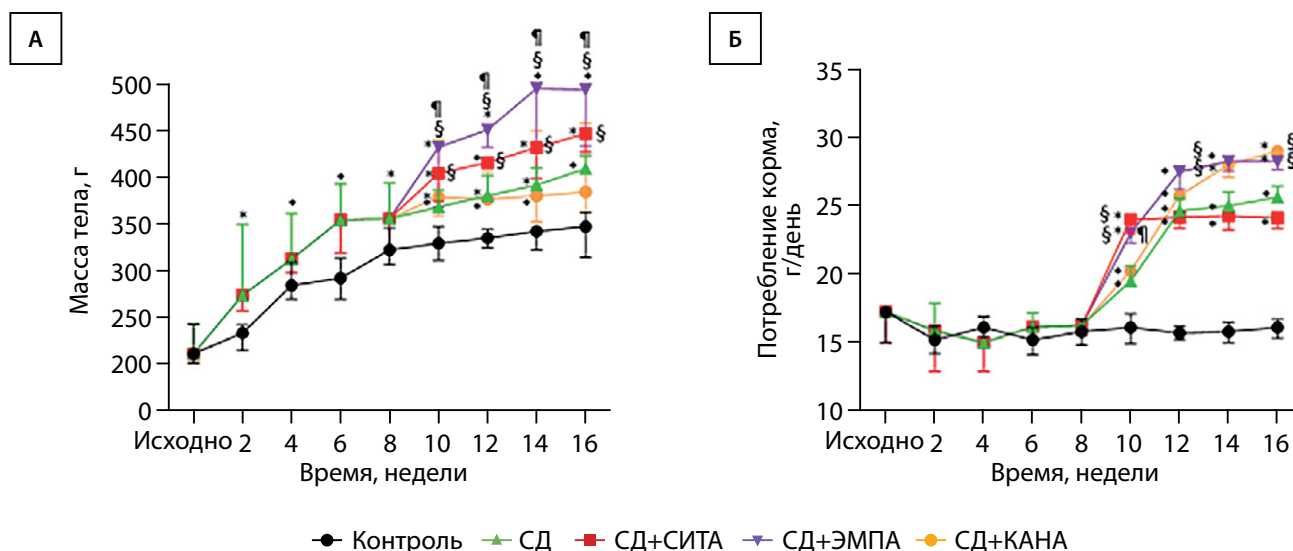


Рисунок 4. Динамика массы тела и потребления корма в ходе эксперимента.

Динамика (А) массы тела и (Б) потребления корма. Результаты представлены в виде медианы (25; 75)%. * — $p < 0,05$ по сравнению с группой «Контроль». § — $p < 0,05$ по сравнению с группой «СД». ¶ — $p < 0,05$ при сравнении между группами «СД+ЭМПА» и «СД+КАНА».

«СД» без лечения. Коронарный кровоток был выше в группе «СД+ЭМПА», чем «СД+СИТА», во всех точках измерения, а также выше, чем в группе «СД+КАНА», на 30-й и 45-й минутах реперфузионного периода (рис. 3Г).

Площадь повреждения миокарда в группе «СД» (57,26 (45,51; 70,08)%) была больше, чем в группе «Контроль» (42,98 (33,26; 61,84)%), $p < 0,05$. Применение СИТА не оказало инфаркт-лимитирующего действия, площадь некроза в группе «СД+СИТА» (62,92 (41,29; 75,84)%) не отличалась от таковой в группе «СД» без сахароснижающей терапии (57,26 (45,51; 70,08)%), $p > 0,05$. В то же время размер инфаркта в группах «СД+ЭМПА» (37,90 (20,76; 54,66)%) и «СД+КАНА» (46,15 (29,77; 50,55)%) был достоверно меньше, чем в группе «СД» ($p < 0,05$ для обоих сравнений). Различий между группами «СД+ЭМПА» и «СД+КАНА» не было. Более того, площадь некроза в группах «СД+ЭМПА» и «СД+КАНА» не отличалась от таковой в группе «Контроль» ($p > 0,05$) (рис. 3Д). Репрезентативные изображения срезов миокарда при инкубации их с раствором 1% трифенилтетразолия хлорида представлены на рис. 3Е.

Дополнительные результаты исследования

Как в группе «Контроль», так и в группе «СД» прибавка массы тела была равномерной, при этом в группе «СД» она была более интенсивной на протяжении всего эксперимента. В группе «СД+СИТА» прибавка массы тела была больше, чем в контрольной группе, и больше, чем в группе «СД». Назначение КАНА животным с СД привело к замедлению прибавки массы тела, последняя оставалась стабильной на протяжении всего времени применения препарата. Масса тела крыс в группе «СД+КАНА» была достоверно меньше, чем в группе «СД+СИТА», в течение всего времени применения препаратов. Примечательно, что, вопреки имеющимся клиническим данным о способности ЭМПА снижать массу тела [17, 18], мы не наблюдали данного феномена в ходе нашего эксперимента. В группе «СД+ЭМПА» прибавка массы тела была более интенсивной, чем в группах «СД», «СД+КАНА» и «СД+СИТА» (рис. 4А).

Потребление корма в группе «Контроль» было равномерным в течение всего эксперимента. В группе

«СД» наблюдалось прогрессивное нарастание потребления корма, наиболее выраженное с 8-й по 12-ю неделю. Данный показатель был достоверно больше в группе «СД» по сравнению с «Контролем». В группе «СД+СИТА» после значительного нарастания потребления корма наблюдалась его стабилизация. В большинстве точек измерения различий между группами «СД» и «СД+СИТА» не было. Примечательно, что потребление корма в группах «СД+ЭМПА» и «СД+КАНА» превышало таковое в группе «СД» в конце эксперимента, с 14-й по 16-ю недели (рис. 4Б).

Таким образом, мы показали, что потребление корма при применении СИТА стабильно и не отличается от такового у животных с СД без лечения. СИТА не оказывает влияния на массу тела, не замедляя ее закономерный прирост. Нам не удалось выявить супрессивного действия иНГЛТ-2 ЭМПА и КАНА на аппетит животных — потребление корма при применении этих двух препаратов не различалось и было высоким, превышая даже таковое у животных с СД без лечения. В то же время применение КАНА, но не ЭМПА, привело к стабилизации массы тела, замедлив ее закономерный прирост. На наш взгляд, такое различие во влиянии данных двух препаратов на массу тела может быть связано со степенью селективности их взаимодействия с НГЛТ. Возможно, в данном случае замедление прибавки массы тела под влиянием КАНА обусловлено взаимодействием препарата с НГЛТ 1 типа в кишечнике, а значит, уменьшением всасывания углеводов [19, 20], чего не происходит на фоне терапии высокоселективным в отношении НГЛТ-2 ЭМПА.

Нежелательные явления

В ходе исследования нежелательных явлений выявлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В ходе нашего исследования было выявлено, что длительная терапия ЭМПА и КАНА оказывает инфаркт-лимитирующее действие у крыс с СД при моделировании

транзиторной 30-минутной глобальной ишемии миокарда. Данный эффект одинаково выражен у высокоселективного иНГЛТ-2 ЭМПА и низкоселективного КАНА. Кроме того, оба препарата обладают положительным, при этом различным, влиянием на параметры гемодинамики. Так, применение КАНА позволяет уменьшить выраженность ишемической контрактуры, ЭМПА приводит к нарастанию перфузии миокарда. СИТА не обладает положительным влиянием ни на гемодинамические параметры, ни на площадь повреждения миокарда у крыс с экспериментальным СД. Кардиопротективный эффект ЭМПА и КАНА является плейотропным, не обусловленным положительным воздействием препаратов на гликемический профиль.

Обсуждение основного результата исследования

Насколько нам известно, наша работа представляет собой первое экспериментальное сравнительное исследование кардиопротективных свойств двух иНГЛТ-2 с разной степенью селективности в отношении типов НГЛТ. Мы не выявили различий в выраженности инфаркт-лимитирующего действия высокоселективного ЭМПА и низкоселективного КАНА.

НГЛТ-2 экспрессируется преимущественно в проксимальных канальцах почек и ответственен за реабсорбцию около 90% глюкозы, попадающей в первичную мочу. Отсутствуют достоверные данные о наличии НГЛТ-2 в эндотелии сосудов или миокарде. НГЛТ-1 представлен в слизистой оболочке тонкой кишки, в проксимальных канальцах почек, а также в миокарде и в капиллярах различных органов и тканей [21]. В связи с описанной экспрессией НГЛТ 1 и 2 типа особый интерес вызывает факт отсутствия существенных различий в выраженности кардиопротективного эффекта высоко- и низкоселективных иНГЛТ. Вероятным представляется вовлечение в процесс прямых механизмов защиты.

Было показано, что применение ЭМПА до моделирования ишемии миокарда приводит к снижению уровня малонового диальдегида и интерлейкина-6, а также уменьшению экспрессии миокардиальной индуцибельной NO-синтазы, положительно влияя на регуляцию окислительно-восстановительных процессов и подавляя воспалительную реакцию [22]. Кроме того, терапия ЭМПА при экспериментальном ИМ приводит к снижению повреждения митохондриальной ДНК и стимулирует митохондриальный биогенез, что сопровождается нормализацией захвата и окисления глюкозы и жирных кислот кардиомиоцитами [6].

А.А. Sayouf и соавт. обнаружили, что КАНА увеличивает фосфорилирование аденозин-монофосфат-активируемой протеинкиназы (AMPK) и эндотелиальной NO-синтазы. Кроме того, при применении исследуемого препарата в условиях экспериментального ИМ изменялось соотношение Bax/Bcl-2 в пользу превалирования антиапоптотических факторов. Наконец, при лечении КАНА наблюдалась значимо меньшая активность 4-гидроксинонена, что свидетельствует о меньшей выраженности оксидативного стресса. Показательно, что *in vitro* инкубация поперечных срезов аорты с КАНА достоверно увеличивала эндотелий-зависимую вазодилатацию [8].

Несмотря на выявленный нами достоверный кардиопротективный эффект ЭМПА и КАНА, мы не обнаружили

положительного воздействия СИТА ни на параметры гемодинамики, ни на площадь некроза миокарда. В то же время контроль гликемии был сходно удовлетворительным при применении всех трех изучаемых препаратов. Это позволило нам сделать вывод о том, что кардиопротективный эффект ЭМПА и КАНА является самостоятельным, не обусловленным их влиянием на гликемический профиль. Непосредственные механизмы реализации данного эффекта требуют дальнейшего изучения.

Мы предполагаем, что, учитывая наличие инфаркт-лимитирующего действия как у высокоселективного ЭМПА, так и у низкоселективного КАНА, можно заключить, что способность данных препаратов уменьшать объем повреждения миокарда в условиях ишемического и реперфузионного повреждения является класс-эффектом. Полученные данные, на наш взгляд, создают предпосылки для проведения дальнейших клинических исследований с оценкой способности иНГЛТ-2 уменьшать объем повреждения миокарда, что, в свою очередь, обуславливает потенциальное влияние этого класса на ближайший и отдаленный прогноз у данных больных.

Ограничения исследования

Ограничения данного исследования, на наш взгляд, связаны с тем, что проведение опыта на изолированном сердце не позволяет оценить выживаемость после ИМ на фоне различных вариантов сахароснижающей терапии, а также влияние препаратов на функциональный статус организма. В дальнейшем целесообразным представляется моделирование ИМ *in vivo* с последующим динамическим наблюдением за животными на фоне применения различных препаратов, в том числе иНГЛТ-2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ранее проведенные экспериментальные исследования предоставляют противоречивые данные о способности различных представителей класса иНГЛТ-2 оказывать инфаркт-лимитирующий эффект при моделировании ишемии миокарда. Сравнение выраженности кардиопротективного действия ЭМПА и КАНА между собой, а также с препаратом другого класса с нейтральным влиянием на сердечно-сосудистую систему, каким является СИТА, в рамках одного исследования ранее не производилось. Мы показали, что как высокоселективный иНГЛТ-2 ЭМПА, так и низкоселективный КАНА обладают одинаково выраженной способностью уменьшать площадь повреждения миокарда у животных с СД2 в условиях экспериментального ИМ. При этом, вероятно, кардиопротективный эффект КАНА, по крайней мере отчасти, обусловлен его способностью уменьшать ишемическую контрактуру, а ЭМПА — улучшать показатели перфузии миокарда, повышая коронарный кровоток.

Требуется дальнейшее изучение влияния иНГЛТ-2 на показатели гемодинамики и объем некроза миокарда *in vivo*, а также исследование подлежащих механизмов.

Данная экспериментальная работа создает предпосылки для клинического изучения потенциального инфаркт-лимитирующего действия иНГЛТ-2 с целью использования данного класса препаратов в качестве первичной и вторичной профилактики ИМ у пациентов с СД2.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Источник финансирования. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2020-901).

Информация о вкладе авторов.

Симаненкова А.В. — сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста; Минасян С.М., Тимкина Н.В., Хальзова А.К., Фукс О.С., Шимшилашвили А.А., Тимофеева В.А., Борщев Ю.Ю. — сбор и обработка материалов; Каронова Т.Л. — дизайн исследования, руководство проведением исследования, корректура текста; Власов Т.Д. — концепция и дизайн исследования, корректура текста; Галагудза М.М. — концепция и дизайн исследования, обработка полученных материалов, корректура текста.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. IDF Diabetes Atlas [Internet]. [cited 2020 Dec 11]. Available from: <https://diabetesatlas.org/data/en/world/>
2. 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 AYU, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(51):1-144 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM22151>
3. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2018;61(12):2461-2498. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5>
4. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-2128. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>
5. McGuire DK, Zinman B, Inzucchi SE, et al. Effects of empagliflozin on first plus recurrent clinical events in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: Results from the EMPA-REG OUTCOME trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(12):949-959. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30344-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30344-2)
6. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-657. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>
7. Yurista SR, Silljé HHW, Oberdorf-Maass SU, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin improves cardiac function in non-diabetic rats with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(7):862-873. doi: <https://doi.org/10.1002/ehfj.1473>
8. Oshima H, Miki T, Kuno A, et al. Empagliflozin, an SGLT2 Inhibitor, Reduced the Mortality Rate after Acute Myocardial Infarction with Modification of Cardiac Metabolites and Antioxidants in Diabetic Rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2019;368(3):524-534. doi: <https://doi.org/10.1124/jpet.118.253666>
9. Lee MMY, Brooksbank KJM, Wetherall K, et al. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Volumes in Patients With Type 2 Diabetes, or Prediabetes, and Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (SUGAR-DM-HF). *Circulation*. 2021;143(6):516-525. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052186>
10. Sayour AA, Korkmaz-Icöz S, Loganathan S, et al. Acute canagliflozin treatment protects against in vivo myocardial ischemia-reperfusion injury in non-diabetic male rats and enhances endothelium-dependent vasorelaxation. *J Transl Med*. 2019;17(1):127. doi: <https://doi.org/10.1186/s12967-019-1881-8>
11. Lim VG, Bell RM, Arjun S, et al. SGLT2 Inhibitor, Canagliflozin, Attenuates Myocardial Infarction in the Diabetic and Nondiabetic Heart. *JACC Basic Transl Sci*. 2019;4(1):15-26. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacbs.2018.10.002>
12. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(3):232-242. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501352>
13. Connelly KA, Zhang Y, Advani A, et al. DPP-4 inhibition attenuates cardiac dysfunction and adverse remodeling following myocardial infarction in rats with experimental diabetes. *Cardiovasc Ther*. 2013;31(5):259-267. doi: <https://doi.org/10.1111/1755-5922.12005>
14. Khodeer DM, Bilasy SE, Farag NE, et al. Sitagliptin protects diabetic rats with acute myocardial infarction through induction of angiogenesis: role of IGF-1 and VEGF. *Can J Physiol Pharmacol*. 2019;97(11):1053-1063. doi: <https://doi.org/10.1139/cjpp-2018-0670>
15. Bayrasheva VK, Babenko AY, Dobronravov VA, et al. Uninephrectomized High-Fat-Fed Nicotinamide-Streptozotocin-Induced Diabetic Rats: A Model for the Investigation of Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res*. 2016;2016(151):1-18. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/8317850>
16. Minasian SM, Galagudza MM, Dmitriev YV, et al. Myocardial protection against global ischemia with Krebs-Henseleit buffer-based cardioplegic solution. *J Cardiothorac Surg*. 2013;8:60. doi: <https://doi.org/10.1186/1749-8090-8-60>
17. Neeland IJ, McGuire DK, Chilton R, et al. Empagliflozin reduces body weight and indices of adipose distribution in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res*. 2016;13(2):119-126. doi: <https://doi.org/10.1177/1479164115616901>
18. Pereira MJ, Eriksson JW. Emerging Role of SGLT-2 Inhibitors for the Treatment of Obesity. *Drugs*. 2019;79(3):219-230. doi: <https://doi.org/10.1007/s40265-019-1057-0>
19. Takebayashi K, Inukai T. Effect of Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors With Low SGLT2/SGLT1 Selectivity on Circulating Glucagon-Like Peptide 1 Levels in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Med Res*. 2017;9(9):745-753. doi: <https://doi.org/10.1177/14740/jocmr3112w>
20. Polidori D, Sha S, Mudaliar S, et al. Canagliflozin lowers postprandial glucose and insulin by delaying intestinal glucose absorption in addition to increasing urinary glucose excretion: results of a randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Care*. 2013;36(8):2154-2161. doi: <https://doi.org/10.2337/dc12-2391>
21. Yu AS, Hirayama BA, Timbol G, et al. Functional expression of SGLTs in rat brain. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2010;299(6):1277-1284. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00296.2010>
22. Andreadou I, Efentakis P, Balafas E, et al. Empagliflozin Limits Myocardial Infarction in Vivo and Cell Death in Vitro: Role of STAT3, Mitochondria, and Redox Aspects. *Front Physiol*. 2017;8(1-1):1-18. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.01077>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Симаненкова Анна Владимировна, к.м.н. [Anna V. Simanenkova, MD, PhD]; адрес: Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2 [address: 2, Akkuratova street, 197341 St. Petersburg, Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3300-1280>; eLibrary SPIN: 3675-9216; e-mail: annasimanenkova@mail.ru

Минасян Саркис Минасович, к.м.н. [Sarkis M. Minasian, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6382-5286>; eLibrary SPIN: 5241-8875; e-mail: carkis@yandex.ru

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

Власов Тимур Дмитриевич, д.м.н., профессор [Timur D. Vlasov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6951-7599>; eLibrary SPIN: 8367-1246; e-mail: tvlasov@yandex.ru

Тимкина Наталья Владимировна [Natalya V. Timkina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9836-5427>;

eLibrary SPIN: 6259-7745; e-mail: n.timkina2014@yandex.ru

Хальзова Александра Константиновна [Aleksandra K. Khalzova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8074-2917>;

e-mail: alexbadm2000@yandex.ru

Фукс Оксана Станиславовна [Oksana S. Fuks]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0112-5027>; eLibrary SPIN: 2899-7812;

e-mail: oivle@bk.ru

Шимшилашвили Анжелика Анзоровна [Anzhelika A. Shimshilashvili]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0654-2711>;

e-mail: angelahaha@mail.ru

Тимофеева Валерия Александровна [Valeria A. Timofeeva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4929-1534>;

e-mail: timoshka.lera@gmail.com

Борщев Юрий Юрьевич, к.б.н. [Yury Yu. Borshchev, PhD in Biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3096-9747>;

eLibrary SPIN: 3454-4113; e-mail: niscon@mail.ru

Галагудза Михаил Михайлович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Michael M. Galagudza, MD, PhD, Professor, Corresponding member of Russian Academy of Sciences]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5129-9944>;

eLibrary SPIN: 2485-4176; e-mail: galagoudza@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Симаненкова А.В., Минасян С.М., Каронова Т.Л., Власов Т.Д., Тимкина Н.В., Хальзова А.К., Фукс О.С., Шимшилашвили А.А., Тимофеева В.А., Борщев Ю.Ю., Галагудза М.М. Сравнительная оценка кардиопротективных свойств эмпаглифлозина, канаглифлозина и ситаглиптина у крыс с экспериментальным сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №2. — С. 111-121. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12714>

TO CITE THIS ARTICLE:

Simanenкова AB, Minasian SM, Karonova TL, Vlasov TD, Timkina NV, Khalzova AK, Fuks OS, Shimshilashvili AA, Timofeeva VA, Borshchev YY, Galagudza MM. Comparative evaluation of empagliflozin, canagliflozin and sitagliptin cardioprotective properties in rats with experimental type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(2):111-121. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12714>

ДЛИТЕЛЬНЫЙ ГЛИКЕМИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ И ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ОТВЕТом НА ПОМПОВУЮ ИНСУЛИНОТЕРАПИЮ У ДЕТЕЙ



© Д.Н. Лаптев, А.О. Емельянов*, Е.Д. Медведева, С.В. Переверзева, В.А. Петеркова

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. За последние годы помповая инсулиноterapia, также известная как непрерывная подкожная инфузия инсулина (НПИИ), стала распространенным методом лечения детей с сахарным диабетом 1 типа (СД1). Несмотря на то что в целом дети с СД1 на помповой терапии достигают лучших показателей гликемического контроля, при этом отмечается значительная гетерогенность метаболических исходов среди отдельных пациентов, многие дети на НПИИ не достигают целевого уровня HbA_{1c} .

ЦЕЛЬ. Оценить уровень гликемического контроля и факторы, влияющие на эффективность длительного применения НПИИ у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проанализированы данные специализированного регистра пациентов с СД1, переведенных на помповую инсулиноterapia в возрасте 1–18 лет за более чем 3 года до момента исследования. Оценивались показатели гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), частота и факторы, значимо ассоциированные с ответом или прекращением использования НПИИ.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Уровень HbA_{1c} снизился по сравнению с исходными значениями на 0,7%, что сопровождалось увеличением числа пациентов, достигнувших целевого уровня HbA_{1c} (<7,5%), с 17 до 36%. Лучший ответ отмечался при переводе на помповую инсулиноterapia у пациентов в возрасте до 6 лет, с HbA_{1c} более 9%, а также у пациентов, регулярно использующих дополнительные болюсные и базальные функции и непрерывный мониторинг глюкозы. Основная причина прекращения использования инсулиновой помпы — неудобство использования и ношения — 47,7%. Факторы риска отказа от помпы: более поздний возраст перевода на НПИИ и частые эпизоды тяжелой гипогликемии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. По результатам проведенного исследования показано, что помповая терапия является эффективным методом инсулинотерапии, который позволяет достигнуть более низкого уровня HbA_{1c} по сравнению с исходными значениями.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 1 типа; сахарный диабет у детей и подростков; помповая инсулиноterapia; НПИИ; НМГ

LONG-TERM GLYCEMIC CONTROL AND FACTORS, ASSOCIATED WITH RESPONSE TO PUMP INSULIN THERAPY IN CHILDREN

© Dmitry N. Laptev, Andrey O. Emelyanov*, Elena D. Medvedeva, Svetlana V. Pereverzeva, Valentina A. Peterkova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: In recent years, pump-based insulin therapy, also known as continuous subcutaneous insulin infusion (CSII), has become a common treatment for children with type 1 diabetes mellitus (T1DM). Despite the fact that, in general, children with type 1 diabetes achieve the best glycemic control indices during pump therapy, while there is a significant heterogeneity of metabolic outcomes among individual patients, many children with CSII do not reach the target level of HbA_{1c} .

OBJECTIVE: To assess the level of glycemic control and factors associated by withdrawal of use, the response to treatment with prolonged use of CSII in children with type 1 diabetes.

MATERIALS AND METHODS: The study included 458 children aged 1 to 18 years, treated to pump therapy at least 3 years before the study, the presence of the analyzed data in the register.

RESULTS: The level of HbA_{1c} decreased by -0.7% compared with the primary endpoint, which was accompanied by an increase in the number of patients who reached the target level of HbA_{1c} (<7.5%) from 17% to 36%. The best response was observed for patients under 6 years of age with HbA_{1c} over 9% for pump insulin therapy, as well as in patients who regularly use additional bolus and basal functions and CGM. The main reason for stopping the use of the insulin pump is the inconvenience of using and wearing — 47.7%. Risk factors for pump abandonment: later age of start treatment on CSII and frequent episodes of severe hypoglycemia.

CONCLUSION: According to the results of the study, it was shown that pump therapy is an effective method of insulin therapy, which allows to achieve a lower level of HbA_{1c} compared to the initial values.

KEYWORDS: type 1 diabetes mellitus; diabetes mellitus in children and adolescents; insulin pump therapy; CSII; CGM

За последние годы помповая инсулиноterapia, также известная как непрерывная подкожная инфузия инсулина (НПИИ), стала распространенным методом лечения детей с сахарным диабетом 1 типа (СД1). Значительному росту использования НПИИ способствовали технологическое совершенствование помп с момента их появления в 1970-х годах и понимание необходимости достижения целевого уровня гликемического контроля для снижения риска развития микро- и макрососудистых осложнений СД1 [1]. Помповая инсулиноterapia имитирует физиологическую секрецию инсулина лучше, чем в случае с множественными инъекциями инсулина (МИИ), и дает пациентам большую гибкость при приеме пищи и физической активности [2, 3]. В нескольких метаанализах рандомизированных клинических исследований показано, что использование НПИИ у детей с СД1 сопровождается более низкими показателями HbA_{1c} по сравнению с МИИ [4, 5].

Несмотря на то что в целом дети с СД1 на помповой терапии достигают лучших показателей гликемического контроля, отмечается значительная гетерогенность метаболических исходов среди отдельных пациентов. Вместе с тем результаты проведенных ранее исследований указывают на то, что часть детей на НПИИ не достигают целевого уровня HbA_{1c} [6]. Заметное число детей и подростков прекращают использование помповой инсулинотерапии спустя несколько лет после перевода на НПИИ по разным причинам [6, 7].

Таким образом, выбор лучших кандидатов для НПИИ, у которых ожидается продолжительное использование помповой инсулинотерапии с положительным результатом, представляет собой серьезную клиническую проблему. Лишь в нескольких исследованиях были изучены отдельные факторы, которые могут быть использованы для оценки прогнозирования эффективности использования НПИИ [6–8].

ЦЕЛЬ

Оценить уровень гликемического контроля и факторы, влияющие на эффективность длительного применения НПИИ у детей.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Объектом исследования являлась база данных специализированного регистра пациентов с СД1, переведенных на помповую инсулиноterapia. Проведен ретроспективный анализ.

Критерии соответствия

Критерии включения в анализ:

1. возраст от 1 до 18 лет на момент перевода на НПИИ;
2. длительность использования НПИИ не менее 3 лет до момента исследования;
3. наличие актуальных данных (анализируемых показателей) в регистре.

Критерии исключения из анализа:

1. СД не 1 типа, подтвержденный на момент исследования.

Условия проведения

Исследование проведено на базе детского отделения сахарного диабета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. В соответствии с поставленной целью для последующего анализа были получены данные из специализированного регистра помповой инсулинотерапии Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (далее — регистр).

Всего на момент исследования в регистре содержались данные 1471 пациента, из них 458 полностью отвечали критериям включения (рис. 1).

Продолжительность исследования

Ретроспективный анализ базы данных специализированного регистра пациентов с СД1, использующих помповую инсулиноterapia не менее 3 лет.

Основной исход исследования

Уровень HbA_{1c} и доля (%) участников с $HbA_{1c} < 7,5\%$ на момент исследования по сравнению с уровнем до перевода на НПИИ.

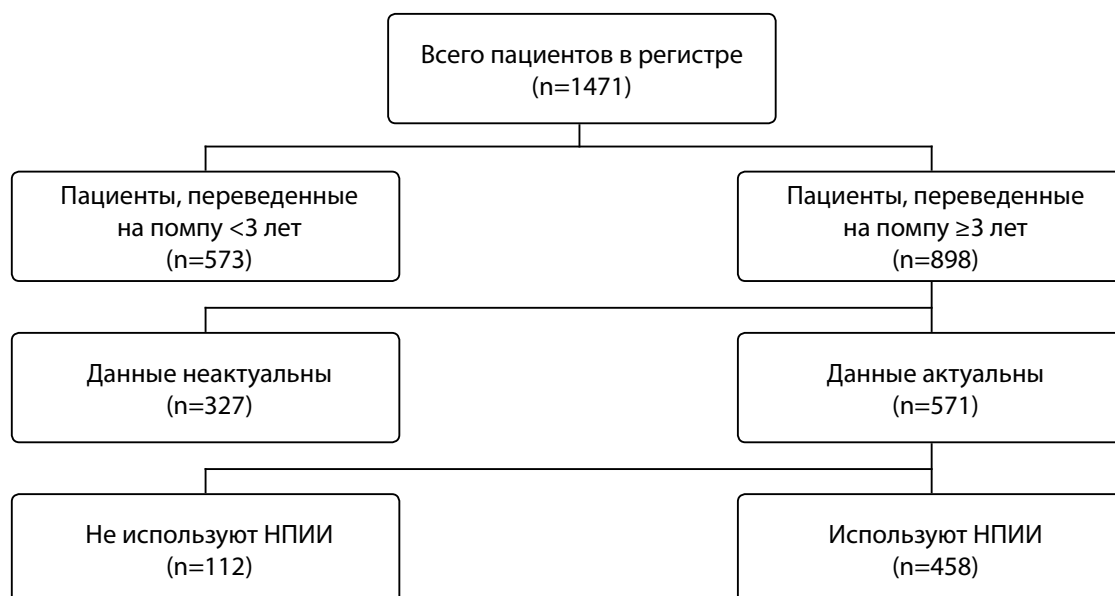


Рисунок 1. Блок-схема отбора участников исследования.

Дополнительные исходы исследования

- Факторы, значимо ассоциированные с ответом на НПИИ.
- Частота, структура и факторы, ассоциированные с прекращением использования НПИИ.

Методология исследования

Данные в регистр вносились из медицинской документации пациентов при получении ими медицинской помощи в амбулаторных и стационарных условиях. Учитывались данные как лабораторных исследований, так и анамнеза.

Анализируемые показатели

Показатели возраста, длительности НПИИ, длительности СД1 представлены на дату последнего внесения актуальной информации в регистр.

При проведении анализа в качестве критерия ответа (положительного эффекта) на помповую инсулинотерапию было принято достижение уровня HbA_{1c} на момент проведения исследования менее 7,5% и/или снижение уровня HbA_{1c} на 1% на момент проведения исследования по сравнению с исходным (до НПИИ) уровнем.

Использованием дополнительных настроек базального профиля считалось применение пациентом и/или его родителями временной базальной скорости и дополнительных базальных профилей. Использованием дополнительных болюсов считалось применение пациентом растянутого/квадратного, и/или двойного/комбинированного, и/или суперболюса. Использованием непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ) считалось применение пациентом системы НМГ в реальном времени или флеш-мониторинга не менее 60% времени в течение предшествующих исследованию 3 мес. Бесплатным обеспечением расходными материалами к помпе считалось предоставление пациенту расходных материалов по месту жительства за счет бюджетных средств.

Данные о частоте диабетического кетоацидоза (ДКА) и тяжелой гипогликемии анализировались за весь период использования помповой инсулинотерапии.

Анализ в подгруппах

Помимо анализа в общей группе пациентов, показатели также анализировались в трех возрастных подгруппах в зависимости от возраста пациентов на момент перевода на НПИИ: от 0 до 6 лет, от 6 до 12 лет и от 12 до 18 лет.

Анализ эффективности НПИИ проводился в группе пациентов, продолжающих использовать помповую инсулинотерапию на момент проведения исследования. У пациентов, не использующих НПИИ на момент проведения исследования, проводился только анализ причин и факторов, ассоциированных с прекращением помповой инсулинотерапии.

Этическая экспертиза

Перед включением в регистр у пациентов или их законных представителей было получено информированное согласие на обработку и использование данных. Протокол исследования одобрен локальным Комитетом по этике ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (выписка из протокола №11 от 04.10.2015).

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Обработка и анализ статистических данных проводились в программах Statistica 8.0 (StatSoft, США), SPSS Statistics v. 22 (IBM, США), MS Excel 2010 (Microsoft, США). Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха — Me (Q1–Q3) или среднего значения и 95% доверительного интервала (ДИ) — M [95% ДИ], качественные — в виде абсолютных значений (n) и/или частот (%), данные о ДКА, тяжелой гипогликемии и частоте прекращения помповой терапии представлены в виде частоты эпизодов в пересчете на 100 пациентов в год. Различия между количественными признаками оценивались с помощью U-критерия Манна-Уитни или критерия Уилкоксона для связанных выборок с поправкой Бонферрони в случае множественных сравнений. Различия между качественными признаками оценивались с помощью критерия χ^2 (Хи-квадрат) или двустороннего точного критерия Фишера. Различия между частотами ДКА и тяжелой гипогликемии оценивались с помощью двухстороннего Z-критерия. Для выявления предикторов ответа на помповую терапию и причин отказа от помповой терапии использована логистическая регрессия, данные регрессионного анализа представлены в виде регрессионных коэффициентов (B), отношения шансов (ОШ) и 95% ДИ. Значение p менее 0,05 считалось статистически значимым.

РЕЗУЛЬТАТЫ**Участники исследования**

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Продолжают НПИИ n=458	Прервали НПИИ n=112
Пол, муж.	47%	48%
Возраст, годы	14,2 (10,8–17,8)	16,2 (12,6–19,5)
Длительность СД1, годы	7,7 (5,8–10,6)	8,8 (6,6–11,5)
Длительность помповой терапии, годы	5 (3,8–6,5)	3 (1,1–4,4)
HbA_{1c} , %	8 (7–9)	8,2 (7,1–9,4)

Примечание. Данные представлены в виде Me (Q1–Q3)/%.

Основные результаты исследования*Гликированный гемоглобин (HbA_{1c})*

Средний уровень HbA_{1c} во всей группе пациентов (n=458) статистически значимо снизился с 8,8% на момент перевода на НПИИ до 8,1% на момент проведения исследования (рис. 2). Таким образом, средняя разница между исходным и текущим уровнями составила 0,7% [95% ДИ 0,5–0,9]. Схожая тенденция в виде статистически значимого снижения уровня HbA_{1c} на момент исследования относительно исходных значений наблюдалась при анализе пациентов во всех возрастных подгруппах. Так, средняя разница между исходным и текущим уровнями HbA_{1c} составила: у пациентов в возрасте <6 лет (n=127) — 0,9% [95% ДИ 0,4–1,4]; у пациентов в возрасте 6–12 лет (n=211) — 0,5%

[95% ДИ 0,2–0,8]; у пациентов в возрасте 12–18 лет (n=120) — 0,8% [95% ДИ 0,5–1,1].

Число пациентов с уровнем HbA_{1c} <7,5% в общей группе увеличилось более чем в 2 раза, с 17 до 36%. Число пациентов с уровнем HbA_{1c} <7,5% у пациентов в возрасте <6 лет (n=127) увеличилось с 20 до 50%, у пациентов в возрасте 6–12 лет (n=211) — с 19 до 34%, у пациентов в возрасте 12–18 лет (n=120) — с 11 до 26%.

Изменение HbA_{1c} после перевода на НПИИ зависело в значительной степени от исходного уровня HbA_{1c}. Так, динамика HbA_{1c} на момент исследования по сравнению с исходным уровнем была следующей: у пациентов с HbA_{1c} ≥9% — снижение на 2,0% [95% ДИ 1,7–2,4]; у пациентов с HbA_{1c} 7,5–9% — снижение на 0,2% [95% ДИ 0,0–0,3]; у пациентов с HbA_{1c} <7,5% — увеличение на 0,8% [95% ДИ 0,5–1,1].

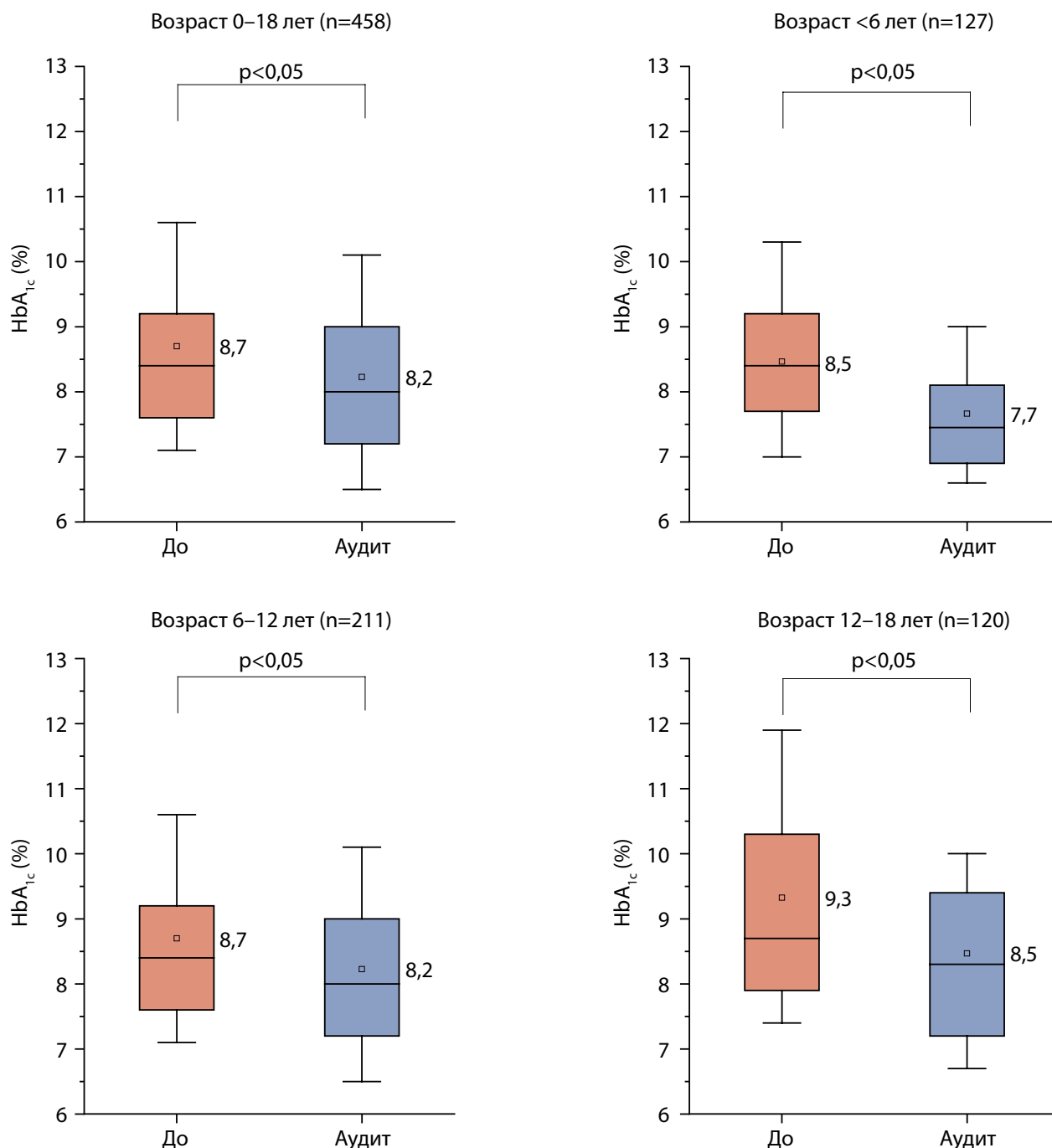


Рисунок 2. Изменение уровня гликированного гемоглобина на момент исследования (непрерывная подкожная инфузия инсулина) относительно исходного уровня (исходно) у пациентов в разных возрастных группах. Данные представлены в виде: M/Me/Q1–Q3/10–90 перцентиль. P<0,05 — статистически значимые различия по сравнению с уровнем гликированного гемоглобина до перевода на помпу.

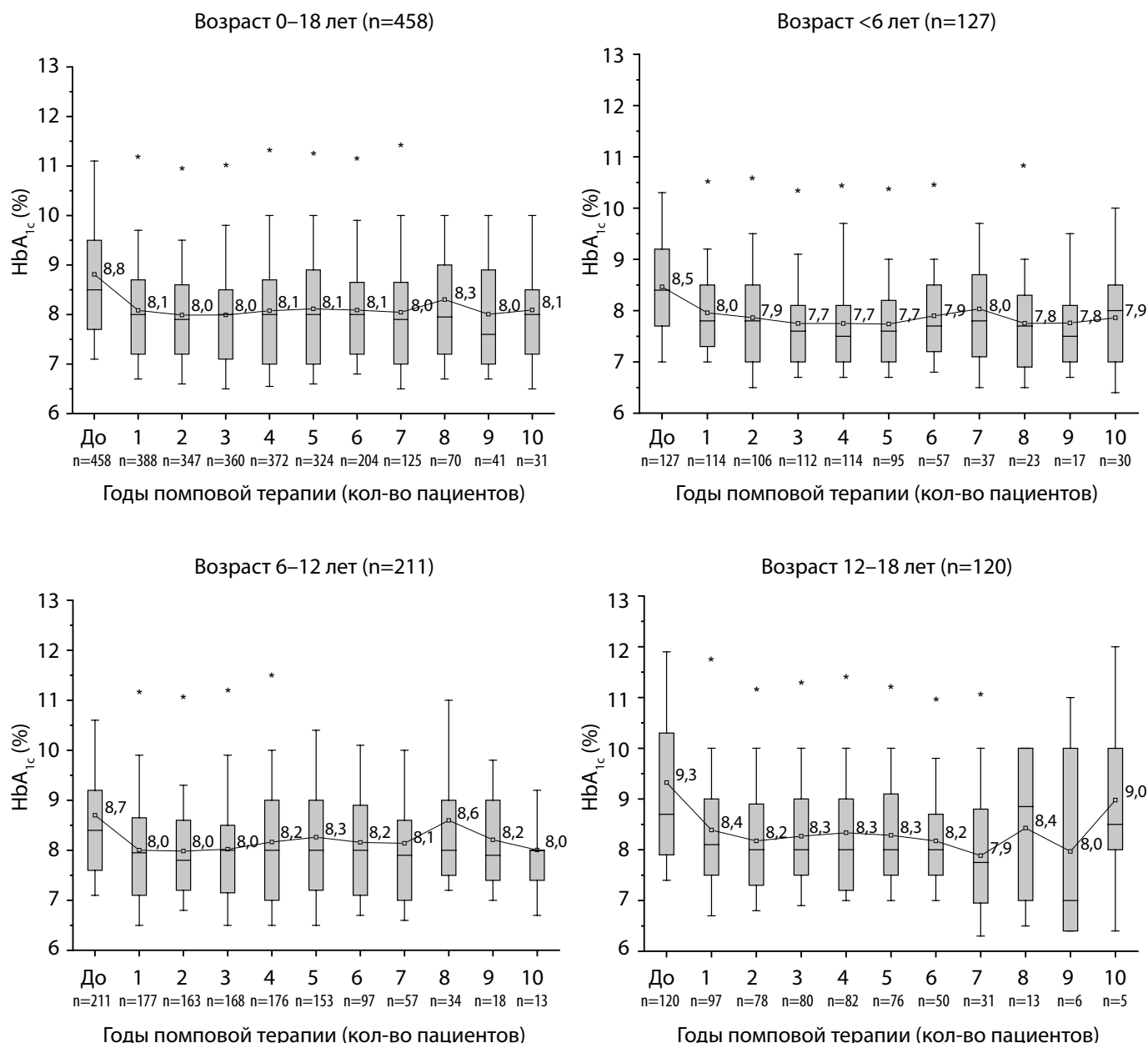


Рисунок 3. Изменение уровня гликированного гемоглобина в зависимости от длительности помповой терапии у пациентов в разных возрастных группах. Данные представлены в виде: M/Me/Q1–Q3/10–90 перцентиль. * — статистически значимые различия по сравнению с уровнем гликированного гемоглобина до перевода на помпу.

Динамика HbA_{1c} за время использования инсулиновой помпы во всей группе пациентов и в разных возрастных подгруппах представлена на рис. 3. В общей группе пациентов (n=458) в течение 7 лет после перевода на НПИИ показатели HbA_{1c} были статистически значимо ниже исходного (перед НПИИ) уровня. В схожей манере показатели HbA_{1c} были статистически значимо ниже: у пациентов в возрасте <6 лет (n=127) в первые 6 лет и на 8-м году НПИИ; у пациентов в возрасте 6–12 лет (n=211) — только в первые 4 года НПИИ; у пациентов в возрасте 12–18 лет (n=120) показатели HbA_{1c} были статистически значимо ниже в первые 7 лет НПИИ.

Частота компенсации углеводного обмена, определяемая по уровню HbA_{1c} менее 7,0 и 7,5% для всех пациентов, составила 36% и 18% соответственно. При этом число пациентов с уровнем HbA_{1c} менее 7,0 и 7,5% статистически значимо (p<0,05), по сравнению с другими

возрастными подгруппами, было больше в подгруппе пациентов, переведенных на помповую инсулинотерапию в возрасте <6 лет, и составило соответственно 50% и 25% против 34% и 18% у пациентов в возрасте 6–12 лет; 26% и 12% у пациентов в возрасте 12–18 лет.

Дополнительные результаты исследования

Ответ на помповую инсулинотерапию

Среди всех пациентов 53% (243) ответили, согласно принятым критериям (HbA_{1c} менее 7,5% и/или снижение на 1%), на терапию НПИИ. По сравнению с пациентами, не ответившими на НПИИ на момент исследования, они были младше и имели более низкий исходный уровень HbA_{1c} (табл. 2).

Пациенты, ответившие на помповую терапию, на момент перевода на НПИИ были младше, имели более высокий уровень HbA_{1c}, при этом длительность СД1 значимо не различалась по сравнению с пациентами,

Таблица 2. Клиническая характеристика и показатели, ассоциированные с ответом на помповую инсулинотерапию

	Не ответили n=215 (47%)	Положительный эффект на НПИИ n=243 (53%)	p	Логистическая регрессия	
				одномерная	многомерная
Пол, муж.	47%	48%	н/з		
На момент исследования					
Возраст, годы	15,2 (11,7–18,2)	13,8 (9,9–17,6)	<0,05		
Длительность СД, годы	8,3 (6,2–10,6)	7,6 (5,6–10,6)	н/з		
Длительность помповой терапии, годы	5,2 (4,1–6,5)	4,9 (3,8–6,5)	н/з		
HbA _{1c} , %	8,6 (8–10)	7,1 (6,7–7,6)	<0,05		
Средняя частота самоконтроля	5 (4–7)	5 (4–8)	н/з		**
ДКА***	8,1	4,8	<0,05	*	
Тяжелые гипогликемии***	2,8	2,3	н/з		
Обеспечение расходными материалами	74%	73%	н/з		
Использование дополнительных базальных функций	60%	77%	<0,05	*	**
Использование дополнительных болюсов	50%	64%	<0,05	*	
Использование НМГ	25%	45%	<0,05	*	**
На момент перевода на НПИИ					
Возраст, годы	9,6 (6,5–12,5)	8,2 (4,6–11,9)	<0,05	*	
Возраст <6 лет	20%	35%	<0,05	*	
Возраст 6–12 лет	52%	41%	<0,05	*	
Возраст 12–18 лет	28%	24%	н/з		
Длительность СД, годы	2,4 (1,3–4,5)	2,2 (1–4,2)	н/з		
HbA _{1c} , %	8,3 (7,8–8,8)	8,7 (7,7–10,3)	<0,05	*	**
HbA _{1c} <7,5%	16%	18%	н/з		
HbA _{1c} ≥9%	19%	46%	<0,05	*	

Примечание. Данные представлены в виде Ме (Q1–Q3)/%; * и ** — уровень статистической значимости <0,05 для одномерной и многомерной логистической регрессии соответственно; *** — эпизодов на 100 пациентов в год или наличие/отсутствие для логистической регрессии.

не ответившими на НПИИ. Среди пациентов, ответивших на НПИИ, преобладали дети в возрасте менее 6 лет с уровнем HbA_{1c} более 9%, использовавшие дополнительные базальные и болюсные функции инсулиновой помпы и регулярно использовавшие НМГ. Из 147 пациентов, исходно имевших HbA_{1c} более 9%, на помповую инсулинотерапию ответили 107 (73%), при этом уровень HbA_{1c} снизился у 120 (82%) из них.

По данным одномерного логистического регрессионного анализа, ответ на помповую инсулинотерапию был статистически значимо связан с меньшим возрастом в целом (ОШ 0,95 [95% ДИ 0,91–0,99]; p=0,02) и в частности с возрастом до 6 лет до перевода на НПИИ (ОШ 2,2 [95% ДИ 1,4–3,4]; p<0,001), более высоким уровнем HbA_{1c} до перевода на НПИИ (ОШ 1,3 [95% ДИ 1,2–1,5]; p<0,001), уровнем HbA_{1c} ≥9% до перевода на НПИИ (ОШ 3,7 [95% ДИ 2,4–5,6]; p<0,001), использованием дополнительных базальных (ОШ 2,1 [95% ДИ 1,4–3,1]; p<0,001) и болюсных (ОШ 1,7 [95% ДИ 1,2–2,5]; p=0,01) функций инсулиновой помпы, регу-

лярным использованием НМГ (ОШ 2,5 [95% ДИ 1,7–3,8]; p<0,001). По данным многомерного логистического регрессионного анализа, ответ на помповую инсулинотерапию был статистически значимо связан с более высоким уровнем HbA_{1c} до перевода на помпу (ОШ 1,5 [95% ДИ 1,3–1,7]; p<0,001), большей частотой самоконтроля (ОШ 1,1 [95% ДИ 1–1,2]; p=0,01), использованием дополнительных базальных функций инсулиновой помпы (ОШ 1,8 [95% ДИ 0,9–3,7]; p=0,04) и регулярным использованием НМГ (ОШ 3,2 [95% ДИ 1,9–5,4]; p<0,001).

Анализ причин и факторов, ассоциированных с прекращением помповой инсулинотерапии у детей с СД1

Анализ структуры причин и факторов, ассоциированных с прекращением НПИИ, проводился у 112 пациентов, не вошедших в основной анализ, которые на момент проведения исследования не использовали инсулиновую помпу. Сравнительная характеристика пациентов, прекративших и продолжающих использование НПИИ, представлена в табл. 3.

Таблица 3. Показатели, ассоциированные с прекращением использования помповой инсулинотерапии

Показатели	Не используют n=112	Используют n=458	p	Логистическая регрессия	
				одномерная	многомерная
Пол, муж.	48%	47%	н/з		
Возраст (до помпы), годы	10,4 (6,8–13,3)	8,9 (5,7–12,2)	<0,05	*	**
Возраст <6 лет (до помпы)	21	28	н/з		
Возраст 6–12 лет (до помпы)	39	46	н/з		
Возраст 12–18 лет (до помпы)	40	26	<0,05	*	
Длительность СД (до помпы), годы	2,4 (1,1–5,3)	2,2 (1,2–4,4)	н/з		
HbA _{1c} (до помпы), %	8,5 (7,6–9,7)	8,5 (7,7–9,5)	н/з		
HbA _{1c} <7,5% (до помпы)	21%	17%	н/з		
HbA _{1c} ≥9% (до помпы)	40%	33%	н/з		
Частота самоконтроля	5 (4–8)	5 (4–8)	н/з		
ДКА за время помповой терапии***	8,5	6,4	н/з		
Тяжелые гипогликемии за время помповой терапии***	4,5	2,5	<0,05		
Использование НМГ	28%	38%	<0,05	*	

Примечание. Данные представлены в виде Me (Q1–Q3)/%; * и ** — уровень статистической значимости <0,05 для одномерной и многомерной логистической регрессии соответственно; *** — эпизодов на 100 пациентов в год или наличие/отсутствие для логистической регрессии.

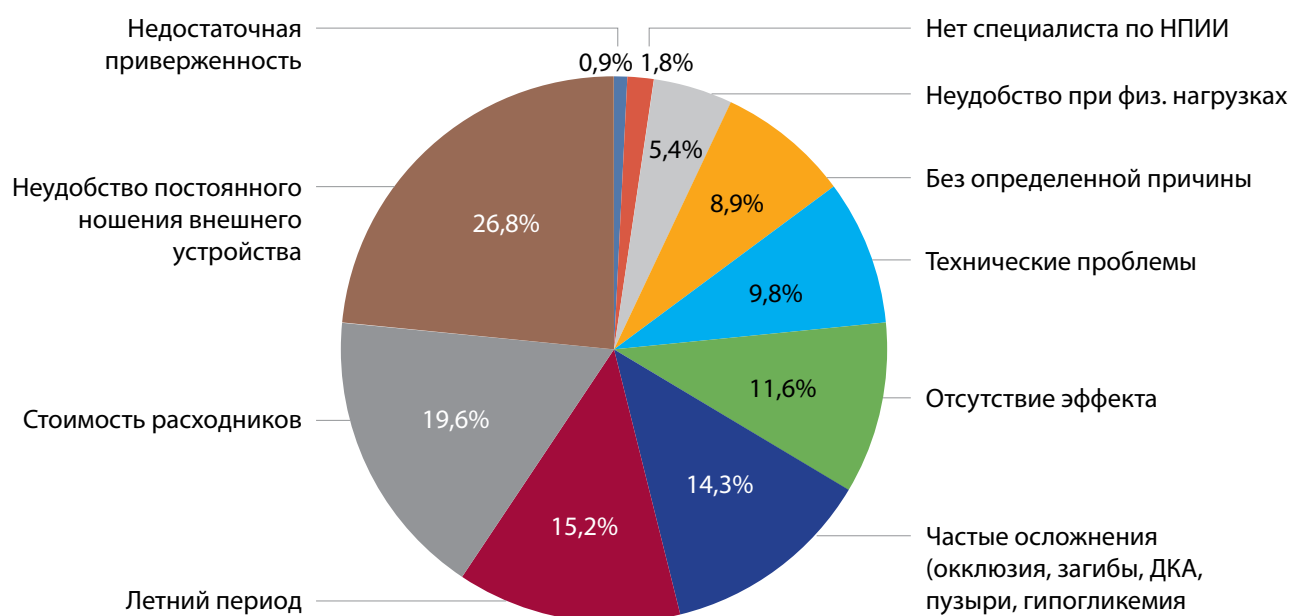


Рисунок 4. Структура причин и частота прекращения использования помповой инсулинотерапии.

Из 112 пациентов, прекративших использование НПИИ, 18 человек (16,1%) сняли инсулиновую помпу временно, на летнее время, и в дальнейшем планировали вернуться к ней. Таким образом, исходя из числа прекративших и продолжавших использовать помповую инсулинотерапию, общая частота отказа от НПИИ составила 19,6% (16,5% без учета снявших помпу на время). С учетом длительности помповой терапии до момента ее прекращения, частота прекращения НПИИ составила 3,9 случая на 100 пациентов в год (3,4 случая на 100 пациентов в год без учета снявших помпу на время). Чаще всего пациенты прекращали использовать НПИИ в возрасте от 12 до 18 лет. На момент проведения исследова-

ния пациенты, прекратившие использование инсулиновой помпы, были старше и имели более высокий уровень HbA_{1c} по сравнению с пациентами, продолжающими использование НПИИ.

Структура причин, по которым пациенты прекратили использовать инсулиновую помпу, представлена на рис. 4. Основными причинами прекращения использования инсулиновой помпы в 47,4% случаев являлось неудобство ее использования (неудобство постоянного ношения внешнего устройства — 26,8%, неудобство в летнее время — 15,2% и при физических нагрузках — 5,4%). Другими причинами прекращения использования инсулиновой помпы были: стоимость

расходных материалов (нет возможности приобрести самостоятельно, не получали бесплатно) — 19,6%; нежелательные явления при использовании помпы, такие как частые закупорки инфузионного набора, загибы катетера, эпизоды ДКА, гипогликемии — 14,3%; отсутствие эффекта — 11,6%; технические проблемы — 9,8%; отсутствие специалиста по НПИИ по месту жительства; недостаточная приверженность ребенка к лечению — 0,9%. Кроме того, в 8,9% случаев пациенты не указали определенной причины прекращения использования НПИИ.

Пациенты, прекратившие использование помповой терапии, на момент перевода на НПИИ были старше, и у них была выше частота тяжелой гипогликемии за время использования помпы (табл. 3). Среди пациентов, прекративших использование помповой терапии, преобладали дети в возрасте 12–18 лет, не использующие на регулярной основе НМГ.

По данным одномерного логистического регрессионного анализа, прекращение помповой терапии было статистически значимо связано с большим возрастом в целом (ОШ 1,1 [95% ДИ 1–1,1]; $p=0,02$) и в частности с возрастом 12–18 лет на момент перевода на НПИИ (ОШ 1,9 [95% ДИ 1,2–2,9]; $p<0,01$). В то же время регулярное использование НМГ было связано с меньшей вероятностью прекращения использования НПИИ (ОШ 0,6 [95% ДИ 0,4–1]; $p=0,046$) (приложение 3).

По данным многомерного логистического регрессионного анализа, прекращение помповой терапии было статистически значимо связано только с большим возрастом на момент перевода на НПИИ (ОШ 1,1 [95% ДИ 1–1,1]; $p=0,04$) (приложение 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам проведенного исследования было показано, что НПИИ является эффективным методом инсулинотерапии, который позволяет достигнуть более низкого уровня HbA_{1c} по сравнению с исходными значениями ($-0,7\%$), что сопровождается увеличением числа пациентов, достигших целевого уровня HbA_{1c} ($<7,5\%$), с 17 до 36%. После инициации НПИИ отмечается в целом длительная положительная динамика в течение 7 лет, при этом большая длительность положительного эффекта от перевода на помповую инсулинотерапию отмечается у пациентов, которые были переведены в возрасте 0–6 и 12–18 лет. Данные результаты во многом согласуются с результатами исследования, проведенного в 2016 г. [6], за исключением несколько большей длительности эффекта от НПИИ, показанного по результатам настоящего исследования.

Лучший ответ на НПИИ отмечался у пациентов, переведенных на помповую инсулинотерапию в возрасте до 6 лет и с уровнем HbA_{1c} более 9%, а также использовавших дополнительные базальные и болюсные функции помпы, применявшиеся на регулярной основе НМГ. Данные результаты указывают, с одной стороны, на необходимость перевода на НПИИ в более раннем возрасте и, с другой стороны, подчеркивают тот факт, что сам по себе уровень HbA_{1c} не должен являться основанием для отказа от перевода на помповую инсулинотерапию. Использование НМГ и больших возможностей

инсулиновых помп являются хорошо известными факторами лучшего гликемического контроля [9–12], что указывает на необходимость обучения и мотивирования пациентов, родителей и врачей на использование этих возможностей.

При анализе причин и факторов, ассоциированных с прекращением использования помповой инсулинотерапии, показано, что число детей, отказавшихся от инсулиновых помп за все время с момента перевода на НПИИ, в исследованной выборке составило 20%. В пересчете на длительность помповой терапии частота прекращения НПИИ составила 3,9 случая на 100 пациентов в год. В структуре причин прекращения использования помповой инсулинотерапии преобладало неудобство использования и ношения инсулиновой помпы (47,7%). Факторами риска прекращения помповой инсулинотерапии были подростковый возраст (12–18 лет) на момент перехода на НПИИ и частые эпизоды тяжелой гипогликемии. В свою очередь, использование НМГ снижало риски отказа от помпы. Полученные результаты согласуются с ранее опубликованными данными регистра и отражают общемировые тенденции [6, 7]. По сравнению с предыдущими результатами частота прекращения использования НПИИ стала меньше (3,9 против 4,6 случая на 100 пациентов в год), хотя структура причин не претерпела значительных изменений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У детей и подростков с СД1 перевод на НПИИ сопровождался снижением уровня HbA_{1c} на 0,7% и увеличением числа компенсированных пациентов с 17 до 36%. Лучший ответ отмечался при переводе на помповую инсулинотерапию пациентов в возрасте до 6 лет, с HbA_{1c} более 9%, а также у пациентов, регулярно использующих дополнительные болюсные и базальные функции и НМГ. Число детей, прекративших использование НПИИ, составило 20%, в среднем через 5,6 года. Основной причиной прекращения использования инсулиновой помпы являлось неудобство использования и ношения — в 47,7% случаев. Были выявлены факторы риска отказа от помпы: старший возраст перевода на НПИИ и частые эпизоды тяжелой гипогликемии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках национальной благотворительной программы помощи детям с эндокринными заболеваниями «Альфа-Эндо» при финансовой поддержке фонда «КАФ».

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

Участие авторов. Петеркова В.А. — научное руководство, дизайн и планирование исследования; Лаптев Д.Н. — выгрузка данных из регистра, анализ и статистическая обработка полученных данных, написание текста; Емельянов А.О. — ведение регистра помповой инсулинотерапии, выгрузка данных из регистра, написание и редактирование текста; Медведева Е.Д. — ведение регистра помповой инсулинотерапии, выгрузка данных из регистра; Переверзева С.В. — ведение регистра помповой инсулинотерапии, выгрузка данных из регистра.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Приложение 1. Результаты одномерной логистической регрессии. Данные представлены в виде регрессионных коэффициентов (В), отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ)

Показатели	В	S.E.	Wald	df	p	ОШ	95% ДИ	
Пол, муж.	0,012	0,187	0,004	1	0,95	1,0	0,7	1,5
На момент исследования								
Частота самоконтроля	0,04	0,03	1,43	1,00	0,23	1,0	1,0	1,1
ДКА за время помповой терапии	-0,652	0,229	8,099	1	<0,01	0,5	0,3	0,8
Тяжелые гипогликемии за время помповой терапии	-0,289	0,315	0,844	1	0,36	0,7	0,4	1,4
Обеспечение расходными материалами	0	0,214	0,075	1	0,78	0,9	0,6	1,4
Использование дополнительных базальных функций	0,719	0,206	12,147	1	<0,01	2,1	1,4	3,1
Использование дополнительных болюсов	0,533	0,192	7,667	1	0,01	1,7	1,2	2,5
Использование НМГ	1	0,204	20,512	1	<0,01	2,5	1,7	3,8
На момент перевода на НПИИ								
Возраст (до помпы), годы	-0,05	0,02	5,15	1,00	0,02	0,95	0,9	1,0
Возраст <6 лет (до помпы)	0,796	0,218	13,277	1	<0,01	2,2	1,4	3,4
Возраст 6–12 лет (до помпы)	-0,458	0,189	5,89	1	0,02	0,6	0,4	0,9
Возраст 12–18 лет (до помпы)	-0,211	0,213	0,986	1	0,32	0,8	0,5	1,2
Длительность СД (до помпы), годы	-0,017	0,031	0,298	1	0,59	1,0	0,9	1,0
HbA _{1c} (до помпы), %	0,28	0,07	18,63	1,00	<0,01	1,3	1,2	1,5
HbA _{1c} <7,5% (до помпы)	0,15	0,25	0,34	1,00	0,56	1,2	0,7	1,9
HbA _{1c} ≥9% (до помпы)	1,30	0,22	35,21	1,00	<0,01	3,7	2,4	5,6

Приложение 2. Результаты многомерной логистической регрессии. Данные представлены в виде регрессионных коэффициентов (В), отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ)

Показатели	В	S.E.	Wald	df	p	ОШ	95% ДИ	
Пол, муж.	0,11	0,21	0,26	1,00	0,61	1,1	0,7	1,7
На момент исследования								
Использование дополнительных базальных функций	0,61	0,35	3,02	1,00	0,04	1,8	0,9	3,7
Использование дополнительных болюсов	0,09	0,33	0,08	1,00	0,77	1,1	0,6	2,1
Использование НМГ	1,17	0,26	20,32	1,00	<0,01	3,2	1,9	5,4
Обеспечение расходными материалами	-0,10	0,25	0,16	1,00	0,69	0,9	0,6	1,5
Частота самоконтроля	0,09	0,04	6,22	1,00	0,01	1,1	1,0	1,2
На момент перевода на НПИИ								
Возраст (до помпы), годы	-0,01	0,03	0,18	1,00	0,67	1,0	0,9	1,1
Длительность СД (до помпы), годы	0,02	0,04	0,25	1,00	0,62	1,0	0,9	1,1
HbA _{1c} (до помпы), %	0,40	0,08	27,14	1,00	<0,01	1,5	1,3	1,7
Константа	-4,75	0,90	28,13	1,00	<0,01	0,0		

Приложение 3. Результаты одномерной логистической регрессии. Данные представлены в виде регрессионных коэффициентов (В), отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ)

Показатели	В	S.E.	Wald	df	p	ОШ	95% ДИ	
Пол, муж.	-0,01	0,21	0,00	1,00	0,96	1,0	0,7	1,5
Возраст (до помпы), годы	0,06	0,03	5,97	1,00	0,02	1,1	1,0	1,1
Возраст <6 лет (до помпы)	-0,40	0,26	2,38	1,00	0,12	0,7	0,4	1,1
Возраст 6–12 лет (до помпы)	-0,28	0,22	1,67	1,00	0,20	0,8	0,5	1,2
Возраст 12–18 лет (до помпы)	0,64	0,22	8,39	1,00	<0,01	1,9	1,2	2,9
Длительность СД (до помпы), годы	0,03	0,03	0,54	1,00	0,46	1,0	1,0	1,1
HbA _{1c} (до помпы), %	-0,01	0,06	0,03	1,00	0,87	1,0	0,9	1,1
HbA _{1c} <7,5% (до помпы)	0,26	0,27	0,93	1,00	0,34	1,3	0,8	2,2
HbA _{1c} ≥9% (до помпы)	0,32	0,22	2,12	1,00	0,15	1,4	0,9	2,1
Частота самоконтроля	0,00	0,04	0,00	1,00	0,95	1,0	0,9	1,1
ДКА за время помповой терапии	0,13	0,48	0,07	1,00	0,79	1,1	0,4	2,9
Тяжелые гипогликемии за время помповой терапии	1,27	0,92	1,91	1,00	0,17	3,6	0,6	21,5
Использование НМГ	-0,47	0,24	3,97	1,00	0,046	0,6	0,4	1,0

Приложение 4. Результаты многомерной логистической регрессии. Данные представлены в виде, регрессионных коэффициентов (В), отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ)

Показатели	В	S.E.	Wald	df	p	ОШ	95% ДИ	
Пол, муж.	-0,03	0,23	0,02	1,00	0,88	1,0	0,6	1,5
Возраст (до помпы), годы	0,06	0,04	3,30	1,00	0,04	1,1	1,0	1,1
Длительность СД (до помпы), годы	-0,07	0,05	1,98	1,00	0,16	0,9	0,9	1,0
HbA _{1c} (до помпы), %	0,01	0,07	0,01	1,00	0,94	1,0	0,9	1,1
Частота самоконтроля	0,00	0,04	0,00	1,00	0,96	1,0	0,9	1,1
ДКА за время помповой терапии	0,02	0,48	0,00	1,00	0,97	1,0	0,4	2,6
Тяжелые гипогликемии за время помповой терапии	1,49	0,99	2,26	1,00	0,13	4,4	0,6	30,9
Использование НМГ	-0,37	0,29	1,62	1,00	0,20	0,7	0,4	1,2
Constant	-1,90	0,79	5,73	1,00	0,02	0,2		

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Zinman B, Genuth S, Nathan DM. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study: 30th Anniversary Presentations. *Diabetes Care*. 2014;37(1):8-8. doi: <https://doi.org/10.2337/dc13-2111>
- Sherr JL, Tauschmann M, Battelino T, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetes technologies. *Pediatr Diabetes*. 2018;19:302-325. doi: <https://doi.org/10.1111/peri.12731>
- Дедов И.И. и др. Инсулиновая помпа (помощь врачу и пациенту для эффективного управления диабетом). — М.; 2014. 126 с. [Dedov II et al. *Insulinovaya pompa (pomoshch vrachu i pacientu dlya effektivnogo upravleniya diabetom)*. Moscow; 2014. 126 p. (In Russ.)].
- Benkhadra K, Alahdab F, Tamhane SU, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in individuals with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2017;55(1):77-84. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1039-x>
- Pańkowska E, Błazik M, Dziechciarz P, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily injections in children with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Pediatr Diabetes*. 2009;10(1):52-58. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2008.00440.x>
- Лаптев Д.Н., Переверзева С.В., Емельянов А.О., Петеркова В.А. Мониторинг применения помповой инсулинотерапии у детей, подростков и молодых пациентов с сахарным диабетом 1 типа в Российской Федерации // *Проблемы эндокринологии*. — 2018. — Т. 64. — №2. — С. 85-92. [Laptev DN, Pereverzeva SV, Emelyanov AO, Peterkova VA. Monitoring of insulin pump therapy in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes mellitus in the Russian Federation. *Probl Endocrinol*. 2018;64(2):85-92. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl8756>
- Tanenbaum ML, Hanes SJ, Miller KM, et al. Diabetes Device Use in Adults With Type 1 Diabetes: Barriers to Uptake and Potential Intervention Targets. *Diabetes Care*. 2017;40(2):181-187. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-1536>

8. Overgaard Ingeholm I, Svensson J, Olsen B, et al. Characterization of metabolic responders on CSII treatment amongst children and adolescents in Denmark from 2007 to 2013. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015;109(2):279-286. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2015.05.027>
9. Pańkowska E, Szypowska A, Lipka M, et al. Application of novel dual wave meal bolus and its impact on glycated hemoglobin A1c level in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2009;10(5):298-303. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2008.00471.x>
10. Ramotowska A, Golicki D, Dzygala K, Szypowska A. The Effect of Using the Insulin Pump Bolus Calculator Compared to Standard Insulin Dosage Calculations in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus - Systematic Review. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2013;121(05):248-254. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0032-1331708>
11. Pańkowska E, Błazik M, Groele L. Does the Fat-Protein Meal Increase Postprandial Glucose Level in Type 1 Diabetes Patients on Insulin Pump: The Conclusion of a Randomized Study. *Diabetes Technol Ther.* 2012;14(1):16-22. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2011.0083>
12. Langendam M, Luijck YM, Hooft L, et al. Continuous glucose monitoring systems for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;19:75-83. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008101.pub2>
13. Phelan H, Lange K, Cengiz E, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetes education in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2018;19:75-83. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12762>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Емельянов Андрей Олегович**, к.м.н. [Andrey O. Emelyanov, PhD]; адрес: Россия, 117036, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova str., 117036, Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3742-0231>; e-library SPIN: 8110-5540; e-mail: endiab@mail.ru

Лаптев Дмитрий Никитич, д.м.н. [Dmitry N. Laptev, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4316-8546>; e-library SPIN: 2419-4019; e-mail: laptevdn@ya.ru

Медведева Елена Джоновна [Elena D. Medvedeva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6892-1963>; e-library SPIN: 4829-2175; e-mail: ed-med-ved@yandex.ru

Переверзева Светлана Владимировна [Svetlana V. Pereverzeva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5104-7218>; eLibrary SPIN: 3972-2831; e-mail: sesega.pere@gmail.com

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Лаптев Д.Н., Емельянов А.О., Медведева Е.Д., Переверзева С.В., Петеркова В.А. Длительный гликемический контроль и факторы, ассоциированные с ответом на помповую инсулинотерапию у детей // *Сахарный диабет.* — 2021. — Т. 24. — №2. — С. 122-132. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12530>

TO CITE THIS ARTICLE:

Laptev DN, Emelyanov AO, Medvedeva ED, Pereverzeva SV, Peterkova VA. Long-term glycemic control and factors, associated with response to pump insulin therapy in children. *Diabetes Mellitus.* 2021;24(2):122-132. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12530>

ТЕЧЕНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА ВЗРОСЛОГО ТИПА У МОЛОДЫХ ЛИЦ СТАРШЕ 18 ЛЕТ, ОБУСЛОВЛЕННОГО МУТАЦИЕЙ ГЕНА ГЛЮКОКИНАЗЫ (GSK-MODY): ДАННЫЕ ПРОСПЕКТИВНОГО НАБЛЮДЕНИЯ



© А.К. Овсянникова^{1,2*}, Е.В. Шахтшнейдер¹, Д.Е. Иванощук¹, М.И. Воевода¹, О.Д. Рымар¹

¹Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики», Новосибирск

²Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск

Несмотря на то что у большинства пациентов молодого возраста с гипергликемией диагностируется сахарный диабет 1 (СД1) и 2 типов (СД2), до 10% всех случаев заболевания приходятся на MODY (сахарный диабет взрослого типа у молодых). Опубликованные научные работы показывают особенности дебюта, лабораторные и генетические характеристики MODY в российской популяции. В Российской Федерации опубликованы единичные данные о клиническом течении данной нозологии.

ЦЕЛЬ. Изучить характеристики 3-летнего течения MODY, обусловленного мутацией гена глюкокиназы (GSK-MODY), диагностированного после 18 лет.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. 85 пробандам и 46 родственникам первой и второй степени родства с клиническим диагнозом GSK-MODY проведены осмотр, биохимический и гормональный анализы крови, УЗИ, молекулярно-генетическое исследование. Через 3 года после верификации патогенных мутаций, ассоциированных с GSK-MODY, пациенты были приглашены на повторный визит. При втором посещении всем участникам выполнены все клинические, биохимические, ультразвуковые и функциональные методы обследования, идентичные первому визиту.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Из 85 пациентов сибирского региона с фенотипом GSK-MODY диагноз был верифицирован молекулярно-генетическим методом у 25 пробандов (29,4%). У 33 из 46 (71,7%) родственников пациентов с GSK-MODY были диагностированы идентичные мутации. У 31 пациента с GSK-MODY, диагностированным после 18 лет, в течение 3 лет проводилось динамическое наблюдение. У большинства пациентов старше 18 лет отсутствовали клинические проявления нарушений углеводного обмена в момент диагностики GSK-MODY и через три года после верификации заболевания. Среди сопутствующих патологий преобладали высыпания на коже и аллергические реакции. У пациентов с GSK-MODY определялась сохраненная секреция β -клеток, достигнуты целевые показатели HbA_{1c} . При данном типе СД преобладает невысокая гипергликемия натощак, которая сохраняется даже после коррекции терапии. Среди характеристик углеводного обмена, биохимических, липидных и гормональных показателей при верификации GSK-MODY и через 3 года наблюдения достоверных различий не получено, что показывает стабильное течение заболевания. Половина пациентов достигают нормогликемии рациональным питанием, два пациента с GSK-MODY в течение трех лет после определения диагноза переведены с инсулинотерапии на пероральные сахароснижающие препараты (ПССП). Среди ПССП до верификации GSK-MODY большинство пациентов использовали метформин, после — ингибиторы дипептидилпептидазы-4.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Полученные результаты трехлетнего наблюдения за группой пациентов с GSK-MODY демонстрируют непрогрессирующее течение данного типа СД со стабильными показателями углеводного обмена и сохраняющейся через 3 года наблюдения невысокой гипергликемией натощак. При верификации GSK-MODY и достижении рациональным питанием целевых показателей гликированного гемоглобина и постпрандиальной гликемии, даже при определении невысокого уровня гипергликемии натощак, назначение ПССП в большинстве случаев не показано.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; MODY; GSK; молекулярно-генетическое исследование

GSK-MODY DIABETES COURSE IN PERSONS OVER 18 YEARS OF AGE: PROSPECTIVE OBSERVATION

© Alla K. Ovsyannikova^{1,2*}, Elena V. Shakhshneider¹, Dinara E. Ivanoshchuk¹, Mikhail I. Voevoda¹, Oksana D. Rymar¹

¹Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

Most young patients with hyperglycemia have type 1 diabetes and type 2 diabetes but up to 10% of all cases of the disease occur in MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young). Published abstracts show features of the debut, laboratory and genetic characteristics of MODY in the Russian population. However there is a small amount of data on the clinical course of this nosology in the Russian Federation.



AIM: To investigate the characteristics of the 3-year course of GCK-MODY diagnosed after 18 years.

MATERIALS AND METHODS: 85 probands and 46 relatives of the first and second degrees of kinship with a clinical diagnosis of GCK-MODY were examined: biochemical and hormonal blood tests, ultrasound, molecular genetic studies. Patients were invited for a follow-up visit 3 years after verification of the pathogenic mutations associated with GCK-MODY. Examination, biochemical and hormonal analyzes, ultrasound were done in second visit.

RESULTS: The diagnosis GCK-MODY was verified by a molecular genetic study in 25 probands (29.4%). In 33 of 46 (71.7%) relatives of patients with GCK-MODY were diagnosed identical mutations. In 31 patients with GCK-MODY diagnosed after 18 years, a dynamic observation was performed for three years. Most patients over 18 years of age did not have clinical manifestations of carbohydrate metabolism disorders when diagnosing GCK-MODY and follow up visit. Skin rashes and allergic reactions prevailed among concomitant pathologies. Patients with GCK-MODY had preserved β -cell secretion, HbA_{1c} targets were achieved. Low fasting hyperglycemia prevailed which persisted even after treatment correction. Among the characteristics of carbohydrate metabolism, biochemical, lipid and hormonal parameters during GCK-MODY verification and after three years of observation no significant differences were obtained, which indicates a stable course of the disease. Half of the patients achieved normoglycemia by rational nutrition, two people with GCK-MODY within three years after determining the diagnosis were transferred from insulin therapy to oral glucose-lowering drugs. Among oral glucose-lowering drugs prior to GCK-MODY verification most patients used metformin, 3 years later — dipeptidyl peptidase-4 inhibitors.

CONCLUSION. The results of a three-year follow-up of a group of patients with GCK-MODY demonstrate a non-progressive course of this type of diabetes with stable indicators of carbohydrate metabolism and low fasting hyperglycemia that persists after 3 years of observation. With the verification of GCK-MODY and the achievement of the target values of glycated hemoglobin and postprandial glycaemia by rational nutrition, even if a low level of fasting hyperglycemia is determined, the prescription of oral glucose-lowering drugs is not indicated in most cases.

KEYWORDS: *diabetes mellitus; MODY; genes; GCK; molecular genetic research*

Достижения молекулярно-генетических исследований на современном этапе позволили по-новому взглянуть на патогенез сахарного диабета (СД) у пациентов молодого возраста. Несмотря на то что у большинства пациентов с СД диагностируется диабет 1 (СД1) и 2 типов (СД2), до 10% всех случаев заболевания имеют моногенную природу [1]. Сахарный диабет типа MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young, «диабет взрослого типа у молодых») — гетерогенная аутосомно-доминантно наследуемая группа заболеваний, обусловленных мутациями генов, приводящими к дисфункции β -клеток поджелудочной железы [2]. На этапе медицинского обследования важно заподозрить моногенную форму диабета на основании особенностей течения заболевания, чтобы направить пациента на молекулярно-генетическое исследование. Клиническое течение может отличаться от типичной характеристики данной формы диабета; только у 50% пациентов с генетически подтвержденным MODY характеристики заболевания соответствуют его классическим критериям [3]. Подтверждение варианта MODY молекулярно-генетическими методами имеет принципиальное значение для выбора тактики лечения. Так, в случае с GCK-MODY компенсация углеводных нарушений может быть достигнута рациональным питанием, в случае с HNF1A-MODY, HNF4A-MODY, KCNJ11-MODY, ABCC8-MODY — эффективен прием пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП), а при мутациях в других генах может потребоваться назначение инсулинотерапии (ИТ) [3].

К настоящему времени известно 14 типов MODY, самыми частыми подтипами являются 2, 3 и 5, на которые приходится 90% выявленных случаев [4]. Во многих странах, таких как Великобритания, Нидерланды, Дания, наиболее распространенной формой моногенного диабета является HNF1A-MODY, однако в Испании, Италии, Франции, Германии, Чехии превалирует GCK-MODY [5].

По данным Кураевой Т.Л. и соавт. (2015), Зубковой Н.А. и соавт. (2017), Воеводы М.И. и соавт. (2019), в России превалирует GCK-MODY [2, 6, 7]. Опубликованные научные работы показывают особенности дебюта, лабораторные и генетические характеристики MODY в российской популяции [1, 2, 6, 8, 9]. В Российской Федерации опубликованы единичные данные о клиническом течении данной нозологии [10].

ЦЕЛЬ

Целью исследовательской работы было изучить характеристики 3-летнего течения GCK-MODY, диагностированного у лиц в возрасте старше 18 лет.

МАТЕРИАЛЫ

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое интервенционное динамическое проспективное исследование. Сформирована группа пациентов для динамического наблюдения, у которых впервые выявлена гипергликемия и диагностирован GCK-MODY в возрасте старше 18 лет. Через 3 года после первого визита пробанды и их родственники с подтвержденным GCK-MODY были приглашены на второй визит.

Критерии соответствия

85 пробандов в возрасте от 5 до 40 лет были направлены с декабря 2013 по декабрь 2015 гг. в НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН врачами сибирского региона с клиническим диагнозом GCK-MODY для подтверждения/исключения GCK-MODY. Из них 3 (3,5%) пациента ранее наблюдались с диагнозом СД1, 40 (47,1%) — СД2, 29 (34,1%) — нарушенная гликемия натошак, 13 (15,3%) — нарушенная толерантность к глюкозе. Все пациенты

соответствовали следующим критериям включения для проведения молекулярно-генетического исследования: наличие в анамнезе диагностированного СД/гипергликемии, возраст на момент диагностирования до 40 лет включительно, отсутствие антител к β -клеткам, глутаматдекарбоксилазе, инсулину, тирозинфосфатазе, сохраненная секреция инсулина β -клетками при продолжительности СД не менее 1 года.

После верификации патогенных мутаций, ассоциированных с GCK-MODY у пробанда, определялись показатели углеводного обмена у родственников первой и второй степени родства, при обнаружении гипергликемии проводилось молекулярно-генетическое исследование идентичного гена. При отсутствии у них гипергликемии генетический анализ выполнен всем родственникам первой степени родства. Таким образом, по результатам молекулярно-генетического исследования была сформирована группа лиц с подтвержденным GCK-MODY.

Условия проведения

Исследование проведено в консультативно-диагностическом отделении НИИТГПМ — филиал ИЦиГ СО РАН.

Продолжительность исследования

Обследование пациентов и проспективное наблюдение выполнялись с декабря 2013 по декабрь 2018 гг.

Описание медицинского вмешательства

Всем пациентам после подписания информированного согласия на первом визите в 2013–2015 гг. были проведены биохимический анализ крови, определение HbA_{1c}, С-пептида, тиреоидного статуса, микроальбуминурии, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и почек, щитовидной железы, эхокардиография, дуплексное сканирование брахиоцефальных сосудов на экстракраниальном уровне, суточное мониторирование глюкозы крови. Молекулярно-генетическое исследование выполнено методом таргетного высокопроизводительного секвенирования с использованием авторской панели, включающей гены, ассоциированные с MODY (NimbleGen SeqCap Target Enrichment, GS Junior, Roche) на приборе Illumina MiSeq 1500 (Illumina, San Diego, CA, USA) с последующим биоинформационным анализом. Пациентам, у которых были выявлены патогенные и вероятно патогенные варианты в гене GCK, проведена верификация вариантов прямым автоматическим секвенированием по Сэнгеру. После верификации мутации у пробанда определялись показатели углеводного обмена у родственников первой и второй степени родства, при обнаружении гипергликемии проводилось молекулярно-генетическое исследование идентичного гена. При отсутствии у них гипергликемии генетический анализ выполнен всем родственникам первой степени родства. Таким образом, молекулярно-генетическое исследование проведено 85 пробандам и 46 родственникам первой и второй степени родства.

Через 3 года (2016–2018 гг.) на втором визите всем участникам были выполнены все клинические, биохимические, ультразвуковые и функциональные методы обследования, идентичные первому визиту.

Статистический анализ

Обработка результатов исследования проводилась в программе SPSS 15. Определялся характер распределения количественных признаков методом Колмогорова–Смирнова. В случае нормального распределения вычислялось среднее значение (M), стандартное отклонение (σ). Данные представляли как $M \pm \sigma$. При сравнении двух нормально распределенных выборок использовался t -тест Стьюдента. При отсутствии нормального распределения вычислялись медиана (Me), минимальное и максимальное значение, независимые выборки сравнивались с использованием теста Манна–Уитни. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимался равным 0,05.

Этическая экспертиза

Проведенное исследование соответствует нормам GCP. Протокол исследования и информированный листок пациентов для участия в исследовании рассмотрены и одобрены в Этическом комитете «НИИТГПМ», протокол №2 от 05.02.2013.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 85 пациентов сибирского региона с фенотипом GCK-MODY диагноз был верифицирован молекулярно-генетическим методом у 25 пробандов (29,4%). У 10 (40,0%) пробандов ранее был диагноз СД2, у 12 (48,0%) — нарушенная гликемия натощак, у 3 (12,0%) — нарушение толерантности к глюкозе. У 24 (96,0%) пробандов определялсяотягощенный семейный анамнез по нарушениям углеводного обмена.

У 33 из 46 (71,7%) родственников пациентов с GCK-MODY были диагностированы идентичные мутации. У 5 (15,2%) из них нарушения углеводного обмена определены впервые после дополнительного обследования из-за определения мутаций в гене GCK у родственников.

Таким образом, в городе Новосибирске (в НИИТГПМ — филиал ИЦиГ СО РАН) MODY2 был верифицирован у 58 пациентов из различных городов сибирского региона: 25 пробандов и 33 родственников. Из 58 пациентов с GCK-MODY 32 (55,2%) — женского пола и 26 (44,8%) — мужского ($p=0,305$). Самый ранний возраст определения патогенной мутации в гене GCK (MODY2) составил 6 мес (у ребенка пробанда). В возрасте до 18 лет у 27 (46,6%) человек была выявлена гипергликемия, у 31 (53,4%) — после 18 лет ($p=0,280$). Таким образом, в данный анализ включен 31 человек, у которых впервые выявлена гипергликемия и диагностирован GCK-MODY в возрасте старше 18 лет. В течение 3 лет проводилось динамическое наблюдение, полученные результаты представлены далее.

Данные проспективного наблюдения за группой пациентов с GCK-MODY. В г. Новосибирске 31 пациент с диагностированным GCK-MODY находился под динамическим наблюдением: 11 пробандов (35,5%) и 20 (64,5%) родственников пробандов. Данную группу составили 11 (35,5%) лиц мужского пола и 20 (64,5%) — женского ($p=0,005$). Медиана возраста пациентов на момент диагностирования гипергликемии составила 32,0 [23,0; 38,0] года, медиана продолжительности заболевания при первом осмотре — 2,0 [0,0; 10,0] года, при втором — 5,0 [3,0; 13,0] года.

При выявлении гипергликемии у лиц с GCK-MODY у 27 (87,1%) пациентов отсутствовали клинические проявления нарушений углеводного обмена, а гипергликемия диагностирована при прохождении пациентами рутинных обследований (табл. 1). Через 3 года после верификации GCK-MODY и коррекции образа жизни у 25 пациентов (80,6%) отсутствовали симптомы СД. Клинические проявления гипергликемии, такие как полиурия, полидипсия в момент диагностики заболевания, были выявлены у двух пациентов (6,5%), снижение массы тела — у одного (3,2%), через 3 года эти симптомы не определялись ни у одного из пациентов. У одного пациента (3,2%) гипергликемия диагностирована при обследовании по поводу глюкозурии, после коррекции образа жизни и питания через три года данный симптом не определялся (см. табл. 1). У большинства пациентов при первом обследовании и через 3 года наблюдения превалировала гипергликемия натощак, что является одной из основных характеристик GCK-MODY. Даже при

коррекции образа жизни и питания и назначении сахароснижающей терапии у пациентов с GCK-MODY сохраняются невысокие стабильные показатели гипергликемии натощак.

Среди сопутствующих патологий у лиц с GCK-MODY превалировали аллергические реакции — аллергический ринит, слезотечение (7 (22,6%)). У 4 пациентов (12,9%) диагностирована артериальная гипертония (АГ) 1–2-й степени (Ме возраста на момент диагностирования 33,5 [30,5; 43,0] года). У 3 пациентов (9,7%) определена патология щитовидной железы (у одного пациента выявлен фолликулярно-папиллярный рак, у 2 — признаки аутоиммунного тиреоидита без нарушения функции щитовидной железы), у 1 (3,2%) — желчнокаменная болезнь, у 1 (3,2%) — хронический пиелонефрит, у 1 (3,2%) — бронхиальная астма и анемия легкой степени тяжести, у 2 (6,5%) — избыточная масса тела (табл. 2). Медиана ИМТ у лиц с избыточным весом составляла 25,6 [25,2; 26,1] кг/м².

Таблица 1. Клинические характеристики пациентов старше 18 лет (n=31) в момент диагностики и через 3 года наблюдения после верификации GCK-MODY

Параметры	Пациенты с GCK-MODY		p
	исходные характеристики, n (%)	характеристики через 3 года наблюдения, n (%)	
Отсутствие симптомов гипергликемии на момент осмотра	27 (87,1)	25 (80,6)	0,562
Полидипсия	1 (3,2)	0 (0,0)	-
Снижение веса	1 (3,2)	0 (0,0)	-
Глюкозурия	2 (6,5)	0 (0,0)	0,080
Полиурия	2 (6,5)	0 (0,0)	0,080
Преобладание гипергликемии натощак	23 (74,2)	26 (83,9)	0,124
Преобладание постпрандиальной гипергликемии	1 (3,2)	0 (0,0)	-
Гипергликемия натощак и постпрандиальная	7 (22,6)	5 (16,1)	0,234

Таблица 2. Сопутствующие заболевания и патологические состояния у пациентов старше 18 лет (n=31) в момент диагностики и через 3 года наблюдения после верификации GCK-MODY

Заболевания и состояния	Пациенты с GCK-MODY		p
	исходные характеристики, n (%)	характеристики через 3 года наблюдения, n (%)	
Избыточный вес и ожирение	2 (6,5)	1 (3,2)	0,134
Аллергия	7 (22,6)	7 (22,6)	1,000
Частые простудные заболевания	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000
Артериальная гипертония	4 (12,9)	4 (12,9)	1,000
Заболевания пищеварительной системы	1 (3,2)	1 (3,2)	1,000
Заболевания дыхательной системы	1 (3,2)	1 (3,2)	1,000
Заболевания мочевыделительной системы	1 (3,2)	1 (3,2)	1,000
Заболевания щитовидной железы	3 (9,7)	3 (9,7)	1,000
Заболевания опорно-двигательной системы	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000
Заболевания центральной нервной системы	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000
Анемия	1 (3,2)	0 (0,0)	0,568

Через 3 года наблюдения у одного пациента нормализовалась масса тела и у двух пациентов не было высыпаний на коже. Частота остальных сопутствующих заболеваний была такой же, как и при диагностировании GCK-MODY. Таким образом, при GCK-MODY определяется одинаковая частота сопутствующих заболеваний при диагностировании гипергликемии и через 3 года наблюдения, с преобладанием аллергических реакций и высыпаний на коже.

Среди хронических диабетических осложнений у пациентов с GCK-MODY при диагностировании гипергликемии выявлена периферическая нейропатия, которая определена на основании специфических жалоб (онемение ног и «чувство ползания мурашек», преимущественно в ночное время, при отсутствии сосудистых заболеваний) и оценки температурной, болевой и вибрационной чувствительности. У 3 (9,7%) пациентов верифицирована диабетическая ретинопатия, непролиферативная форма — у 2 (6,5%) пациентов. Через 3 года наблюдения количество пациентов с хроническими диабетическими осложнениями не изменилось. Таким образом, для GCK-MODY нехарактерно развитие хронических диабетических осложнений.

У пациентов с GCK-MODY при диагностировании заболевания уровень глюкозы плазмы натощак был 6,3 [5,8; 7,0] ммоль/л, через 3 года — 6,0 [5,5; 7,0] ммоль/л. Целевые уровни HbA_{1c} сохранялись через 3 года наблюдения при сохраненной секреторной активности β-клеток (медиана

на уровня С-пептида в пределах референсных значений). Достоверных различий в характеристиках углеводного и липидного обменов, биохимических и гормональных показателей при диагностике GCK-MODY и через 3 года наблюдения не получено (табл. 3). Таким образом, у пациентов старше 18 лет при диагностировании GCK-MODY и через 3 года наблюдения определяется стабильное течение СД с преобладанием гипергликемии натощак и с целевыми значениями HbA_{1c}.

Для лиц с GCK-MODY рекомендованы такие целевые показатели липидного обмена, как и для общей популяции. Повышение общего холестерина сыворотки (ОХС) выявлено у 8 (25,8%) пациентов при первом осмотре и у 7 (22,6%) — через 3 года наблюдения ($p=0,124$). Увеличение холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) отмечалось у 6 пациентов старше 18 лет (19,4%) с GCK-MODY и у 3 (9,7%) через 3 года ($p=0,055$), гипертриглицеридемия — у 2 (6,5%) и у 1 (3,2%) ($p=0,080$) соответственно. Снижение холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) не выявлено. Таким образом, дислипидемия с незначительным увеличением уровня липидов определялась у 23% пациентов, с отсутствием прогрессирующего течения за 3 года наблюдения.

Для достижения нормогликемии при верификации GCK-MODY 5 пациентов (16,1%) использовали ИТ в малых дозах (2 из них отмечали гипогликемии легкой степени), 11 (35,5%) — терапию ПССП, 15 (48,4%) —

Таблица 3. Биохимические и гормональные показатели у пациентов старше 18 лет ($n=31$) в момент диагностики и через 3 года наблюдения после верификации GCK-MODY

Показатель (референсные значения), единицы измерения	Пациенты с GCK-MODY		
	исходные характеристики, Ме [25; 75]	характеристики через 3 года наблюдения, Ме [25; 75]	p
Глюкоза плазмы натощак (3,3–6,1), ммоль/л	6,3 [5,8; 7,0]	6,0 [5,5; 7,0]	0,240
HbA _{1c} (менее 6,0), %	6,3 [6,0; 6,9]	6,5 [6,1; 7,0]	0,130
С-пептид (0,7–1,9), нг/мл	0,9 [0,6; 1,1]	0,8 [0,6; 1,9]	0,864
АЛТ (5,0–31,0), ЕД/л	15,0 [12,0; 17,0]	13,0 [7,0; 23,0]	0,756
АСТ (5,0–31,0), ЕД/л	15,0 [13,0; 21,0]	12,0 [9,0; 18,0]	0,864
ТТГ (0,4–4,0), мкМЕ/мл	1,8 [1,4; 2,0]	1,7 [1,2; 1,9]	0,864
Кальций (2,02–2,6), ммоль/л	2,3 [2,2; 2,4]	2,2 [2,1; 2,5]	0,864
Креатинин, мкмоль/л для мужчин — 62,0–115,0 для женщин — 53,0–97,0	81,0 [75,0; 88,0]	78,7 [72,0; 84,0]	0,654
рСКФ, мл/мин/1,73 м ² для мужчин — 90,0–150,0 для женщин — 80,0–130,0	91,0 [86,0; 95,0]	90,0 [85,0; 96,0]	0,756
Общий холестерин ($\leq 5,0$), ммоль/л	4,5 [4,3; 5,1]	4,4 [4,0; 5,1]	0,864
Триглицериды ($\leq 2,3$), ммоль/л	1,2 [1,0; 1,9]	1,3 [1,1; 1,8]	0,556
ХС-ЛПНП ($\leq 2,8$), ммоль/л	2,0 [1,7; 2,9]	1,9 [1,7; 2,9]	0,864
ХС-ЛПВП, ммоль/л >1,0 для мужчин, >1,3 для женщин	1,3 [1,1; 1,4]	1,3 [1,2; 1,4]	0,950

Примечание: HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; С-пептид — соединяющий пептид; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ТТГ — тиреотропный гормон; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС-ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности

Таблица 4. Сахароснижающая терапия у пациентов старше 18 лет (n=31) в момент диагностики и через 3 года наблюдения после верификации GCK-MODY

Сахароснижающая терапия	Пациенты с GCK-MODY		p
	исходные характеристики, n (%)	характеристики через 3 года наблюдения, n (%)	
Инсулинотерапия	5 (16,1)	3 (9,7)	0,080
ПССП	11 (35,5)	12 (38,7)	0,564
Рациональное питание	15 (48,4)	16 (51,6)	0,688
Комбинированная терапия	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000

рациональное питание (табл. 4). Через 3 года наблюдения 3 пациента (9,7%) продолжили ИТ, 12 (38,7%) — терапию ПССП, 16 (51,6%) — рациональное питание (табл. 4). Таким образом, после верификации диагноза двум пациентам был отменен инсулин, что улучшило качество жизни пациентов и снизило финансовые затраты при лечении СД.

Среди пациентов, которые применяли в лечении ПССП, при первом осмотре использовались следующие классы препаратов: 9 пациентов (81,8%) — метформин, 1 (9,1%) — препараты сульфонилмочевины (ПСМ), 2 (18,2%) — ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП4), 1 (9,1%) — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (ИНГЛТ2). Через три года наблюдения использовалась следующая терапия: 3 пациента (25,0%) — метформин ($p_{\text{при диагностировании MODY — через 3 года}}=0,010$), 2 (16,7%) — ПСМ ($p_{\text{при диагностировании MODY — через 3 года}}=0,080$), 5 (41,7%) — ингибиторы ДПП4 ($p_{\text{при диагностировании MODY — через 3 года}}=0,040$), 2 (16,7%) — ИНГЛТ2 ($p_{\text{при диагностировании MODY — через 3 года}}=0,080$).

Среди используемой сахароснижающей терапии у лиц старше 18 лет при диагностировании GCK-MODY и через 3 года наблюдения значимые различия не получены. Однако среди классов ПССП, которые применяли пациенты при первом и повторном осмотре, выявлены статистически значимые различия по терапии метформином (при верификации диагноза в начале исследования чаще, чем через 3 года наблюдения) и ингибиторами ДПП4 (чаще через три года наблюдения).

Таким образом, у большинства пациентов старше 18 лет отсутствовали клинические проявления нарушений углеводного обмена при диагностировании GCK-MODY и через 3 года наблюдения после верификации заболевания. Среди сопутствующих патологий преобладали высыпания на коже и аллергические реакции. У пациентов с GCK-MODY определялась сохраненная секреция β -клеток, достигнуты целевые показатели HbA_{1c} . При данном типе СД преобладает невысокая гипергликемия натощак, которая сохраняется даже после коррекции терапии. Среди характеристик углеводного обмена, биохимических, липидных и гормональных показателей при верификации GCK-MODY и через 3 года наблюдения достоверных различий не получено, что показывает стабильное течение заболевания. Половина пациентов достигли нормогликемии рациональным питанием, два пациента с GCK-MODY в течение 3 лет после определения диагноза были переведены с ИТ на ПССП. Среди ПССП до верификации GCK-MODY большинство пациентов использовали метформин, после — ингибиторы ДПП4.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на то что при GCK-MODY нарушена функция β -клеток и гепатоцитов, гипергликемия, ассоциированная с дефектами глюкокиназы, обычно умеренная. Поэтому у большинства пациентов не было клинических проявлений нарушений углеводного обмена, а невысокий уровень гипергликемии выявлен при активном обследовании и был стабильным за период наблюдения. При выявлении асимптоматической гипергликемии натощак у лиц молодого возраста с нормальным весом и отягощенным семейным анамнезом по нарушениям углеводного обмена следует рассмотреть возможность проведения молекулярно-генетического исследования гена GSK. Выраженность гипергликемии натощак прогрессирует очень медленно и обычно достигает уровня 6,7 ммоль/л и выше только в среднем возрасте. Показано, что уровень HbA_{1c} у пациентов GCK-MODY варьирует от 5,9 до 7,3% в возрастной группе до 40 лет и 5,9–7,6% — после 40 лет, что также определялось и при данном наблюдении [11]. Исключение составляют случаи, при которых, кроме мутации в GSK, диагностируются инсулинорезистентность и ожирение [12].

В одном из исследований показано, что, несмотря на длительный анамнез гипергликемии, у пациентов (в возрасте в среднем 48,6 года) с мутациями в гене GSK распространенность микро- и макрососудистых осложнений диабета такая же, как и в общей популяции [13, 14]. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с GCK-MODY идентичен популяционному [15, 16]. В сибирском регионе также не увеличивалась частота диабетических осложнений у пациентов с GCK-MODY в течение 3 лет наблюдения.

Среди сопутствующих патологий у пациентов с GCK-MODY преобладали аллергические реакции (22,6%). Ранее была показана связь между аллергией и СД1 [17]. Точная распространенность аллергии у пациентов молодого возраста с СД2 и с MODY неизвестна.

Пациенты с диабетом типа GCK-MODY в детском и подростковом возрасте в большинстве случаев могут находиться только на диете, а возможность назначения сахароснижающей терапии следует рассматривать во время беременности [18]. В данной исследовательской работе были пациенты старше 18 лет, большинство из них также использовали рациональное питание. Среди ПССП 82% пациентов до верификации диагноза GCK-MODY был назначен метформин, так как ранее им был поставлен диагноз СД2. После подтверждения молекулярно-генетическими методами MODY среди

ПССП преобладало назначение ингибиторов ДПП4. Возможно, это связано с желанием врачей получить целевые значения гликемии натощак. Из-за мутаций в гене *GCK* даже при использовании современных классов сахароснижающих препаратов умеренная гипергликемия натощак сохраняется, но не приводит к развитию диабетических осложнений. Поэтому при данном подтипе СД постоянная умеренная гипергликемия натощак при достижении целевых показателей HbA_{1c} и постпрандиальной гликемии не является показанием для назначения медикаментозной терапии, в большинстве случаев достаточно коррекции образа жизни и питания, что и показано при данном наблюдении. В исследовании Shepherd M.H. и соавт. [19] также показано отсутствие необходимости в использовании сахароснижающей терапии у лиц с GCK-MODY при проведении двухлетнего наблюдения: у 8 из 9 пациентов была отменена антигипергликемическая терапия и достигнуты целевые значения HbA_{1c} .

Отмечается высокая эффективность ингибиторов ДПП4 при других подтипах MODY. Katra и соавт. описали успешное добавление глиптинов (вилдаглиптина и ситаглиптина соответственно) к терапии пациентов с HNF1A-MODY, которые получали комбинации инсулина с гликлазидом и инсулина с метформинном [20]. Эта терапия была связана не только с улучшением гликемического контроля, но также с улучшением функции β -клеток. У пациентов с HNF1A-MODY определяется нормальная секреция инкретинного гормона, но эффект инкретина был снижен, а активность ДПП4 — повышена [21, 22]. Возможно, описанная высокая эффективность ингибиторов ДПП4 при другом подтипе MODY привела к частому назначению этого класса ПССП при мутациях в гене *GCK* в сибирском регионе.

Полученные результаты трехлетнего наблюдения за группой пациентов с GCK-MODY старше 18 лет демон-

стрируют непрогрессирующее течение данного типа СД со стабильными показателями углеводного обмена и сохраняющейся через три года наблюдения невысокой гипергликемией натощак.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты трехлетнего наблюдения за группой пациентов с GCK-MODY демонстрируют непрогрессирующее течение данного типа СД со стабильными показателями углеводного обмена и сохраняющейся через 3 года наблюдения невысокой гипергликемией натощак. При верификации GCK-MODY и достижении рациональным питанием целевых показателей HbA_{1c} и постпрандиальной гликемии, даже при определении невысокого уровня гипергликемии натощак, назначение ПССП в большинстве случаев не показано.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Информация о конфликте интересов. Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

Информация о финансировании. Исследование выполнено в рамках государственного задания по бюджетной теме №AAAA-A17-117112850280-2.

Информация о вкладе каждого автора. Овсянникова А.К. — сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание текста; Шахтштейн Е.В. — анализ данных молекулярно-генетического исследования, написание текста; Иванощук Д.Е. — выполнение молекулярно-генетического исследования; Воевода М.И. — концепция и дизайн исследования; Рымар О.Д. — концепция и дизайн исследования, финальная подготовка текста. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Рымар О.Д., Овсянникова А.К., Мустафина С.В., и др. Роль MODY-диабета в структуре заболеваемости сахарным диабетом среди пациентов молодого возраста // *Сибирский медицинский журнал*. — 2011. — Т. 26. — №4-2. — С. 45-49. [Rymar OD, Ovsjannikova AK, Mustafina SV, et al. Role of mody-diabetes in structure of morbidity rate of diabetes mellitus among patients of young age. *Sibirskij medicinskij zhurnal*. 2011;26(4-2):45-49. (In Russ.)].
2. Зубкова Н.А., Гюева О.А., Тихонович Ю.В., и др. Персонализация коррекции нарушений углеводного обмена с учетом генотипа у пациентов с сахарным диабетом типа MODY, обусловленного мутациями в генах *GCK*, *HNF1A*, *HNF4A* // *World Journal of Personalized Medicine*. — 2017. — Т. 1. — №1. — С. 40-48. [Zubkova NA, Goeva OA, Tikhonovich YV, et al. Genotype-based personalized correction of glycemic control in patients with MODY due to mutations in *GCK*, *HNF1A* AND *HNF4A* genes. *World Journal of Personalized Medicine*. 2017;1(1):40-48. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/wjpm9298>
3. Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, et al. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? *Diabetologia*. 2010;53(12):2504-2508. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1799-4>
4. Rubio-Cabezas O, Hattersley AT, Njolstad PR, et al. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr. Diabetes*. 2014;15(20):47-64. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12192>
5. Nyunt O, Wu JY, McGown IN, et al. Investigating Maturity Onset Diabetes of the Young. *Clin Biochem Rev*. 2009;30(2):67-74.
6. Кураева Т.Л., Сечко Е.А., Зильберман Л.И., и др. Молекулярно-генетические и клинические варианты MODY2 и MODY3 у детей в России // *Проблемы эндокринологии*. — 2015. — Т. 5. — С. 14-25. [Kuraeva TL, Sechko EA, Zilberman LI, et al. Molecular genetic and clinical variants MODY2 and MODY3 in children in Russia. *Problems of Endocrinology*. 2015;5:14-25. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201561514-25>
7. Воевода М.И., Шахтштейн Е.В., Овсянникова А.К., и др. MODY: молекулярно-генетические детерминанты и персонализированный подход к ведению пациентов с моногенными формами сахарного диабета. — Из-во СО РАН; 2019. [Voevoda MI, Shahshnejder EV, Ovsjannikova AK, et al. MODY: molekularno-geneticheskie determinanty i personalizirovannyj podhod k vedeniju pacientov s monogennymi formami saharnogo diabeta. Iz-vo SO RAN; 2019. (In Russ.)].
8. Зубкова Н.А., Арбатская Н.Ю., Петрайкина Е.Е., и др. Сахарный диабет типа MODY3: клиническая и молекулярно-генетическая характеристика 9 случаев заболевания // *Проблемы эндокринологии*. — 2014. — Т. 1. — С. 51-56. [Zubkova NA, Arbatskaya NYu, Petraykina EE, et al. Type 3 form of MODY: the clinical and molecular-genetic characteristic. Nine cases of the disease. *Problems of Endocrinology*. 2014;60(1):51-56. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201460151-56>
9. Сечко Е.А., Кураева Т.Л., Зильберман Л.И., и др. MODY3 у детей и подростков: молекулярно-генетическая основа и клинико-лабораторные проявления // *Проблемы эндокринологии*. — 2015. — Т. 3. — С. 16-22. [Sechko EA, Kuraeva TL, Zil'berman LI, et al. MODY3 in the children and adolescents: the molecular-genetic basis and clinicolaboratory manifestations. *Problems of Endocrinology*. 2015;3:16-22. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201561316-22>

10. Кураева Т.Л., Сечко Е.А., Еремина И.А., и др. Особенности течения MODY3 у ребенка с фенотипом сахарного диабета 2 типа // Сахарный диабет. — 2013. — Т. 2. — С. 88-93. [Kuraeva TL, Sechko EA, Eremina IA, et al. MODY3 in the child with type 2 diabetes mellitus phenotype: case report. *Diabetes Mellitus*. 2013;2:88-93. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-3762>.
11. Steele AM, Wensley KJ, Ellard S, et al. Use of HbA_{1c} in the identification of patients with hyperglycaemia caused by a glucokinase mutation: Observational case control study. *PLoS ONE*. 2013;8(6):e65326. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065326>
12. Fendler W, Małachowska B, Baranowska-Jazwiecka A, et al. Population based estimates for double diabetes amongst people with glucokinase monogenic diabetes, GCK-MODY. *Diabet. Med.* 2014;31(7):881-883. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.12449>
13. Murphy R, Ellard S, Hattersley AT. Clinical implication of a molecular genetic classification of monogenic β -cell diabetes. *Nature Clinical Practice*. 2008;4(4):200-213. doi: <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0778>
14. Steele AM, Shields BM, Wensley KJ, et al. Prevalence of vascular complications among patients with glucokinase mutations and prolonged, mild hyperglycemia. *JAMA*. 2014;311(3):279-86. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.283980>
15. Pruhova S, Dusatkova P, Kraml PJ, et al. Chronic Mild Hyperglycemia in GCK-MODY Patients Does Not Increase Carotid Intima-Media Thickness. *International Journal of Endocrinology*. 2013;2013:1-5. doi: <https://doi.org/10.1155/2013/718254>
16. Овсянникова А.К., Рымар О.Д., Шахтшнейдер Е.В., и др. MODY в Сибири — молекулярная генетика и клинические проявления // Сахарный диабет. — 2017. — Т. 20. — №1. — С. 5-12. [Ovsyannikova AK, Rymar OD, Shakhtshneider EV, et al. MODY in Siberia — molecular genetics and clinical characteristics. *Diabetes mellitus*. 2017;20(1):5-12. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM7920>
17. Tosca MA, Silvestri M, Olcese R, et al. Allergic sensitization and symptoms, body mass index, and respiratory function in children with type 1 diabetes mellitus. *Annals of Allergy. Asthma. Immunology*. 2012;108(2):128-129. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2011.12.002>
18. Thanabalasingham G, Kaur K, Talbot F, et al. Atypical phenotype associated with reported GCK exon 10 deletions: Clinical judgement is needed alongside appropriate genetic investigations. *Diabetic Medicine*. 2013;30(8):233-238. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.12210>
19. Shepherd MH, Shields BM, Hudson M, et al. A UK nationwide prospective study of treatment change in MODY: genetic subtype and clinical characteristics predict optimal glycaemic control after discontinuing insulin and metformin. *Diabetologia*. 2018;61(12):2520-2527. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4728-6>
20. Katra B, Klupa T, Skupien J, et al. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitors are efficient adjunct therapy in HNF1A maturity-onset diabetes of the young patients — report of two cases. *Diabetes Technol Ther.* 2010;12(4):313-316. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2009.0159>
21. Østoft SH. Incretin hormones and maturity onset diabetes of the young-pathophysiological implications and anti-diabetic treatment potential. *Dan Med J*. 2015;62(9):2838-2844. doi: <https://doi.org/10.2337/db13-1878>
22. Østoft SH, Bagger JJ, Hansen T, et al. Postprandial incretin and islet hormone responses and dipeptidyl-peptidase 4 enzymatic activity in patients with maturity onset diabetes of the young. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(2):205-215. doi: <https://doi.org/10.1530/eje-15-0070>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Овсянникова Алла Константиновна**, к.м.н., с.н.с. [Alla K. Ovsyannikova, PhD, senior research associate], адрес: Россия, г. Новосибирск, 630089, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1 [address: 175/1 Borisa Bogatkova st., Novosibirsk, 630089 Russian Federation]; телефон +79139274024; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9669-745X>; eLibrary SPIN: 7431-5997; e-mail: aknikolaeva@bk.ru

Шахтшнейдер Елена Владимировна, к.м.н., в.н.с. [Elena V. Shakhtshneider, PhD, leader research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6108-1025>; eLibrary SPIN: 9453-9067; e-mail: 2117409@mail.ru

Иванощук Динара Евгеньевна, н.с. [Dinara E. Ivanoshchuk, research associate];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0403-545X>; e-Library SPIN: 8294-6980; e-mail: dinara2084@mail.ru

Воевода Михаил Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН [Mikhail I. Voevoda, MD, PhD, Professor];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9425-413X>; e-Library SPIN: 6133-1780; e-mail: mvoevoda@ya.ru

Рымар Оксана Дмитриевна, д.м.н., гл.н.с. [Oksana D. Rymar, MD, PhD, chief research associate];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4095-0169>; eLibrary SPIN: 8345-9365; e-mail: orymar23@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Овсянникова А.К., Шахтшнейдер Е.В., Иванощук Д.Е., Воевода М.И., Рымар О.Д. Течение сахарного диабета взрослого типа у молодых лиц старше 18 лет, обусловленного мутацией гена глюкокиназы (GCK-MODY): данные проспективного наблюдения // Сахарный диабет. — 2021. — Т. 24. — №2. — С. 133-140. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12319>

TO CITE THIS ARTICLE:

Ovsyannikova OK, Shakhtshneider EV, Ivanoshchuk DE, Voevoda MI, Rymar OD. GCK-MODY diabetes course in persons over 18 years of age: prospective observation. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(2):133-140. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12319>

БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИПРАГЛИФЛОЗИНА У ПАЦИЕНТОВ ИЗ ЯПОНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА И НАРУШЕНИЕМ ФУНКЦИИ ПОЧЕК: АНАЛИЗ В ПОДГРУППАХ 3-ЛЕТНЕГО ПОСТМАРКЕТИНГОВОГО НАБЛЮДАТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ (STELLA-LONG TERM)



© K. Tobe^{1*}, H. Maegawa², I. Nakamura³, S. Uno⁴

¹First Department of Internal Medicine, Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences for Research, University of Toyama, Тояма, Япония

²Department of Medicine, Shiga University of Medical Science, Сига, Япония

³Operational Excellence, Medical Affairs Japan, Astellas Pharma Inc., Токио, Япония

⁴Data Science, Development, Astellas Pharma Inc., Токио, Япония

Трехлетнее постмаркетинговое наблюдательное исследование STELLA-LONG TERM было посвящено оценке безопасности и эффективности применения ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (НГЛТ-2) у пациентов из Японии с сахарным диабетом 2-го типа (СД2). Окончательные результаты анализа безопасности (n=6697) и эффективности (n=5625) в популяциях оценивали на основании стратификации пациентов в зависимости от исходной расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ, мл/мин/1,73 м²) с формированием четырех (≥ 90 , от 60 до <90 , от 45 до <60 и <45) и двух подгрупп (≥ 60 и <60). Оценивали частоту нежелательных реакций на препарат (НРП) и изменения уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), массы тела и рСКФ относительно исходных величин. Доли пациентов с НРП и серьезными НРП были сходными в большинстве подгрупп рСКФ. Наиболее распространенной НРП являлась полиурия/поллакиурия. В подгруппах с более выраженным нарушением функции почек на начало исследования частота таких НРП, как осложнения со стороны почек и гиповолемия, была выше по сравнению с пациентами с рСКФ от 60 до <90 или ≥ 90 мл/мин/1,73 м². Снижение уровня массы тела и HbA_{1c} отмечалось во всех подгруппах; степень уменьшения последнего показателя варьировала от -0,91 до -0,40% (p<0,05 по сравнению с исходными величинами). В подгруппе рСКФ от 45 до <60 мл/мин/1,73 м² установлено увеличение этого параметра (+1,42 $\pm$ 8,77 мл/мин/1,73 м²; p=0,006). В подгруппах ≥ 90 и от 60 до <90 мл/мин/1,73 м² рСКФ снизилась (-8,27 $\pm$ 13,73 и -1,22 $\pm$ 10,34 мл/мин/1,73 м²; p<0,001), в отличие от пациентов с исходной рСКФ <60 мл/мин/1,73 м². Таким образом, у пациентов из Японии с СД2, получавших ипраглифлозин, не было выявлено новых или неожиданных данных по безопасности, а долгосрочное улучшение уровня HbA_{1c} и массы тела не зависело от функции почек.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; ипраглифлозин; постмаркетинговое наблюдательное исследование; нарушение функции почек; ингибитор натрийглюкозного котранспортера 2-го типа

SAFETY AND EFFECTIVENESS OF IPRAGLIFLOZIN IN JAPANESE PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND IMPAIRED RENAL FUNCTION: SUBGROUP ANALYSIS OF A 3-YEAR POST-MARKETING SURVEILLANCE STUDY (STELLA-LONG TERM)

© Kazuyuki Tobe^{1*}, Hiroshi Maegawa², Ichiro Nakamura³, Satoshi Uno⁴

¹First Department of Internal Medicine, Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences for Research, University of Toyama, Toyama, Japan

²Department of Medicine, Shiga University of Medical Science, Shiga, Japan

³Operational Excellence, Medical Affairs Japan, Astellas Pharma Inc., Tokyo, Japan

⁴Data Science, Development, Astellas Pharma Inc., Tokyo, Japan

STELLA-LONG TERM, a 3-year post-marketing surveillance study, evaluated the safety and effectiveness of the sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor ipragliflozin in Japanese type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients. Final results in the safety (n = 6697) and effectiveness populations (n = 5625) were analyzed by stratifying patients by baseline estimated glomerular filtration rate (eGFR, mL/min/1.73 m²) into four subgroups (≥ 90 , 60 to <90 , 45 to <60 , and <45) and two subgroups (≥ 60 and <60). Adverse drug reaction (ADR) incidence, and changes from baseline in glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}), bodyweight, and eGFR were assessed. The percentage of patients experiencing ADRs and serious ADRs was similar across most eGFR subgroups. Polyuria/pollakiuria was the most common ADR. Renal disorders and volume depletion ADRs were more frequent in the subgroups with more severe renal impairment at baseline than in those with an eGFR of 60 to <90 or ≥ 90 mL/min/1.73 m². Bodyweight and HbA_{1c} decreased in all subgroups, the latter by -0.91% to -0.40% (P<0.05 vs. baseline). eGFR increased in the 45 to <60 mL/min/1.73 m² subgroup (+1.42 $\pm$ 8.77 mL/min/1.73 m²; P=0.006). It decreased in the ≥ 90 and 60 to <90 mL/min/1.73 m² subgroups (-8.27 $\pm$ 13.73 and -1.22 $\pm$ 10.34 mL/min/1.73 m²; P<0.001), but not to <60 mL/min/1.73 m². In conclusion, there were no new or unexpected safety findings in Japanese patients treated with ipragliflozin for T2DM, and long-term sustained improvements in HbA_{1c} and bodyweight were observed regardless of the presence of renal impairment.

KEYWORDS: diabetes mellitus; ipragliflozin; post-marketing surveillance; renal impairment; sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor



ВВЕДЕНИЕ

Распространенность хронической болезни почек (ХБП) во всем мире составляет 11–13% и характеризуется тенденцией к росту, главным образом в связи с увеличением распространенности сахарного диабета 2-го типа (СД2) [1]. В Японии диабетическая нефропатия является ведущей причиной развития почечной недостаточности, требующей проведения диализа (43,8% пациентов впервые потребовался диализ) [2]. С учетом такой высокой распространенности и серьезности этого осложнения при принятии клинических решений у пациентов с СД2 необходимо учитывать функцию почек.

Ингибиторы натрийглюкозного котранспортера 2-го типа (НГЛТ-2) — это класс пероральных сахароснижающих препаратов, ингибирующих реабсорбцию глюкозы в проксимальных почечных канальцах [3]. Данные исследований свидетельствуют об эффективности и хорошей переносимости ингибиторов НГЛТ-2 у пациентов с нарушением функции почек, а также о возможных ренопротективных эффектах указанных препаратов в этой популяции пациентов [4–10]. На сегодняшний день в Японии доступны 6 ингибиторов НГЛТ-2 [11, 12]; этот класс сахароснижающих препаратов относится к числу лекарственных средств, рекомендованных японскими клиническими руководствами для лечения пациентов с СД [13]. Положительный эффект ингибиторов НГЛТ-2 у пациентов с диабетическим поражением почек, ранее продемонстрированный в масштабных исследованиях в крупной популяции пациентов неазиатского происхождения, пока полностью не исследован у пациентов с СД из Азии [14]. Ранее безопасность и эффективность ипраглифлозина были продемонстрированы у пациентов из Японии [12, 15, 16], однако его долгосрочная безопасность и эффективность у японских пациентов с СД2 с нарушением функции почек остаются не до конца изученными. 24-недельное рандомизированное исследование LANTERN показало эффективность ипраглифлозина в отношении улучшения контроля гликемии у японских пациентов с СД2 с нарушением функции почек легкой степени, но не у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести [16].

Предметом изучения постмаркетингового наблюдательного исследования STELLA-LONG TERM являлись безопасность и эффективность долгосрочного применения ипраглифлозина в Японии [17–25]. Результаты исследования STELLA-LONG TERM за 2 года продемонстрировали переносимость и эффективность ипраглифлозина у японских пациентов с СД2 в условиях клинической практики; применение препарата у участников с нарушением функции почек ассоциировалось с ее улучшением [22]. В ходе исследования STELLA-LONG TERM функцию почек оценивали на основании анализа изменений расчетной скорости клубочковой фильтрации (pCKF). Этот параметр может быть хорошим суррогатным маркером прогрессирования ХБП в клинических исследованиях, особенно в исследованиях длительностью ≥ 3 года, а также у участников с высоким риском ХБП [26], таких как пациенты с СД2.

В настоящей статье представлены окончательные результаты анализа в подгруппах постмаркетингового наблюдательного исследования STELLA-LONG TERM, посвященного изучению эффектов ипраглифлозина у пациентов с различной степенью выраженности нарушения функции почек. В этой публикации впервые оценены отдаленные изменения функции почек у пациентов с СД2 из Японии, получавших ингибитор НГЛТ-2.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Целью 3-летнего наблюдательного многоцентрового постмаркетингового исследования STELLA-LONG TERM, выполненного в Японии, являлась оценка безопасности и эффективности ипраглифлозина в условиях повседневной клинической практики (идентификационный номер на ClinicalTrials.gov: NCT02479399) [27]. Подробное описание дизайна исследования было представлено ранее [18].

Вкратце, в исследование были включены все пациенты из Японии с СД2, которым ипраглифлозин был впервые назначен в период с 17 июля 2014 г. до 16 октября 2015 г.; в исследовании принимал участие 2431 клинический центр. Для настоящей публикации использовали данные, полученные до 30 сентября 2019 г. Пациентам назначали ипраглифлозин 50 мг 1 раз в сутки, до или после завтрака, в соответствии с инструкцией по применению препарата. Препарат разрешалось назначать в дозе 100 мг 1 раз в сутки, если эффективность меньшей дозы расценивалась лечащим врачом как недостаточная. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени препарат назначали с осторожностью; врачи могли рекомендовать таким пациентам прием препарата в меньшей дозе.

Исследование было выполнено в соответствии с принятыми в Японии правилами проведения качественных постмаркетинговых исследований (Good Post-marketing Study Practice, GPSP); протокол исследования был одобрен Министерством здравоохранения, труда и благосостояния Японии. Подписания информированного согласия не требовалось, так как анализ проводили на основании обезличенных данных.

ОЦЕНИВАЕМЫЕ ПАРАМЕТРЫ

Все данные, собранные в электронном виде с использованием электронных форм наблюдения, были загружены в базу данных [18]. Вкратце, к параметрам, включенным в программу наблюдения, относились демографические характеристики, подробные сведения о лечении ипраглифлозином, приеме сопутствующих препаратов, данные оценки жизненно важных функций пациента и результаты лабораторных тестов. Сбор подробных сведений о нежелательных реакциях на препарат (НРП) (MedDRA/J, версия 22.0) и НРП, представляющих особый интерес, степени тяжести НРП, времени начала НРП и их исходах осуществляли по методике, описанной ранее [27]. Под НРП подразумевали нежелательные явления (НЯ), для которых лечащий врач не мог исключить причинно-следственной взаимосвязи с лечением ипраглифлозином.

СКФ вычисляли по следующим формулам: $194 \times \text{креатинин [мг/дл]} - 1,094 \times \text{возраст [годы]} - 0,287$ (для мужчин) и $194 \times \text{креатинин [мг/дл]} - 1,094 \times \text{возраст [годы]} - 0,287 \times 0,739$ (для женщин).

Анализ данных проводили в двух различных категориях рСКФ: 1) 1-я категория рСКФ состояла из подгрупп ≥ 90 мл/мин/1,73 м², от 60 до <90 мл/мин/1,73 м², от 45 до <60 мл/мин/1,73 м² и <45 мл/мин/1,73 м² и 2) 2-я категория рСКФ включала подгруппы ≥ 60 и <60 мл/мин/1,73 м².

К параметрам оценки эффективности ипраглифлозина относилось изменение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и массы тела относительно исходных величин. Также оценивали изменения рСКФ, уровня гемоглобина, азота мочевины крови (АМК), альбумина сыворотки, креатинина сыворотки и других лабораторных параметров. Сбор данных осуществляли через 1, 3, 6, 12, 24 и 36 мес после начала лечения.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Выбор периода для настоящего исследования и расчеты размера выборки обоснованы в более ранней публикации, содержащей данные промежуточного отчета [18]. Категориальные переменные представлены как n (%), а непрерывные — как среднее $\pm$ стандартное отклонение (SD). Для сравнения демографических характеристик пациентов, клинических данных и исходов лечения у пациентов различных категорий функции почек использовали тест χ^2 , двусторонний t -критерий или односторонний дисперсионный анализ (ANOVA). Для оценки изменений лабораторных параметров в определенной контрольной точке по сравнению с исходными величинами применяли парный t -критерий. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$; коррекцию для ошибки I типа (тестирование множественных гипотез) не проводили. Для оценки изменений различных параметров в динамике рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона. Все статистические анализы были выполнены с использованием программного обеспечения SAS, версия 9.4 (SAS Institute, Кэри, Северная Каролина, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение пациентов

Данные 11 424 пациентов были получены в 2431 медицинском центре. Параметры 11 289 пациентов были внесены в формы наблюдения; 11 051 человек был включен в популяцию анализа безопасности, а 8763 пациента — в популяцию анализа эффективности. Подробные сведения представлены в окончательной публикации результатов исследования [27].

Характеристика пациентов

В популяции анализа безопасности данные об исходной рСКФ были доступны у 6697 пациентов; у 4354 участников этот показатель был неизвестен. Средняя рСКФ на начало исследования составила 81,23 мл/мин/1,73 м². В 1-й категории рСКФ 2095 пациентов вошли в состав подгруппы рСКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м², 3688 человек составили подгруппу от 60 до <90 мл/мин/1,73 м², 724 участника —

подгруппу от 45 до <60 мл/мин/1,73 м² и у 190 человек рСКФ не превышала 45 мл/мин/1,73 м² (табл. 1). Во 2-й категории рСКФ у 5783 пациентов этот показатель составил ≥ 60 мл/мин/1,73 м², а 914 участников вошли в подгруппу с рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² (табл. 2).

В каждой категории анализа рСКФ между участниками с различным статусом функции почек были выявлены значимые различия распределения пациентов по полу, возрасту, массе тела, индексу массы тела (ИМТ), длительности СД2, уровню HbA_{1c}, систолического и диастолического артериального давления, параметрам липидного профиля и функции печени (см. табл. 1 и 2). Для категорий с меньшими показателями рСКФ была характерна большая доля женщин и пациентов старшего возраста при меньшей массе тела и ИМТ по сравнению с категориями более высоких показателей рСКФ. У пациентов с меньшими показателями рСКФ длительность СД2 и частота осложнений на начало исследования превышали аналогичные показатели в подгруппах с более высокой рСКФ. Среди пациентов с меньшими исходными показателями рСКФ была характерна более высокая доля пациентов с HbA_{1c} $<8,0\%$ (см. табл. 1 и 2).

Сходные результаты были получены в популяции анализа эффективности (табл. S1 и S2 приложения). В этой популяции средний уровень HbA_{1c} $\pm$ SD на начало исследования в подгруппе рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² превосходил аналогичный показатель подгруппы рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² ($8,12 \pm 1,50\%$ против $7,84 \pm 1,24\%$; табл. S2 приложения).

Безопасность

В целом НРП были зарегистрированы у 2129 (19,27%) пациентов, при этом у 210 (1,90%) участников НРП носили характер серьезных (табл. 3). Доли пациентов с НРП и серьезными НРП были в целом сходными во всех подгруппах рСКФ в обеих категориях рСКФ (1-я и 2-я категории рСКФ). Общая частота НРП составила 21,10–25,26% во всех подгруппах рСКФ в обеих категориях и не отличалась между различными подгруппами рСКФ в пределах 1-й ($p=0,559$) или 2-й категории ($p=0,298$). Частота серьезных НРП в подгруппах рСКФ составила 1,72–3,16%. Среди НРП, представляющих особый интерес, наиболее распространенным НРП во всех подгруппах рСКФ была полиурия/поллакиурия, за исключением подгруппы с исходной рСКФ <45 мл/мин/1,73 м², в которой частота нарушений со стороны почек была самой высокой (см. табл. 3). Частота развития патологических состояний со стороны почек и событий, ассоциирующихся с гиповолемией, таких как дегидратация, была выше у пациентов с более выраженными нарушениями функции почек на начало исследования (рСКФ <45 или от 45 до <60 мл/мин/1,73 м²) по сравнению с подгруппами с исходной рСКФ от 60 до <90 или ≥ 90 мл/мин/1,73 м² (1-я категория рСКФ). Сходная тенденция была отмечена во 2-й категории рСКФ: в подгруппе рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² частота нарушений со стороны почек составила 5,47% по сравнению с 1,56% в подгруппе рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м²; события, ассоциирующиеся с гиповолемией, отмечались у 4,16 против 2,42% пациентов соответственно.

Таблица 1. Характеристики пациентов — 1-я категория расчетной скорости клубочковой фильтрации — популяция анализа безопасности

	pCKF (мл/мин/1,73 м ²)									
	<45		От 45 до <60		От 60 до <90		≥90		Неизвестно	
	n	%	n	%	N	%	n	%	n	%
Всего	190	(100,00)	724	(100,00)	3688	(100,00)	2095	(100,00)	4354	(100,00)
Пол										
мужчины	88	(46,3)	433	(59,8)	2290	(62,1)	1292	(61,7)	2610	(59,9)
женщины	102	(53,7)	291	(40,2)	1398	(37,9)	803	(38,3)	1744	(40,1)
Возраст, годы										
n	190		724		3688		2095		4354	
Среднее ± SD	69,0±10,4		65,9±10,2		58,5±10,5		50,1±11,5		56,9±12,4	
Масса тела, кг										
n	159		589		3218		1836		2370	
Среднее ± SD	71,95±13,81		74,95±15,65		77,42±16,49		81,62±19,39		77,60±16,85	
ИМТ, кг/м²										
n	151		549		3012		1741		2039	
Среднее ± SD	28,57±4,54		28,54±4,76		28,79±5,04		29,90±6,02		28,99±5,12	
Длительность сахарного диабета, годы										
n	127		482		2560		1507		2572	
Среднее ± SD	12,43±8,83		10,46±7,37		8,33±6,50		6,91±5,83		7,53±6,17	
Осложнения										
нет	3	(1,6)	23	(3,2)	383	(10,4)	231	(11,0)	959	(22,0)
да	187	(98,4)	699	(96,5)	3297	(89,4)	1860	(88,8)	3322	(76,3)
неизвестно	0	(0,0)	2	(0,3)	8	(0,2)	4	(0,2)	73	(1,7)
Тип осложнений (у некоторых пациентов было диагностировано более одного осложнения)										
Диабетическая нейропатия	42	(22,1)	89	(12,3)	357	(9,7)	180	(8,6)	295	(6,8)
Диабетическая нефропатия	127	(66,8)	328	(45,3)	607	(16,5)	343	(16,4)	441	(10,1)
Диабетическая ретинопатия	34	(17,9)	98	(13,5)	332	(9,0)	146	(7,0)	276	(6,3)
Сердечно-сосудистые/цереброваскулярные заболевания										
- Инфаркт миокарда	59	(31,1)	139	(19,2)	438	(11,9)	113	(5,4)	378	(8,7)
- Стенокардия	7	(3,7)	17	(2,3)	58	(1,6)	17	(0,8)	48	(1,1)
- Сердечная недостаточность	26	(13,7)	71	(9,8)	188	(5,1)	48	(2,3)	156	(3,6)
- Облитерирующий артериосклероз	24	(12,6)	36	(5,0)	83	(2,3)	17	(0,8)	75	(1,7)
- Цереброваскулярное заболевание	7	(3,7)	16	(2,2)	50	(1,4)	16	(0,8)	69	(1,6)
Артериальная гипертензия	16	(8,4)	29	(4,0)	142	(3,9)	38	(1,8)	112	(2,6)
Дислипидемия (гиперлипидемия)	165	(86,8)	560	(77,3)	2250	(61,0)	1079	(51,5)	2172	(49,9)
Остеопороз	159	(83,7)	557	(76,9)	2643	(71,7)	1461	(69,7)	2316	(53,2)
Податра/гиперурикемия	16	(8,4)	23	(3,2)	62	(1,7)	20	(1,0)	71	(1,6)
Инфекции мочевыводящих путей	76	(40,0)	144	(19,9)	400	(9,8)	158	(7,5)	283	(6,5)
Инфекции половых органов	2	(1,1)	1	(0,1)	9	(0,2)	5	(0,2)	7	(0,2)
Злокачественные новообразования	0	(0,0)	0	(0,0)	2	(0,1)	5	(0,2)	3	(0,1)
Неизвестно	1	(0,5)	10	(1,4)	32	(0,9)	9	(0,4)	35	(0,8)
pCKF, мл/мин/1,73 м²										
n	190		724		3688		2095		0	
Среднее ± SD	36,83±7,39		53,95±4,05		75,71±8,24		104,40±11,83		-	

рСКФ (мл/мин/1,73 м²)											
<45		От 45 до <60		От 60 до <90		≥90		p ^a		Неизвестно	
n	%	n	%	N	%	n	%		%	n	%
HbA _{1c} %											
<8,0	119	(62,6)	443	(61,2)	2222	(60,2)	956	(45,6)	(1) <0,001	2095	(48,1)
≥8,0	67	(35,3)	272	(37,6)	1429	(38,7)	1116	(53,3)		1598	(36,7)
неизвестно	4	(2,1)	9	(1,2)	37	(1,0)	23	(1,1)		661	(15,2)
Систолическое артериальное давление, мм рт.ст.											
n	169		650		3344		1894			2506	
Среднее ± SD	136,6±18,0		133,4±15,9		133,0±15,1		133,8±15,0		(2) 0,08	133,0±15,4	
Диастолическое артериальное давление, мм рт.ст.											
n	163		643		3314		1869			2478	
Среднее ± SD	73,3±11,5		75,5±10,6		77,9±10,4		79,5±10,3		(2) 0,001	77,7±10,5	
Холестерин ЛПНП, мг/дл											
n	159		618		3158		1794			658	
Среднее ± SD	103,5±31,9		111,3±31,6		113,1±30,8		117,4±33,0		(2) <0,001	116,3±31,8	
Холестерин ЛПВП, мг/дл											
n	167		633		3304		1901			663	
Среднее ± SD	48,1±15,1		49,7±13,0		51,5±13,7		50,7±13,5		(2) <0,001	50,2±12,8	
Холестерин не-ЛПВП, мг/дл											
n	102		410		2089		1151			332	
Среднее ± SD	137,3±37,3		142,1±36,1		140,0±33,5		148,0±35,9		(2) <0,001	148,0±37,1	
Триглицериды, мг/дл											
n	173		660		3451		1965			737	
Среднее ± SD	201,1±149,3		192,2±127,7		183,1±138,4		215,4±233,1		(2) <0,001	207,3±227,5	
Мочевая кислота, мг/дл											
n	165		632		3240		1809			322	
Среднее ± SD	6,20±1,55		5,99±1,24		5,33±1,28		5,03±1,27		(2) <0,001	5,34±1,37	
Гематокрит, %											
n	155		616		3101		1753			403	
Среднее ± SD	39,75±4,43		41,96±4,20		43,19±3,99		43,90±3,96		(2) <0,001	43,20±3,83	
АСТ, ЕД/л											
n	165		671		3472		1984			633	
Среднее ± SD	24,6±10,9		28,4±19,9		29,2±17,7		31,2±21,3		(2) <0,001	32,8±22,2	
АЛТ, ЕД/л											
n	172		674		3506		2006			642	
Среднее ± SD	24,6±14,8		30,4±24,2		36,0±26,7		42,1±33,1		(2) <0,001	43,4±31,8	
γ-ГТП (мужчины), ЕД/л											
n	69		364		2016		1153			326	
Среднее ± SD	38,2±26,5		55,9±64,0		63,9±74,8		75,3±88,1		(2) <0,001	71,9±107,1	
γ-ГТП (женщины), ЕД/л											
n	89		250		1223		706			225	
Среднее ± SD	47,9±104,2		41,0±59,4		41,3±39,6		49,6±47,0		(2) 0,002	52,3±45,2	

Данные представлены как число пациентов (%) или среднее ± SD.

^aВеличины p в подгруппах оценивали с использованием (1) теста χ² или (2) двустороннего t-критерия; статистические сравнения для отдельных осложнений между группами не проводили.НbA_{1c} — гликированный гемоглобин; SD (standard deviation) — стандартное отклонение; γ-ГТП — гамма-глутамилтранспептидаза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ИМТ — индекс массы тела; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 2. Характеристики пациентов — 2-я категория расчетной скорости клубочковой фильтрации — популяция анализа безопасности

	pСКФ (мл/мин/1,73 м²)						
	<60		≥60		p ^a	Неизвестно	
	N	%	n	%		n	%
Всего	914	(100,00)	5783	(100,00)		4354	(100,00)
Пол							
мужчины	521	(57,0)	3582	(61,9)	(1) 0,004	2610	(59,9)
женщины	393	(43,0)	2201	(38,1)		1744	(40,1)
Возраст, годы							
n	914		5783			4354	
Среднее ± SD	66,5±10,3		55,4±11,6		(2) <0,001	56,9±12,4	
Масса тела, кг							
n	748		5054			2370	
Среднее ± SD	74,31±15,32		78,95±17,71		(2) <0,001	77,60±16,85	
ИМТ, кг/м²							
n	700		4753			2039	
Среднее ± SD	28,54±4,71		29,20±5,45		(2) 0,003	28,99±5,12	
Длительность сахарного диабета, годы							
n	609		4067			2572	
Среднее ± SD	10,87±7,73		7,80±6,30		(2) <0,001	7,53±6,17	
Осложнения							
нет	26	(2,8)	614	(10,6)		950	(22,0)
да	886	(96,9)	5157	(89,2)	(1) <0,001	3322	(76,3)
неизвестно	2	(0,2)	12	(0,2)		73	(1,7)
Тип осложнений (у некоторых пациентов было диагностировано более одного осложнения)							
Диабетическая нейропатия	131	(14,3)	537	(9,3)		295	(6,8)
Диабетическая нефропатия	455	(49,8)	950	(16,4)		441	(10,1)
Диабетическая ретинопатия	132	(14,4)	478	(8,3)		276	(6,3)
Сердечно-сосудистые/ цереброваскулярные заболевания	198	(21,7)	551	(9,5)		378	(8,7)
- Инфаркт миокарда	24	(2,6)	75	(1,3)		48	(1,1)
- Стенокардия	97	(10,6)	236	(4,1)		156	(3,6)
- Сердечная недостаточность	60	(6,6)	100	(1,7)		75	(1,7)
- Облитерирующий атериосклероз	23	(2,5)	66	(1,1)		69	(1,6)
- Цереброваскулярное заболевание	45	(4,9)	180	(3,1)		112	(2,6)
Артериальная гипертензия	725	(79,3)	3329	(57,6)		2172	(49,9)
Дислипидемия (гиперлипидемия)	716	(78,3)	4104	(71,0)		2316	(53,2)
Остеопороз	39	(4,3)	82	(1,4)		71	(1,6)
Подагра/гиперурикемия	220	(24,1)	558	(9,6)		283	(6,5)
Инфекции мочевыводящих путей	3	(0,3)	14	(0,2)		7	(0,2)
Инфекции половых органов	0	(0,0)	7	(0,1)		3	(0,1)
Злокачественные новообразования	11	(1,2)	41	(0,7)		35	(0,8)
Неизвестно	454	(49,7)	2384	(41,2)		1324	(30,4)
pСКФ, мл/мин/1,73 м²							
n	914		5783			0	
Среднее ± SD	50,39±8,52		86,10±16,86		–	–	
HbA _{1c} , %							
<8,0	562	(61,5)	3178	(55,0)		2095	(48,1)
≥8,0	339	(37,1)	2545	(44,0)	(1) <0,001	1598	(36,7)
Неизвестно	13	(1,4)	60	(1,0)		661	(15,2)
Систолическое артериальное давление, мм рт.ст.							
n	819		5238			2506	
Среднее ± SD	134,1±16,4		133,3±15,1		(2) 0,167	133,0±15,4	
Диастолическое артериальное давление, мм рт.ст.							
n	806		5183			2478	
Среднее ± SD	75,0±10,8		78,4±10,4		(2) <0,001	77,7±10,5	
Холестерин ЛПНП, мг/дл							
n	777		4952			658	
Среднее ± SD	109,7±31,8		114,7±31,7		(2) <0,001	116,3±31,8	

Окончание таблицы 2

	pСКФ (мл/мин/1,73 м²)						
	<60		≥60		p ^a	Неизвестно	
	N	%	n	%		n	%
Холестерин ЛПВП, мг/дл							
n	800		5205			663	
Среднее ± SD	49,4±13,4		51,2±13,6		(2) <0,001	50,2±12,8	
Холестерин не-ЛПВП, мг/дл							
n	512		3240			332	
Среднее ± SD	141,1±36,3		142,8±34,6		(2) 0,307	148,0±37,1	
Триглицериды, мг/дл							
n	833		5416			737	
Среднее ± SD	194,0±132,5		194,8±179,3		(2) 0,905	207,3±227,5	
Мочевая кислота, мг/дл							
n	797		5049			322	
Среднее ± SD	6,03±1,31		5,22±1,29		(2) <0,001	5,34±1,37	
Гематокрит, %							
n	771		4854			403	
Среднее ± SD	41,52±4,34		43,45±3,99		(2) <0,001	43,20±3,83	
АСТ, ЕД/л							
n	836		5456			633	
Среднее ± SD	27,7±18,5		30,0±19,1		(2) 0,001	32,8±22,2	
АЛТ, ЕД/л							
n	846		5512			642	
Среднее ± SD	29,2±22,8		38,2±29,3		(2) <0,001	43,4±31,8	
γ-ГТП (мужчины), ЕД/л							
n	433		3169			326	
Среднее ± SD	53,1±60,0		68,1±80,1		(2) <0,001	71,9±107,1	
γ-ГТП (женщины), ЕД/л							
n	339		1929			225	
Среднее ± SD	42,8±73,7		44,3±42,6		(2) 0,592	52,3±45,2	

Данные представлены как число пациентов (%) или среднее ± SD.

^a Величины p в подгруппах оценивали с использованием (1) теста χ^2 или (2) двустороннего t-критерия; статистические сравнения для отдельных осложнений между группами не проводили.HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; SD (standard deviation) — стандартное отклонение; γ-ГТП — гамма-глутаматтранспептидаза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ИМТ — индекс массы тела; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 3. Нежелательные реакции на препарат

	1-я категория рСКФ (мл/мин/1,73 м ²)				2-я категория рСКФ (мл/мин/1,73 м ²)		Исходная рСКФ неизвест- на	Всего
	≥90	От 60 до <90	От 45 до <60	<45	≥60	<60		
n (%)	2095 (100,00)	3688 (100,00)	724 (100,00)	190 (100,00)	5783 (100,00)	914 (100,00)	4354 (100,00)	11 051 (100,00)
НРП	444 (21,19)	778 (21,10)	159 (21,96)	48 (25,26)	1222 (21,13)	207 (22,65)	700 (16,08)	2129 (19,27)
Серьезные НРП	36 (1,72)	83 (2,25)	19 (2,62)	6 (3,16)	119 (2,06)	25 (2,74)	66 (1,52)	210 (1,90)
НРП, представляющие особый интерес								
Гипогликемия	5 (0,24)	20 (0,54)	6 (0,83)	2 (1,05)	25 (0,43)	8 (0,88)	24 (0,55)	57 (0,52)
Инфекции половых органов	41 (1,96)	48 (1,30)	8 (1,10)	4 (2,11)	89 (1,54)	12 (1,31)	60 (1,38)	161 (1,46)
Инфекции мочевыводящих путей	44 (2,10)	60 (1,63)	12 (1,66)	5 (2,63)	104 (1,80)	17 (1,86)	49 (1,13)	170 (1,54)
Полиурия/поллакиурия	150 (7,16)	215 (5,83)	38 (5,25)	12 (6,32)	365 (6,31)	50 (5,47)	197 (4,52)	612 (5,54)

Окончание таблицы 3

	1-я категория рСКФ (мл/мин/1,73 м ²)				2-я категория рСКФ (мл/мин/1,73 м ²)		Исходная рСКФ неизвест- на	Всего
	≥90	От 60 до <90	От 45 до <60	<45	≥60	<60		
События, связанные с гиповолемией, включая дегидратацию	44 (2,10)	96 (2,60)	30 (4,14)	8 (4,21)	140 (2,42)	38 (4,16)	65 (1,49)	243 (2,20)
Нарушения со стороны почек	22 (1,05)	68 (1,84)	36 (4,97)	14 (7,37)	90 (1,56)	50 (5,47)	51 (1,17)	191 (1,73)
Нарушения со стороны печени	30 (1,43)	52 (1,41)	10 (1,38)	3 (1,58)	82 (1,42)	13 (1,42)	38 (0,87)	133 (1,20)
Переломы	1 (0,05)	2 (0,05)	0	0	3 (0,05)	0	1 (0,02)	4 (0,04)
Злокачественные новообразования	5 (0,24)	22 (0,60)	3 (0,41)	0	27 (0,47)	3 (0,33)	21 (0,48)	51 (0,46)
Заболевания сердечно-сосудистой системы	13 (0,62)	24 (0,65)	4 (0,55)	3 (1,58)	37 (0,64)	7 (0,77)	23 (0,53)	67 (0,61)
Цереброваскулярные заболевания	6 (0,29)	25 (0,68)	5 (0,69)	1 (0,53)	31 (0,54)	6 (0,66)	11 (0,25)	48 (0,43)
Осложнения со стороны кожи	37 (1,77)	71 (1,93)	11 (1,52)	8 (4,21)	108 (1,87)	19 (2,08)	71 (1,63)	198 (1,79)
Кетоацидоз, события, связанные с повышением уровня кетоновых тел	2 (0,10)	4 (0,11)	0	0	6 (0,10)	0	1 (0,02)	7 (0,06)
Ампутация нижних конечностей	0	0	0	0	0	0	0	0

НРП — нежелательная реакция на препарат; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации.

Эффективность

В течение 3 лет во всех подгруппах обеих категорий рСКФ наблюдалось стабильное и значимое снижение уровня HbA_{1c} по сравнению с исходными величинами (рис. 1а, б). Среднее ± SD изменение уровня HbA_{1c} через 3 года по сравнению с исходными величинами составило -0,91±1,48% в группе рСКФ ≥90 мл/мин/1,73 м² (p<0,001), -0,60±1,23% в группе рСКФ от 60 до <90 мл/мин/1,73 м² (p<0,001), -0,54±1,18% в группе рСКФ от 45 до <60 мл/мин/1,73 м² (p<0,001) и -0,40±1,15% (p=0,013) в подгруппе рСКФ <45 мл/мин/1,73 м². Во 2-й категории рСКФ среднее ± SD изменение уровня HbA_{1c} через 3 года по сравнению с исходными величинами составило -0,71±1,34% в группе рСКФ ≥60 мл/мин/1,73 м² (p<0,001) и -0,52±1,17% в группе рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² (p<0,001).

Во всех подгруппах рСКФ продемонстрировано стойкое значимое уменьшение массы тела в течение 3 лет (рис. 1с, д). В 1-й категории рСКФ среднее ± SD изменение массы тела через 3 года по сравнению с исходными величинами составило -3,37±4,83 кг (p<0,001), -3,42±4,25 кг (p<0,001), -3,47±4,26 кг (p<0,001) и -2,80±5,53 кг (p=0,001) в подгруппах рСКФ ≥90, от 60 до <90, от 45 до <60 и <45 мл/мин/1,73 м² соответственно. Во 2-й категории рСКФ среднее ± SD изменение массы тела через 3 года по сравнению с исходными величинами составило -3,40±4,47 кг в подгруппе рСКФ ≥60 мл/мин/1,73 м² (p<0,001) и -3,37±4,48 кг в подгруппе рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² (p<0,001).

Изменения других лабораторных показателей во 2-й категории рСКФ представлены в таблице S3 приложения. Было отмечено значимое увеличение уровня гемоглобина в динамике в подгруппах рСКФ ≥60 и <60 мл/мин/1,73 м² от исходного среднего показателя 14,56±1,47 г/дл до 15,05±1,42 г/дл через 3 года в подгруппе рСКФ ≥60 мл/мин/1,73 м² и с 13,77±1,64 г/дл до 14,38±1,63 г/дл в подгруппе <60 мл/мин/1,73 м² (p<0,001 для среднего изменения через 3 года по сравнению с исходными величинами). В подгруппе рСКФ ≥60 мл/мин/1,73 м² было отмечено увеличение уровня АМК с 14,04±3,67 мг/дл на начало исследования до 15,54±3,88 мг/дл через 3 года (p<0,001), однако в подгруппе рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² изменение этого показателя было небольшим (с 19,50±5,76 мг/дл на начало исследования до 19,52±5,51 мг/дл через 3 года; p=0,026).

Функция почек

Изменения рСКФ в популяции анализа эффективности представлены на рис. 2. В четырех подгруппах функции почек 1-й категории рСКФ (рис. 2а) значимое уменьшение рСКФ через 1 мес после начала лечения ипраглифлозином наблюдалось в двух подгруппах с наибольшей рСКФ (≥90 и от 60 до <90 мл/мин/1,73 м²; p<0,001 в обеих категориях), при этом среднее ± SD изменение составило -6,13±11,20 и -2,03±7,94 мл/мин/1,73 м² соответственно. Снижение рСКФ по сравнению с исходными величинами

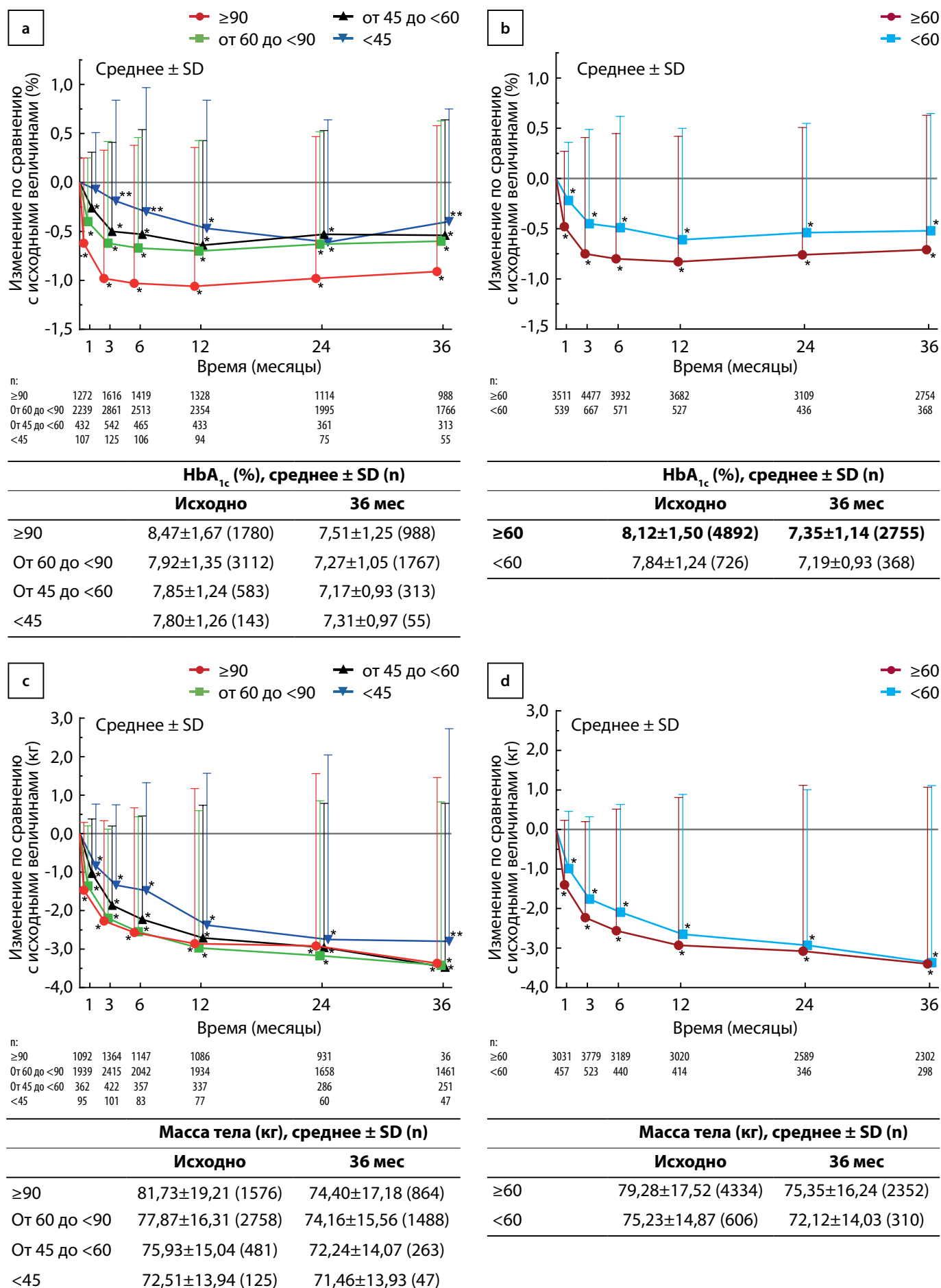


Рисунок 1. Среднее ± стандартное отклонение (SD) изменений уровня гликированного гемоглобина в подгруппах расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) в 1-й категории рСКФ (**а**) и во 2-й категории рСКФ (**б**) и массы тела в подгруппах рСКФ в 1-й категории рСКФ (**в**) и во 2-й категории рСКФ (**д**) в популяции анализа эффективности. В таблицах представлены актуальные данные в начале исследования и через 3 года. * $p < 0,001$, ** $p < 0,05$ по сравнению с исходными величинами (односторонний t-критерий).

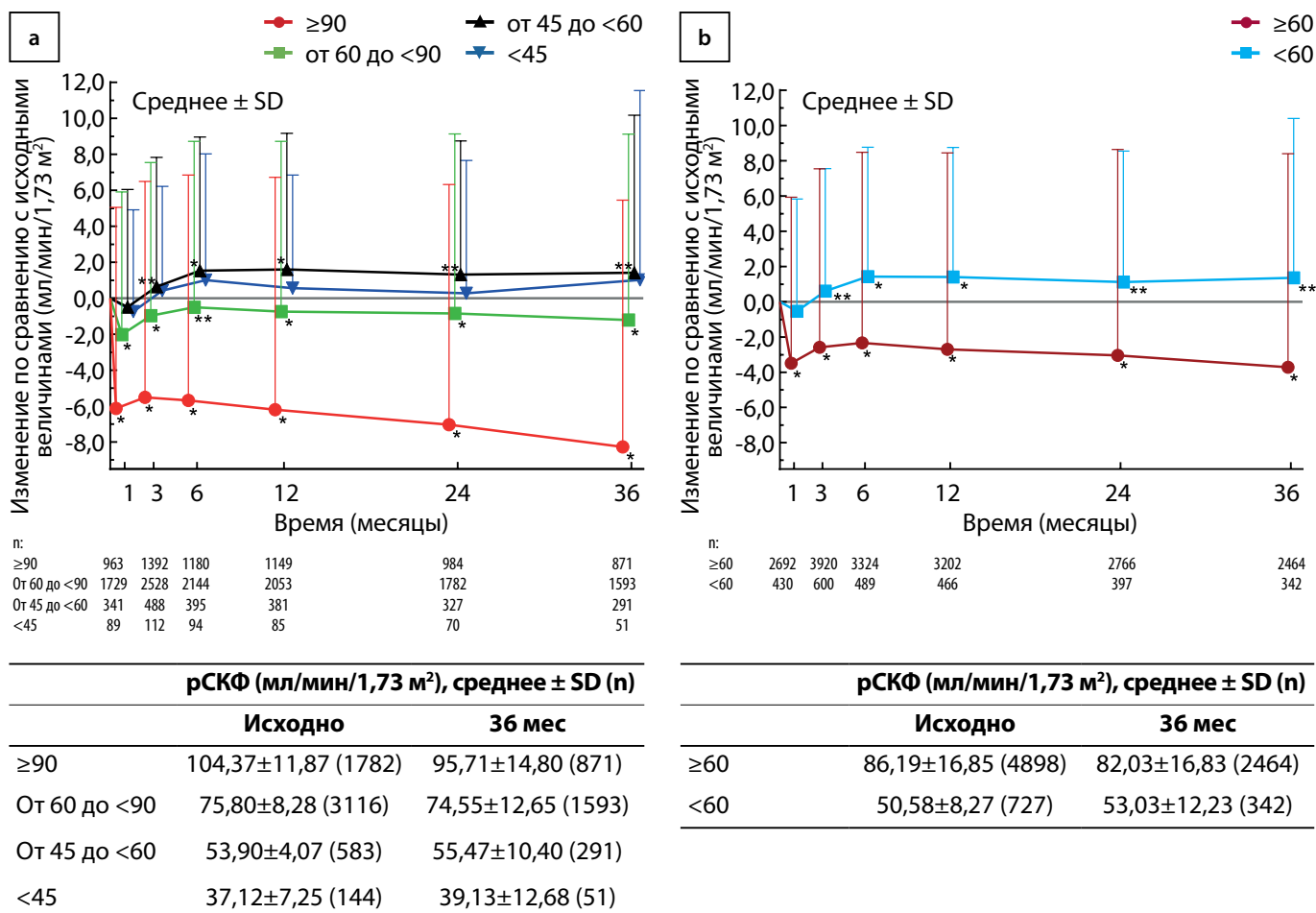


Рисунок 2. Среднее $\pm$ стандартное отклонение (SD) изменение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) в подгруппах рСКФ в 1-й категории рСКФ (**а**) и во 2-й категории рСКФ (**б**) в популяции анализа эффективности. В таблицах представлены актуальные данные в начале исследования и через 3 года. * $p < 0,001$, ** $p < 0,05$ по сравнению с исходными величинами (односторонний t-критерий).

оставалось значимым через 3 года в обеих этих подгруппах ($-8,27 \pm 13,73$ и $-1,22 \pm 10,34$ мл/мин/1,73 м² соответственно; $p < 0,001$). В подгруппе исходной рСКФ от 45 до <60 мл/мин/1,73 м² отмечалось значимое увеличение рСКФ через 3 мес на $0,64 \pm 7,20$ мл/мин/1,73 м² ($p = 0,049$) с дальнейшим увеличением на $1,42 \pm 8,77$ мл/мин/1,73 м² через 3 года ($p = 0,006$). В подгруппе исходной рСКФ <45 мл/мин/1,73 м² значимых изменений рСКФ в течение 3 лет отмечено не было при исходном среднем $\pm$ SD, равном $37,12 \pm 7,25$ мл/мин/1,73 м² против $39,13 \pm 12,68$ через 3 года (среднее изменение $\pm$ SD $+1,02 \pm 10,55$; $p = 0,495$).

Во 2-й категории рСКФ (рис. 2б) было зарегистрировано значимое увеличение рСКФ через 3 года по сравнению с исходными величинами на $1,36 \pm 9,05$ мл/мин/1,73 м² ($p = 0,006$) в подгруппе с исходной рСКФ <60 мл/мин/1,73 м², в то время как у пациентов с исходной рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² отмечалось значимое уменьшение этого показателя на $-3,72 \pm 12,13$ мл/мин/1,73 м² ($p < 0,001$). Изменения рСКФ в каждой подгруппе рСКФ популяции анализа безопасности также представлены на рис. S1 приложения.

Корреляции с изменениями рСКФ

В целом значимых корреляций между изменениями рСКФ и другими параметрами у пациентов с рСКФ <60 или ≥ 60 мл/мин/1,73 м² выявлено не было (табл. 4). Под «значимой корреляцией» подразумевали умеренную или

высокую корреляцию в любом направлении ($\geq 0,4$ или $\leq -0,4$), также обладавшую статистической значимостью ($p < 0,05$). Однако в подгруппе рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² были выявлены значимые корреляции между изменениями рСКФ через 3 года и уровнем АМК через 3 года (коэффициент корреляции Пирсона $-0,465$; $p < 0,001$).

Влияние ИМТ на корреляции с изменениями рСКФ

В таблицах S4 и S5 приложения представлены корреляции между изменениями рСКФ и другими параметрами у пациентов с рСКФ <60 или ≥ 60 мл/мин/1,73 м², стратифицированных в зависимости от исходного ИМТ. Среди участников с нарушениями функции почек значимая корреляция между изменениями рСКФ и изменениями уровня мочевой кислоты через 3 года (коэффициент корреляции Пирсона $-0,509$; $p < 0,001$) была продемонстрирована у пациентов с самым высоким ИМТ (≥ 30 кг/м²), а у участников с самым низким ИМТ (< 25 кг/м²) была выявлена значимая корреляция между изменениями рСКФ и уровня холестерина, не относящегося к липопротеинам высокой плотности (не-ЛПВП) (коэффициент корреляции Пирсона $0,410$; $p = 0,030$). Кроме того, значимые корреляции были установлены между изменениями рСКФ и уровнем АМК во всех подгруппах ИМТ, за исключением пациентов с самым низким ИМТ (таблицы S4, S5 приложения). В группе рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² (таблица S5 приложения) была выявлена значимая корреляция между рСКФ и изменениями уровня магния через 3 года у пациентов с ИМТ

Таблица 4. Коэффициенты корреляции Пирсона между изменениями расчетной скорости клубочковой фильтрации и другими параметрами в подгруппах пациентов на основании исходной расчетной скорости клубочковой фильтрации (2-я категория рСКФ)

	рСКФ <60 мл/мин/1,73 м ²			рСКФ ≥60 мл/мин/1,73 м ²		
	N	r	p	n	r	p
HbA _{1c} через 3 года	339	0,060	0,271	2435	0,155	< 0,001
Изменение через 3 года						
ГПН	180	–0,161	0,031	1369	0,100	<0,001
Инсулин натошак	10	–0,445	0,197	92	0,051	0,628
Масса тела	278	–0,078	0,196	2101	–0,102	<0,001
Окружность талии	53	–0,353	0,009	409	–0,014	0,773
ИМТ	259	–0,080	0,197	2013	–0,103	<0,001
САД	306	0,028	0,630	2220	0,079	<0,001
ДАД	305	0,052	0,370	2190	0,057	0,007
Частота сердечных сокращений	183	–0,011	0,879	1366	–0,021	0,448
Число лейкоцитов	296	–0,010	0,862	2042	–0,014	0,530
Число эритроцитов	298	0,001	0,991	2043	–0,011	0,609
Гемоглобин	297	0,057	0,327	2059	0,002	0,917
Гематокрит	294	0,054	0,357	2044	–0,026	0,246
АСТ	315	0,017	0,768	2320	0,020	0,343
АЛТ	321	0,009	0,879	2348	0,040	0,051
Г-ГТП	291	0,020	0,733	2163	0,041	0,059
ЩФ	154	0,119	0,143	1203	0,120	<0,001
Общий билирубин	148	0,094	0,256	1060	–0,063	0,041
Общий холестерин	179	–0,067	0,372	1343	–0,039	0,158
Холестерин ЛПНП	281	–0,066	0,268	2035	–0,090	<0,001
Холестерин ЛПВП	291	0,044	0,452	2170	0,050	0,019
Холестерин не-ЛПВП	166	–0,061	0,435	1240	–0,022	0,440
Триглицериды	309	0,047	0,415	2268	0,042	0,045
Мочевая кислота	285	–0,256	<0,001	2059	–0,256	<0,001
АМК	284	–0,465	<0,001	2048	–0,266	<0,001
Альбумин сыворотки	137	–0,337	<0,001	922	–0,050	0,131
Na	215	–0,019	0,784	1553	–0,078	0,002
Cl	208	0,012	0,866	1526	–0,039	0,124
K	224	–0,134	0,045	1593	–0,129	<0,001
Ca	69	–0,216	0,074	429	–0,234	<0,001
P	25	–0,010	0,962	193	–0,091	0,208
Mg	10	–0,326	0,358	57	–0,292	0,028
Кетоновые тела сыворотки	3	–0,851	–	30	0,233	0,216
С-пептид натошак	8	–0,418	–	54	–0,199	0,150
Индекс С-пептида	8	–0,443	–	49	–0,148	0,311
pH	134	0,213	0,013	1015	0,058	0,064
Альбумин мочи	14	0,353	0,215	178	–0,013	0,860
Креатинин мочи	17	0,035	0,893	109	–0,187	0,051
Индекс стеатоза печени	45	–0,216	0,155	383	0,022	0,674
НОМА-IR	2	–1,000	–	23	0,253	0,244
НОМА-β	10	0,038	0,917	90	0,003	0,981

Ca — кальций; Cl — хлориды; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; НОМА-β — гомеостатическая модель оценки функции β-клеток; НОМА-IR — гомеостатическая модель оценки инсулинорезистентности; K — калий; Mg — магний; Na — натрий; P — фосфор; γ-ГТП — гамма-глутаматтранспептидаза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АМК — азот мочевины крови; АСТ — аспаратаминотрансфераза; ГПН — глюкоза плазмы натошак; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИМТ — индекс массы тела; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; САД — систолическое артериальное давление; ЩФ — щелочная фосфатаза.

≥ 30 кг/м² (коэффициент корреляции Пирсона $-0,442$; $p=0,045$), а также изменениями уровня креатинина мочи через 3 года у пациентов с самым низким ИМТ (коэффициент корреляции Пирсона $-0,489$; $p=0,015$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ по подгруппам, сформированным в зависимости от состояния функции почек, в постмаркетинговом наблюдательном исследовании STELLA-LONG TERM представил первые результаты по итогам 3-летней оценки влияния функции почек на безопасность и эффективность ингибитора НГЛТ-2 у пациентов из Японии с СД2. В целом частота НРП и серьезных НРП была сходной во всех подгруппах в пределах категорий рСКФ; однако у пациентов с исходной рСКФ <45 или от 45 до <60 мл/мин/1,73 м² наблюдалась тенденция к большей частоте нарушений со стороны почек и событий, ассоциирующихся с гиповодемией, по сравнению с участниками с менее выраженными нарушениями функции почек (рСКФ от 60 до <90 или ≥ 90 мл/мин/1,73 м²). Тем не менее полученные данные по безопасности свидетельствуют о том, что длительное непрерывное лечение ипраглифлозином, по-видимому, не сопровождается увеличением частоты НРП, поскольку частота НРП или серьезных НРП через 3 года была сходной с показателями через 12 мес и через 2 года после начала лечения при отсутствии новых данных в отношении безопасности [18, 21, 22].

Безопасность ипраглифлозина была в целом сопоставимой во всех подгруппах по рСКФ при одном существенном отличии частоты НРП, представляющих особый интерес, а именно частота нарушений со стороны почек и событий, связанных с гиповодемией, была выше у пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции почек по сравнению с участниками с нормальной функцией почек или ее незначительным нарушением. Это наблюдение согласуется с результатами основного анализа настоящего постмаркетингового исследования [27], продемонстрировавшего, что нарушение функции почек средней степени тяжести является фактором риска событий, ассоциирующихся с гиповодемией, а нарушение функции почек легкой/средней степени тяжести — фактор риска развития нарушений со стороны почек. Тем не менее, частота наиболее распространенной НРП, представляющей особый интерес, — полиурии/поллакиурии — была сходной в большинстве подгрупп рСКФ.

Что касается эффективности ипраглифлозина, анализ показал статистически значимое снижение уровня HbA_{1c} и массы тела во всех подгруппах рСКФ через 3 мес лечения по сравнению с исходными величинами; этот результат сохранялся на протяжении 3 лет. Полученные данные свидетельствуют о долгосрочной стойкой эффективности ипраглифлозина в отношении контроля гликемии и массы тела при использовании препарата в условиях повседневной клинической практики.

Данные о стойкой эффективности ипраглифлозина имеют особое значение, поскольку в более ранних публикациях авторы отмечали ограниченную эффективность ингибиторов НГЛТ-2 в отношении контроля гликемии у пациентов с СД2 с нарушением функции почек [16, 28]. В рандомизированном исследовании LANTERN

для пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (рСКФ от 30 до <60 мл/мин/1,73 м²) были характерны менее выраженные изменения уровня HbA_{1c} в течение 24 нед лечения ипраглифлозином (среднее $-0,28\%$) по сравнению с участниками с нарушением функции почек легкой степени ($-0,56\%$ у пациентов с рСКФ от 60 до <90 мл/мин/1,73 м²) [16]. Однако настоящее исследование в условиях повседневной клинической практики не выявило различий между подгруппами с различной степенью нарушения функции почек при численно сходном изменении уровня HbA_{1c} через 6 мес в подгруппах рСКФ от 60 до <90 и от 45 до <60 мл/мин/1,73 м² (среднее $-0,67$ и $-0,53\%$ соответственно). Как в исследовании LANTERN, так и в настоящем исследовании отмечалось значимое уменьшение массы тела по сравнению с исходными показателями, причем степень выраженности этого изменения была сходной во всех подгруппах рСКФ.

У пациентов с исходной рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² установлен однозначный ренопротективный эффект ипраглифлозина; значимое увеличение рСКФ было отмечено начиная с 3 мес лечения, причем этот эффект сохранялся на протяжении 3 лет. Однако этот эффект, по-видимому, ограничивался пациентами с рСКФ от 45 до <60 мл/мин/1,73 м², при этом через 3 года в этой подгруппе также наблюдалось значимое увеличение рСКФ в отличие от подгруппы пациентов с наиболее выраженным нарушением функции почек (рСКФ <45 мл/мин/1,73 м²), у которых значимых изменений рСКФ по сравнению с исходными величинами выявлено не было. Маловероятно, что этот феномен можно объяснить высокой частотой выбывания среди пациентов с исходной рСКФ <60 мл/мин/1,73 м², поскольку в соответствии с анализом в подгруппах в основной публикации результатов исследования STELLA-LONG TERM доля пациентов с исходным нарушением функции почек, прекративших или временно прервавших лечение, составила лишь $12,57\%$ ($24/191$) [27]. Более того, результаты недавнего проспективного многоцентрового исследования длительностью 104 нед, выполненного в Японии, у пациентов с СД2, получающих ипраглифлозин 50 мг/сут, свидетельствуют о способности ипраглифлозина улучшать рСКФ у пациентов с исходно низкой рСКФ [29]. В настоящем анализе у пациентов с исходной рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² (2-я категория), наоборот, отмечено стойкое значимое снижение рСКФ через 3 года; однако средняя рСКФ в этой контрольной точке ($82,03$ мл/мин/1,73 м²) оставалась ≥ 60 мл/мин/1,73 м². Полученный результат подтверждает эффект снижения рСКФ у пациентов с клубочковой гиперфильтрацией на фоне терапии ипраглифлозином; это наблюдение также подтверждают результаты 104-недельного многоцентрового исследования ипраглифлозина [29].

Возможные механизмы ренопротективного эффекта ингибиторов НГЛТ-2 включают прямое и косвенное влияние на функцию почек [30]. Можно предположить, что применение этих препаратов непосредственно улучшает клубочковую гиперфильтрацию, снижает потребление кислорода почками, уменьшает воспалительные изменения ткани почек и восстанавливает энергетический метаболизм клеток [30]. К непрямым эффектам можно отнести снижение уровня гликемии, артериального давления,

уровня глюкозона, инсулина, стимуляцию диуреза, снижение массы тела и уровня мочевой кислоты [30].

Распространенным состоянием у пациентов с СД2 является ожирение; его наличие увеличивает риск осложнений [31], а лечение пациентов с СД2 со сниженной функцией почек и ожирением представляет собой сложную задачу. Возможным фактором риска развития ХБП является мочевая кислота [32], а увеличение массы тела повышает риск гиперурикемии и подагры [33, 34]. С другой стороны, для пациентов с СД или предиабетом зачастую характерна низкая частота урикемии по сравнению со здоровыми людьми [35, 36]. Вероятно, этот феномен основан на стимуляции экскреции мочевой кислоты почками на фоне гипергликемии, что способствует снижению уровня мочевой кислоты, циркулирующей в крови [36]. Сходным образом ингибиторы НГЛТ-2 способствуют снижению уровня мочевой кислоты за счет увеличения ее экскреции с мочой [37]. Изучение рСКФ и ИМТ в настоящем исследовании показало, что изменение уровня мочевой кислоты в крови через 3 года значимо коррелировало с изменениями рСКФ у пациентов с рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² и ИМТ ≥30 кг/м². Однако корреляция не означает причинно-следственную взаимосвязь; вот почему нельзя утверждать, что увеличение рСКФ на фоне лечения ипраглифлозином способствует снижению уровня мочевой кислоты сыворотки крови у пациентов с нарушением функции почек и ожирением. Тем не менее полученные результаты согласуются с данными предшествующего исследования ипраглифлозина, показавшего, что улучшение функции почек сопровождалось снижением уровня мочевой кислоты сыворотки крови [38].

К основным ограничениям настоящего исследования относятся его наблюдательный характер с формированием одной терапевтической группы и проведение исследования в условиях повседневной клинической практики, а также то, что в отсутствие контрольной группы некоторые параметры безопасности и эффективности могли быть обусловлены другими факторами, такими как прием сопутствующих препаратов и наличие сопутствующих заболеваний, а не терапией ипраглифлозином. Кроме того, у значительной доли пациентов в нашем исследовании (40%) отсутствовали сведения об исходном показателе рСКФ; также наблюдение за пациентами, завершившими или прекратившими лечение ипраглифлозином, не проводилось, что может определять наличие систематической ошибки.

ВЫВОДЫ

Применение ипраглифлозина в течение 3 лет ассоциировалось со стойким улучшением уровня HbA_{1c} во всех подгруппах по рСКФ, однако у пациентов с СД2 со сниженной функцией почек степень улучшения была менее выраженной. Снижение массы тела на фоне терапии ипраглифлозином отмечено во всех подгруппах, сформированных в зависимости от состояния функции почек. Доля пациентов с НРП и серьезными НРП была сходной в большинстве подгрупп рСКФ. Только у пациентов со сниженной рСКФ наблюдалась тенденция к большей частоте развития нарушений со стороны почек и событий, ассоциирующихся с гиповодемией, таких как дегидратация.

Важно отметить, что у пациентов со сниженной рСКФ (исходная рСКФ от 45 до <60 мл/мин/1,73 м²) улучшение функции почек (на основании рСКФ) сохранялось в течение 3 лет.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Данная статья является репринтом: Tobe K, Maegawa H, Nakamaru I, Uno S. Safety and effectiveness of ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus and impaired renal function: subgroup analysis of a 3-year post-marketing surveillance study (STELLA-LONG TERM). *Diabetol Int.* 2020;12(2):181-196. doi: <https://doi.org/10.1007/s13340-020-00470-6>

Благодарности. Авторы выражают благодарность всем участникам исследования. Исследование выполнено при финансовой поддержке Astellas Pharma Inc. Помощь в создании медицинского текста была предоставлена Atsuko Yamazaki, PhD, и Tracy Harrison, inScience Communications, Springer Healthcare, при финансовой поддержке Astellas Pharma Inc.

Вклад авторов в работу над статьей. Tobe K, Maegawa H, Uno S участвовали в разработке дизайна исследования, анализе данных и их интерпретации. Nakamaru I принимал участие в разработке дизайна исследования, проведении исследования, сборе, анализе и интерпретации данных. Все авторы участвовали в подготовке рукописи и одобрили окончательный вариант статьи, предназначенный для публикации.

Соответствие этическим стандартам.

Сведения о конфликте интересов. Tobe K получал вознаграждения за чтение лекций от MSD K.K., Novo Nordisk Pharma Ltd., Kowa Pharmaceutical Co. Ltd.; гранты от Daiichi Sankyo Co. Ltd., Ono Pharmaceutical Co. Ltd., Takeda Pharmaceutical Co. Ltd., Nippon Boehringer Ingelheim Co. Ltd., MSD K.K., Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, Teijin Pharma Limited, Eli Lilly Japan K.K., Asahi Kasei Pharma Corporation, The Mitsubishi Foundation и Suntory Global Innovation Center Ltd. Maegawa H получал вознаграждения за чтение лекций от MSD K.K., Sanofi K.K., Astellas Pharma Inc., Nippon Boehringer Ingelheim Co. Ltd., Takeda Pharmaceutical Co. Ltd., Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, Daiichi Sankyo Co. Ltd., Astra Zeneca K.K., Eli Lilly Japan K.K., Novo Nordisk Pharma Ltd. и Sumitomo Dainippon Pharma Co. Ltd.; поддержку исследований от Astellas Pharma Inc., Astra Zeneca K.K., Nippon Boehringer Ingelheim Co. Ltd., Sunstar Inc., Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, Kyowa Kirin Co. Ltd., Nissan Chemical Corporation и MIKI Corporation; гранты от Takeda Pharmaceutical Co. Ltd., Astellas Pharma Inc., MSD K.K., Nippon Boehringer Ingelheim Co. Ltd., Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, Daiichi Sankyo Co. Ltd., Sumitomo Dainippon Pharma Co. Ltd., Kowa Pharmaceutical Co. Ltd., Taisho Pharma Co. Ltd., Ono Pharmaceutical Co. Ltd., Sanofi K.K., Sanwa Kagaku Kenkyusho Co. Ltd., Eli Lilly Japan K.K., Novo Nordisk Pharma Ltd., Bayer Yakuhin Ltd., Teijin Pharma Limited, Shionogi & Co. Ltd., Novartis Pharma K.K. и Nipro Corporation. Nakamura I и Uno S — сотрудники Astellas Pharma Inc.

Этические стандарты и заявление о правах человека. Настоящее исследование выполнено в соответствии с правилами проведения качественных постмаркетинговых исследований (Good Post-marketing Study Practice, GPSP), принятыми в Японии, и проходило как специальное наблюдательное исследование применения препарата; протокол исследования одобрен Министерством здравоохранения, труда и благосостояния Японии. Все медицинские институты, согласившиеся предоставить данные, подписали контракт с Astellas Pharma Inc.

Информированное согласие. Поскольку в используемых для сбора данных электронных формах наблюдения данные пациентов носили обезличенный характер, от участников исследования не требовалось предоставления информированного согласия.

Положение о совместном использовании данных. Исследователи могут запросить обезличенные данные пациентов, данные исследования и протоколы клинических исследований, выполненных при спонсорской поддержке Astellas по ссылке www.clinicalstudydatarequest.com. Правила совместного использования данных компании Astellas

доступны по адресу: <https://clinicalstudydatarequest.com/Study-Sponsors/Study-Sponsors-Astellas.aspx>

Примечание издательства. Издательство Springer Nature заявляет о своем нейтралитете в случае судебных притязаний, связанных с опубликованными схемами и принадлежностью к учреждениям.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158765. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158765>
- Masakane I, Nakai S, Ogata S, et al. An Overview of Regular Dialysis Treatment in Japan (As of 31 December 2013). *Ther Apher Dial*. 2015;19(6):540-574. doi: <https://doi.org/10.1111/1744-9987.12378>
- Arnott C, Li Q, Kang A, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(3):e014908. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014908>
- Barnett AH, Mithal A, Manassie J, et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(5):369-384. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70208-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70208-0)
- Heerspink HJL, Karasik A, Thuresson M, et al. Kidney outcomes associated with use of SGLT2 inhibitors in real-world clinical practice (CVD-REAL 3): a multinational observational cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(1):27-35. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30384-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30384-5)
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295-2306. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>
- Yale J-F, Bakris G, Cariou B, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes, Obes Metab*. 2013;15(5):463-473. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12090>
- Zhang X, Zhong Z, Li Y, Li W. Long-term renal outcomes associated with sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36(5). doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3303>
- Takeuchi M, Ogura M, Minoura T, et al. Comparative Effectiveness of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Classes of Glucose-Lowering Medications on Renal Outcome in Type 2 Diabetes. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(2):265-273. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.12.004>
- Kitada M, Hirai T, Koya D. Significance of SGLT2 inhibitors: lessons from renal clinical outcomes in patients with type 2 diabetes and basic researches. *Diabetol Int*. 2020;11(3):245-251. doi: <https://doi.org/10.1007/s13340-020-00444-8>
- Ito Y, Van Schyndel J, Nishimura T, et al. Characteristics of Patients with Diabetes Initiating Sodium Glucose Co-transporter-2 Inhibitors (SGLT2i): Real-World Results from Three Administrative Databases in Japan. *Diabetes Ther*. 2019;10(2):549-562. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-019-0577-7>
- Poole RM, Dungan RT. Ipragliflozin: First Global Approval. *Drugs*. 2014;74(5):611-617. doi: <https://doi.org/10.1007/s40265-014-0204-x>
- Araki E, Goto A, Kondo T, et al. Japanese Clinical Practice Guideline for Diabetes 2019. *Diabetol Int*. 2020;11(3):165-223. doi: <https://doi.org/10.1007/s13340-020-00439-5>
- Wataha H. Current understanding of the effect of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in Asian patients with diabetes mellitus. *Diabetol Int*. 2020;11(3):242-244. doi: <https://doi.org/10.1007/s13340-020-00443-9>
- Kadokura T, Akiyama N, Kashiwagi A, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;106(1):50-56. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2014.07.020>
- Kashiwagi A, Takahashi H, Ishikawa H, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study on long-term efficacy and safety of ipragliflozin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment: results of the Long-Term <scp>ASP1941 </scp> Safety Evaluation in Patients with. *Diabetes, Obes Metab*. 2015;17(2):152-160. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12403>
- Maegawa H, Tobe K, Nakamura I, Uno S. Safety and effectiveness of ipragliflozin in elderly versus non-elderly Japanese type 2 diabetes mellitus patients: 12 month interim results of the STELLA-LONG TERM study. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(11):1901-1910. doi: <https://doi.org/10.1080/03007995.2019.1647503>
- Maegawa H, Tobe K, Tabuchi H, Nakamura I. Baseline characteristics and interim (3-month) efficacy and safety data from STELLA-LONG TERM, a long-term post-marketing surveillance study of ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes in real-world clinical practice. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17(15):1985-1994. doi: <https://doi.org/10.1080/14656566.2016.1217994>
- Maegawa H, Tobe K, Tabuchi H, et al. Safety and efficacy of ipragliflozin in elderly versus non-elderly Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a subgroup analysis of the STELLA-LONG TERM study. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(4):327-336. doi: <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1434145>
- Nakamura I, Maegawa H, Tobe K, et al. Safety and efficacy of ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes in real-world clinical practice: interim results of the STELLA-LONG TERM post-marketing surveillance study. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(3):189-201. doi: <https://doi.org/10.1080/14656566.2017.1408792>
- Nakamura I, Maegawa H, Tobe K, Uno S. Safety and Effectiveness of Ipragliflozin for Type 2 Diabetes in Japan: 12-Month Interim Results of the STELLA-LONG TERM Post-Marketing Surveillance Study. *Adv Ther*. 2019;36(4):923-949. doi: <https://doi.org/10.1007/s12325-019-0895-1>
- Nakamura I, Tobe K, Maegawa H, Uno S. Safety and effectiveness of ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: 24-month interim results of the STELLA-LONG TERM post-marketing surveillance study. *Jpn Pharmacol Ther*. 2019;47(11):1765-1789.
- Tabuchi H, Maegawa H, Tobe K, et al. Effect of ipragliflozin on liver function in Japanese type 2 diabetes mellitus patients: a subgroup analysis of the STELLA-LONG TERM study (3-month interim results). *Endocr J*. 2019;66(1):31-41. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ18-0217>
- Tobe K, Maegawa H, Nakamura I, Uno S. Safety and effectiveness of ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus stratified by body mass index: a subgroup analysis of 24-month interim reports from the STELLA-LONG TERM post-marketing surveillance study. *Jpn Pharmacol Ther*. 2019;47(11):1791-1805.
- Tobe K, Maegawa H, Tabuchi H, et al. Impact of body mass index on the efficacy and safety of ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: A subgroup analysis of 3-month interim results from the Specified Drug Use Results Survey of Ipragliflozin Treatment in Type 2 Diabet. *J Diabetes Investig*. 2019;10(5):1262-1271. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.13021>
- Grams ME, Sang Y, Ballew SH, et al. Evaluating Glomerular Filtration Rate Slope as a Surrogate End Point for ESKD in Clinical Trials: An Individual Participant Meta-Analysis of Observational Data. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30(9):1746-1755. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2019010008>
- Nakamura I, Maegawa H, Tobe K, Uno S. Real-World Evidence for Long-Term Safety and Effectiveness of Ipragliflozin in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: final Results of a 3-Year Post-Marketing Surveillance Study (STELLA-LONG TERM). *Expert Opin Pharmacother*. 2021;22(3):373-387. doi: <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1817388>

28. Fioretto P, Zamboni A, Rossato M, et al. SGLT2 Inhibitors and the Diabetic Kidney. *Diabetes Care*. 2016;39(2):S165-S171. doi: <https://doi.org/10.2337/dcS15-3006>
29. Matsuba I, Kawata T, Iemitsu K, et al. Effects of ipragliflozin on the development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: An analysis from a multicenter prospective intervention study. *J Diabetes Investig*. 2020;11(5):1248-1257. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.13248>
30. Ni L, Yuan C, Chen G, et al. SGLT2i: beyond the glucose-lowering effect. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):98. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01071-y>
31. Hollander P. The role of anti-obesity drugs in patients with type 2 diabetes. *US Endocrinol*. 2013;9(2):101-107. doi: <https://doi.org/10.17925/use.2013.09.02.101>
32. Kumagai T, Ota T, Tamura Y, et al. Time to target uric acid to retard CKD progression. *Clin Exp Nephrol*. 2017;21(2):182-192. doi: <https://doi.org/10.1007/s10157-016-1288-2>
33. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Curhan G. Obesity, Weight Change, Hypertension, Diuretic Use, and Risk of Gout in Men. *Arch Intern Med*. 2005;165(7):742. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.165.7.742>
34. Takahashi S, Yamamoto T, Tsutsumi Z, et al. Close correlation between visceral fat accumulation and uric acid metabolism in healthy men. *Metabolism*. 1997;46(10):1162-1165. doi: [https://doi.org/10.1016/S0026-0495\(97\)90210-9](https://doi.org/10.1016/S0026-0495(97)90210-9)
35. Haque T, Rahman S, Islam S, et al. Assessment of the relationship between serum uric acid and glucose levels in healthy, prediabetic and diabetic individuals. *Diabetol Metab Syndr*. 2019;11(1):49. doi: <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0446-6>
36. Herman JB, Medalie JH, Goldbourt U. Diabetes, prediabetes and uricaemia. *Diabetologia*. 1976;12(1):47-52. doi: <https://doi.org/10.1007/BF01221964>
37. Chino Y, Samukawa Y, Sakai S, et al. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria. *Biopharm Drug Dispos*. 2014;35(7):391-404. doi: <https://doi.org/10.1002/bdd.1909>
38. Tanaka M, Yamakage H, Inoue T, et al. Beneficial Effects of Ipragliflozin on the Renal Function and Serum Uric Acid Levels in Japanese Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized, 12-week, Open-label, Active-controlled Trial. *Intern Med*. 2020;59(5):601-609. doi: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.3473-19>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Kazuyuki Tome; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0015-0255>; e-mail: tobe@med.u-toyama.ac.jp

Kiroshi Maegawa; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4611-8149>

Ichiro Nakamura

Satoshi Uno

ЦИТИРОВАТЬ:

Tobe K., Maegawa H., Nakamura I., Uno S. Безопасность и эффективность ипраглифлозина у пациентов из Японии с сахарным диабетом 2-го типа и нарушением функции почек: анализ в подгруппах 3-летнего постмаркетингового наблюдательного исследования (STELLA-LONG TERM) // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №2. — С. 141-155. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12758>

TO CITE THIS ARTICLE:

Tobe K, Maegawa H, Nakamura I, Uno S. Safety and effectiveness of ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus and impaired renal function: subgroup analysis of a 3-year post-marketing surveillance study (STELLA-LONG TERM). *Diabetes Mellitus*. 2021;24(2):141-155. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12758>

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

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

Преимущества лечения в Институте диабета
ФГБУ НМИЦ эндокринологии

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

Принцип максимальной органопroteкции / максимально
эффективные методы лечения при минимальной травматизации

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

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 клинико-диспансерного наблюдения и лечения больных с прогрессирующей сердечной недостаточностью



Отделение диабетической стопы

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



Отделение диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации

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

на опережение!

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

Эндокринологическая помощь в домашних условиях



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

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

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

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

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



В домашних условиях пациентам проводятся:

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

ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ В ДИАБЕТОЛОГИИ



© В.В. Климонтов^{1*}, В.Б. Бериков^{1,2}, О.В. Сайк¹

¹Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск

²Институт математики им. С.Л. Соболева Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск

В обзоре представлены возможности применения искусственного интеллекта для изучения механизмов развития сахарного диабета (СД) и создания новых технологий его профилактики, мониторинга и лечения. В последние годы накоплен огромный массив молекулярных данных, раскрывающих патогенетические механизмы развития СД и его осложнений. Интеллектуальный анализ данных и текстов научных публикаций (data mining и text mining) открывает новые возможности для обработки этой информации. Анализ молекулярно-генетических сетей позволяет выявить молекулярные взаимодействия, важные для развития СД и его осложнений, а также идентифицировать новые таргетные молекулы. На основе анализа больших данных и машинного обучения созданы новые платформы для прогноза и скрининга СД, диабетической ретинопатии, хронической болезни почек, сердечно-сосудистых осложнений. Алгоритмы машинного обучения применяются для персонализированного прогноза уровня глюкозы, создания систем введения инсулина с замкнутым контуром, а также систем поддержки принятия решений по модификации образа жизни и лечению СД. Представляется перспективным применение интеллектуальных систем для анализа больших баз данных, регистров, исследований в реальной клинической практике. Внедрение систем, основанных на искусственном интеллекте, соответствует глобальным трендам современной медицины, в числе которых переход к цифровым и дистанционным технологиям, персонализация лечения, высокоточное прогнозирование и пациентоориентированный подход. Очевидна необходимость дальнейших исследований в этом направлении, с оценкой клинической эффективности новых технологий и их экономическим обоснованием.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; искусственный интеллект; машинное обучение; интеллектуальный анализ данных; интеллектуальный анализ текстов; генные сети; системы поддержки принятия решений

ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN DIABETOLOGY

© Vadim V. Klimontov^{1*}, Vladimir B. Berikov^{1,2}, Olga V. Saik¹

¹Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia

²Sobolev Institute of Mathematics, Novosibirsk, Russia

This review presents the applications of artificial intelligence for the study of the mechanisms of diabetes development and generation of new technologies of its prevention, monitoring and treatment. In recent years, a huge amount of molecular data has been accumulated, revealing the pathogenic mechanisms of diabetes and its complications. Data mining and text mining open up new possibilities for processing this information. Analysis of gene networks makes it possible to identify molecular interactions that are important for the development of diabetes and its complications, as well as to identify new targeted molecules. Based on the big data analysis and machine learning, new platforms have been created for prediction and screening of diabetes, diabetic retinopathy, chronic kidney disease, and cardiovascular disease. Machine learning algorithms are applied for personalized prediction of glucose trends, in the closed-loop insulin delivery systems and decision support systems for lifestyle modification and diabetes treatment. The use of artificial intelligence for the analysis of large databases, registers, and real-world evidence studies seems to be promising. The introduction of artificial intelligence systems is in line with global trends in modern medicine, including the transition to digital and distant technologies, personification of treatment, high-precision forecasting and patient-centered care. There is an urgent need for further research in this field, with an assessment of the clinical effectiveness and economic feasibility.

KEYWORDS: diabetes; artificial intelligence; machine learning; data mining; text mining; gene networks; decision support systems

Искусственный интеллект (ИИ, англ. artificial intelligence) — наука и технология создания интеллектуальных систем, т.е. систем, способных выполнять функции, ранее свойственные только человеку: в их числе способность правильно интерпретировать внешние данные, извлекать уроки из таких данных и использовать полученные знания для достижения конкретных целей и задач при помощи гибкой адаптации. ИИ и системы, на нем основанные, являются одним из важнейших научных достижений современной эпохи. Даже в повседневной жизни человек сталкивается с множеством вещей, так или иначе связанных с ИИ: голосовой помощник в мобильном устройстве, «умные» часы, компьютерные шахматы и т.д. В последние годы ИИ проникает во все сферы жизни человека, в том числе в медицину. Анализ базы данных Web of Science показал рост числа публикаций, посвященных применению ИИ в биомедицинских исследованиях: начиная с 1995 г. годовой прирост составил в среднем 17%, в период с 2014 по 2019 гг. — около 45%. Наиболее часто ИИ применяется в изучении рака, депрессии, болезни Альцгеймера, сердечной недостаточности и сахарного диабета (СД) [1].

Целью данного обзора стал анализ возможностей и основных достижений в изучении патогенеза СД, совершенствовании методов его профилактики, скрининга и лечения с помощью ИИ. Поиск источников проведен по ключевым словам “artificial intelligence” и “diabetes” в базе данных Pubmed/Medline. Учитывая большой объем работ по проблеме, мы приводим в основном результаты исследований последних 5 лет.

ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ: НАПРАВЛЕНИЯ И ПОДХОДЫ

Возникновение ИИ связано с созданием электронно-механических устройств, поведение которых может быть запрограммировано с помощью набора некоторых правил, применяемых в соответствии с входными данными и внутренней логикой действий. Необходимость в системах ИИ была обусловлена появлением в 40–50-х гг. XX в. задач, которые было трудно или невозможно решить человеку, но которые были вполне под силу электронным устройствам того времени: расшифровка секретных сообщений противника, планирование военных операций и т.п. Дальнейшее развитие ИИ получило теоретическую базу в виде фундаментальных работ А. Тьюринга, К. Шеннона, Дж. Маккарти, Ф. Розенблатта и других исследователей, в которых были сформулированы основные положения теории алгоритмов, машинного обучения (МО), теории информации, искусственных нейронных сетей, языков программирования. Элементарная база систем ИИ постоянно совершенствовалась (от электронных ламп — к транзисторам, затем к интегральным микросхемам), позволяя решать все более сложные задачи.

В ходе развития ИИ сформировались различные направления, среди которых можно отметить несколько основных [2]. Исторически одними из первых возникли символический и логический подходы, в которых предполагается, что объекты реального мира, данные, знания могут быть формализованы некоторыми символами и операциями с ними, выражаемыми на языке математической

логики. Для конкретных применений логического подхода были разработаны языки логического программирования. В основе агентоориентированного подхода лежит понятие агента как некоторой самообучающейся системы, которая может воспринимать сигналы окружающей среды и воздействовать на эту среду, чтобы оптимизировать определенные показатели качества. Статистическое обучение на основе примеров предполагает, что имеющиеся данные содержат скрытые закономерности, обнаружение и анализ которых позволяют строить прогнозы и принимать решения. В данном подходе, известном как МО или интеллектуальный анализ данных (ИАД), широко используются аппарат теории вероятностей и математической статистики, методы оптимизации.

В зависимости от способа задания целевого признака рассматривают следующие типы задач МО.

1. Обучение «с учителем» (supervised learning). Применяется, когда требуется по исходной выборке, а также по значениям целевого признака, указанного для всех ее элементов, построить решающее правило (прогнозирующую модель). В зависимости от типа целевого признака различают задачи регрессионного анализа, где прогнозируемый признак может принимать вещественные значения, и классификации (распознавания образов), где целевой признак — это некоторая метка класса, принадлежащая множеству нечисловой природы. В задачах, учитывающих фактор времени, необходимо прогнозировать значение целевого признака в будущие моменты.
2. Обучение «без учителя» (unsupervised learning). В этом случае целевой признак не указан; в эту группу задач включают кластерный анализ, где требуется разбить множество наблюдений на однородные группы, и задачи снижения размерности, в которых нужно сформировать систему признаков меньшей размерности, не потеряв при этом существенной информации.
3. Полуавтоматическое обучение (semi-supervised learning). Данный метод применяется, когда обучающая информация в виде набора значений целевого признака имеется лишь для части выборки, как правило, сравнительно малого объема.

Существует несколько основных подходов к решению задач МО¹ (рис. 1). Вероятностный подход основан на представлении о том, что данные получены в соответствии с некоторым вероятностным распределением. Модель распределения может быть оценена по наблюдениям и использована для получения оптимальных решений (например, дающих минимальную оценку вероятности ошибки распознавания образов). В данном подходе широко применяется байесовский вывод, основанный на вычислении по формуле Байеса апостериорных вероятностей классов по известным априорным вероятностям и модели распределения. В «наивном» байесовском классификаторе (Naïve Bayes; NB) предполагается статистическая независимость признаков. При исследовании процессов, изменяющихся во времени, используют понятие марковских цепей, в которых моделируются случайные переходы некоторой системы на множестве дискретных состояний.

¹ Заметим, что это деление не является четким; многие подходы взаимно проникают друг в друга или комбинируются между собой.

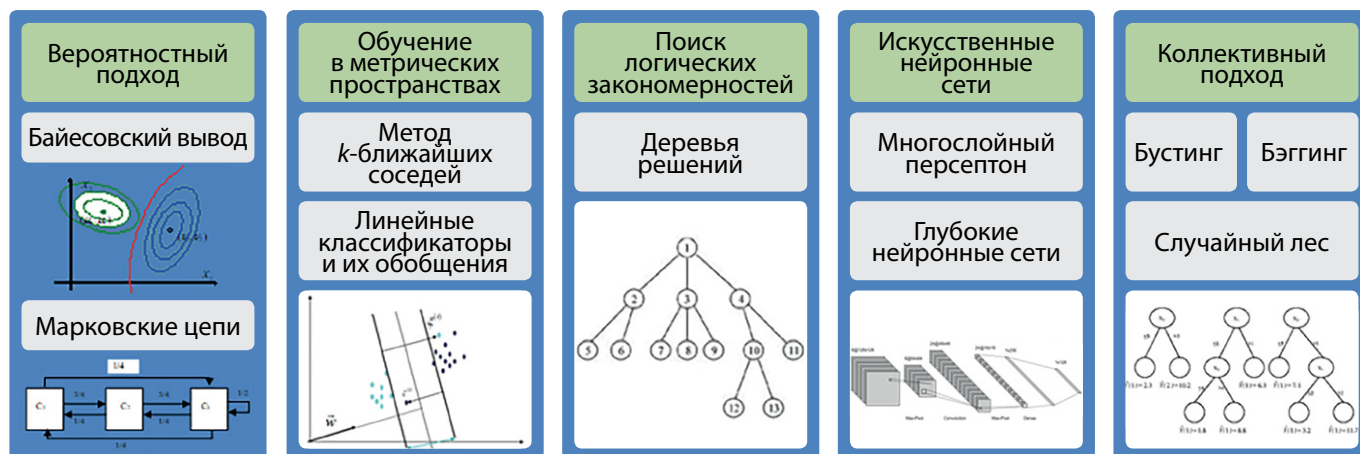


Рисунок 1. Основные подходы в машинном обучении.

Метрический подход применим для числовых признаков и использует аналогию с геометрическими точками, представляющими исходную выборку в многомерном евклидовом пространстве. Прогнозное решение принимается путем анализа метрических свойств выборки, например, с помощью поиска наиболее близких точек в методе k ближайших соседей (k -Nearest Neighbors; k -NN). К этому же подходу можно отнести линейные классификаторы, основанные на поиске оптимальной разделяющей гиперплоскости (линейный дискриминант Фишера); метод опорных векторов (Support Vector Machine; SVM), в котором ищется полоса максимальной ширины, разделяющая точки различных классов, а также обобщения этого метода на случай задачи регрессионного анализа (Support Vector Regression; SVR) и линейно неразделимых классов (SVM с использованием ядра); линейный регрессионный анализ и его обобщения; модель логистической регрессии (Logistic Regression; LR).

Следующий подход основан на поиске логических закономерностей в данных и использовании закономерностей при принятии решений. Удобной формой представления закономерностей является дерево решений (Decision Tree; DT), представляющее собой наглядную иерархическую модель изучаемой зависимости. При формировании DT проводятся поэтапный отбор наиболее важных предикторов и автоматический отсев шумовых, неинформативных признаков. Достоинством этого подхода является то, что он позволяет проводить анализ как числовых, так и нечисловых атрибутов.

Одной из основных технологий обучения являются искусственные нейронные сети (Artificial Neural Networks; ANN), в частности, многослойный перцептрон (Multilayer Perceptron), моделирующие функционирование биологических нейронов при обработке поступающих на них сигналов. В последнее время активно развиваются глубокие нейронные сети, демонстрирующие значительный прогресс в распознавании зрительных образов и обработке естественной речи (Natural Language Processing; NLP) [3]. Применяются различные архитектуры глубоких ANN, такие как сверточные сети (Deep Convolutional Networks), основанные на применении линейного преобразования, — свертки; глубокие рекуррентные сети (Recurrent Neural Networks), служащие для моделирования различных последовательностей, и т.д.

Коллективный (ансамблевый) подход в МО позволяет использовать преимущества различных алгоритмов,

входящих в ансамбль, для повышения прогнозирующей способности решений. Существуют адаптивные методы построения ансамбля (называемые бустингом; boosting) и методы, в которых базовые решения формируются случайным образом независимо друг от друга (бэггинг; bagging). Хорошо зарекомендовали себя методы бустинга деревьев решений и метод случайного леса (Random Forest; RF), в качестве базовых элементов использующие DT, генерируемые по случайным подвыборкам.

Для нахождения оптимальных решений в МО используются современные методы оптимизации, такие как метод стохастического градиента (Stochastic Gradient Descent) при обучении нейронных сетей, генетическое и эволюционное программирование, позволяющие эффективно решать сложные оптимизационные задачи при анализе больших массивов данных [4, 5].

Ниже мы рассмотрим результаты применения указанных подходов к изучению СД.

АНАЛИЗ БОЛЬШИХ ДАННЫХ В ИЗУЧЕНИИ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Омиксные технологии и анализ молекулярно-генетических сетей. Появление геномики, транскриптомики, протеомики и метаболомики определило информационный взрыв в биомедицине: информация о генах, белках, сигнальных и метаболических путях, ассоциированных с заболеваниями человека, стала увеличиваться лавинообразно. При этом стало очевидно, что для понимания природы таких сложных мультифакториальных заболеваний, как СД, недостаточно идентифицировать отдельные молекулярно-генетические признаки — для формирования целостного представления о патогенезе заболевания необходимо учитывать взаимодействия многочисленных молекул между собой. Комплексный анализ молекулярно-генетических сетей с помощью ИИ позволяет более полно раскрывать механизмы патологических состояний. Молекулярно-генетическая (генная) сеть — это группа координированно функционирующих генов, взаимодействующих друг с другом через свои первичные продукты (РНК и белки), а также через разнообразные метаболиты и другие вторичные продукты [6]. Генные сети часто изображают в виде графа, где вершинами являются биологические объекты (гены, белки, РНК, метаболиты и др.), а ребрами — взаимосвязи между ними. В ряде исследований

выполнены реконструкция и анализ молекулярно-генетических сетей СД с привлечением ИИ.

Биоинформационный анализ сетей взаимодействий белок–белок с использованием наивного байесовского классификатора [7], а также метод «случайного блуждания» (Random Walk) по мультиграфу ассоциативной сети, объединяющей гетерогенные геномные и фенотипические данные [8], позволил выявить наиболее приоритетные гены, в том числе новые гены-кандидаты, для СД 1 типа. Алгоритм распространения меток (Label Propagation Algorithm), применяемый, например, для ранжирования страниц в поисковой системе Google, был использован для приоритизации генов-кандидатов, потенциально вовлеченных в развитие СД 2 типа, выявленных в полногеномных исследованиях. Для обучения использовалась масштабная геновая сеть, включающая функциональные взаимодействия генов человека [9]. Модифицированный метод частичных наименьших квадратов (PLS) был использован для построения комбинированной молекулярной сети, содержащей гены и метаболиты. Топологический анализ данной сети позволил выявить тканеспецифичную генетическую регуляцию метаболома и транскриптома в модели экспериментального СД 2 типа [10]. Основываясь на различиях в уровнях экспрессии генов в трех тканях-мишенях инсулина (белой жировой ткани, скелетных мышцах и печени), была реконструирована геновая сеть, ассоциированная с СД 2 типа. Метод случайного блуждания позволил выявить участников сети, наиболее тесно связанных с СД в каждой ткани [11]. Интеллектуальный анализ данных (data mining) метилирования ДНК при СД 2 типа позволил реконструировать геновую сеть, ассоциированную с инсулинорезистентностью и депрессией, в центре которой оказался ген рецептора витамина D (VDR). С помощью логистической регрессии было показано, что идентификация статуса метилирования определенных областей промотора гена VDR может помочь стратифицировать пациентов, для которых употребление витамина D может принести максимальную пользу [12].

Накапливается информация о белках и белок–белковых взаимодействиях, важных для развития СД. База данных KEGG (the Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) содержит информацию о 34 белках, в отношении которых имеются экспериментальные доказательства их вовлеченности в патогенез СД. Мультипараметрический биоинформационный анализ предсказал, что белки IRS1, IRS2, IRS4, MAFA, PDX1, ADIPO, PIK3R2, PIK3R5, SoCS1 и SoCS3 являются внутренне неупорядоченными, то есть не имеют жестко фиксированной трехмерной структуры и представляют собой динамический набор взаимопревращающихся вариантов структур. Белки VDCC, SoCS2, SoCS4, JNK9, PRKCZ, PRKCE, инсулин, GCK, JNK8, JNK10, PYK, INSR, TNF- α , MAPK3 и Kir6.2 были классифицированы как умеренно неупорядоченные (от 10 до 30% аминокислотных остатков входят в неупорядоченные участки белка). В число в основном упорядоченных белков, имеющих менее 10% неупорядоченных участков, попали GLUT2, GLUT4, mTOR, SUR1, MAPK1, IKKA, PRKCD, PIK3CB и PIK3CA. Внутренне неупорядоченные участки белков часто являются функционально значимыми, так как принимают участие в белок–белковых взаимодействиях или несут сайты посттрансляционных модификаций. При заболе-

ваниях динамическое равновесие вариантов структур внутренне неупорядоченных белков может смещаться, провоцируя различные патологические процессы [13]. Применение метода SVM, текст-майнинга биомедицинских публикаций и ANN позволило идентифицировать белок–белковые взаимодействия, важные для развития СД, а также идентифицировать новые таргетные молекулы для будущих терапевтических воздействий [14].

Интеллектуальный анализ данных и текстов научных публикаций. В настоящее время созданы тысячи баз данных, содержащих биологическую, медицинскую, фармакологическую, химическую информацию, в том числе по СД. Например, в базе данных PubMed представлено более 30 млн рефератов (абстрактов) научных статей, из них более чем в 700 тысячах упоминается СД. Анализ такого объема информации невозможен без эффективных методов автоматического извлечения знаний из баз данных и текстов научных публикаций (data mining, text mining).

Интеллектуальный анализ текстов является примером применения ИИ для анализа больших объемов информации. Данный подход позволяет преобразовать неструктурированные текстовые данные в значимую полезную информацию, пригодную для дальнейшего автоматического или ручного анализа. Текст-майнинг, как правило, включает в себя поиск релевантных источников информации, лингвистический анализ текстов, распознавание названий объектов и взаимодействий между ними, извлечение и хранение информации, методы визуализации и дальнейший анализ полученных данных. Один из разделов данного анализа, активно используемый в области биомедицины, подразумевает извлечение из текстов биомедицинских понятий/сущностей и отношений между ними с последующим представлением в виде графов молекулярно-генетических сетей. Примером интеллектуальных систем, используемых для текст-майнинга, является компьютерная система ANDSystem, созданная российскими специалистами [15, 16]. База данных этой системы содержит более 40 млн фактов, извлеченных из 28 млн рефератов Medline, которые описывают генетическую регуляцию, белок–белковые взаимодействия, каталитические реакции, транспортные пути, ассоциации генов, белков, метаболитов с заболеваниями, фенотипами и биологическими процессами. Схематично технология работы ANDSystem представлена на рис. 2. Проведенный нами с помощью системы ANDSystem интеллектуальный анализ текстов научных публикаций обнаружил 488 генов, связанных с СД 2 типа. Среди них для 140 генов описаны мутации, ассоциированные с риском развития заболевания, для остальных 348 генов показано изменение экспрессии, активности или концентрации их продуктов (рис. 3). Реконструкция и анализ молекулярно-генетической сети вариативности гликемии позволили выделить 37 генов, связанных одновременно и с высоким, и с низким уровнем глюкозы. Продукты данных генов вовлечены в секрецию инсулина, метаболизм глюкозы, биосинтез гликогена, глюконеогенез, сигнальные пути MAPK и JAK-STAT, пролиферацию клеток, биосинтез оксида азота и другие биологические процессы. Оказалось, что гены, связанные с вариативностью гликемии, занимают центральные позиции в молекулярно-генетических сетях микрососудистых и макрососудистых осложнений СД [17].

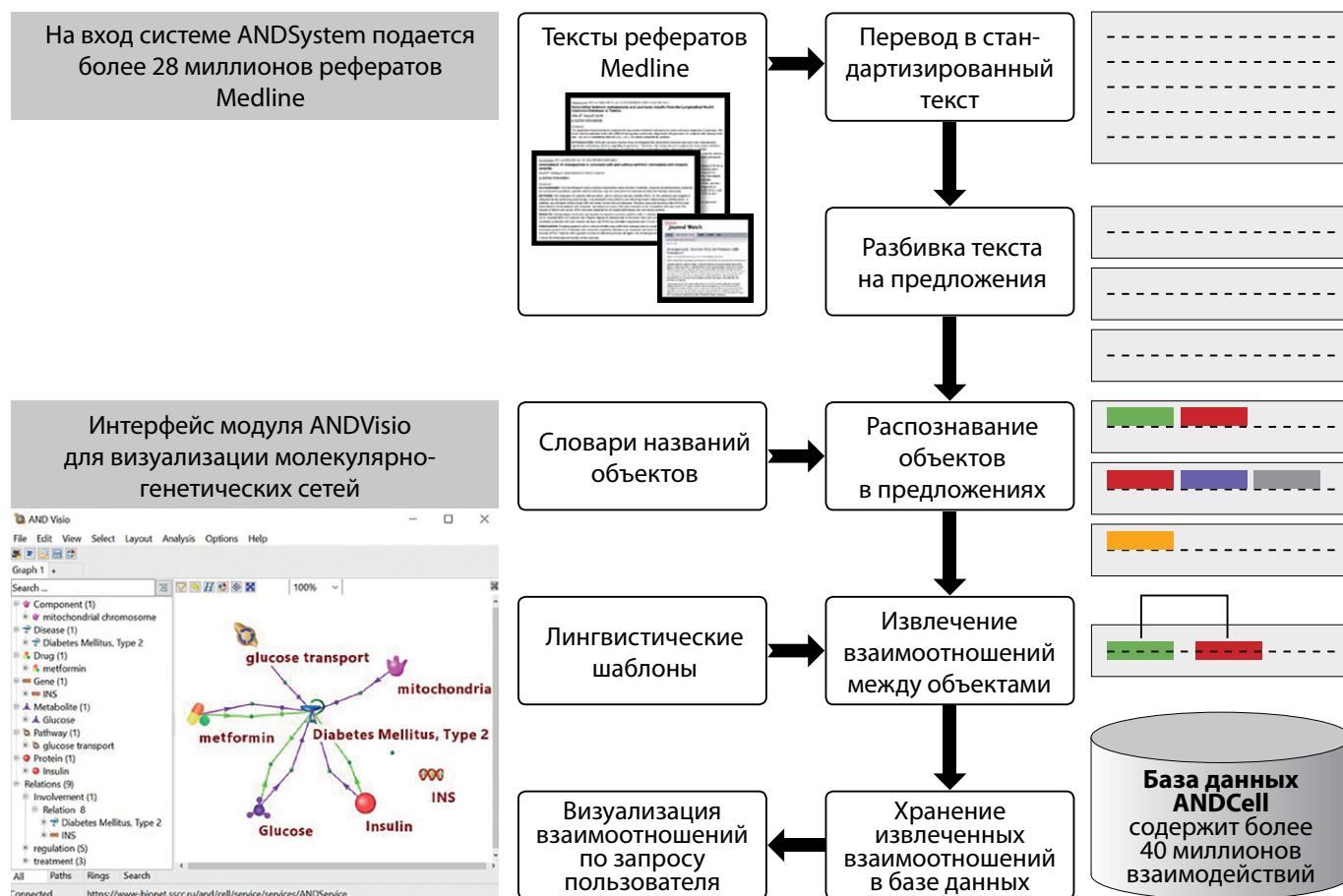


Рисунок 2. Схематическое представление работы системы ANDSystem для интеллектуального анализа текстов научных публикаций.

На вход система ANDSystem принимает тексты рефератов научных статей из Medline, из которых в ходе автоматического интеллектуального анализа текстов извлекаются взаимодействия между биологическими объектами. Выявленная информация хранится в базе данных ANDCell. По запросу пользователя с помощью модуля ANDVisio, предназначенного для визуализации и анализа данных, могут быть реконструированы молекулярно-генетические сети, основанные на информации из базы данных ANDCell.

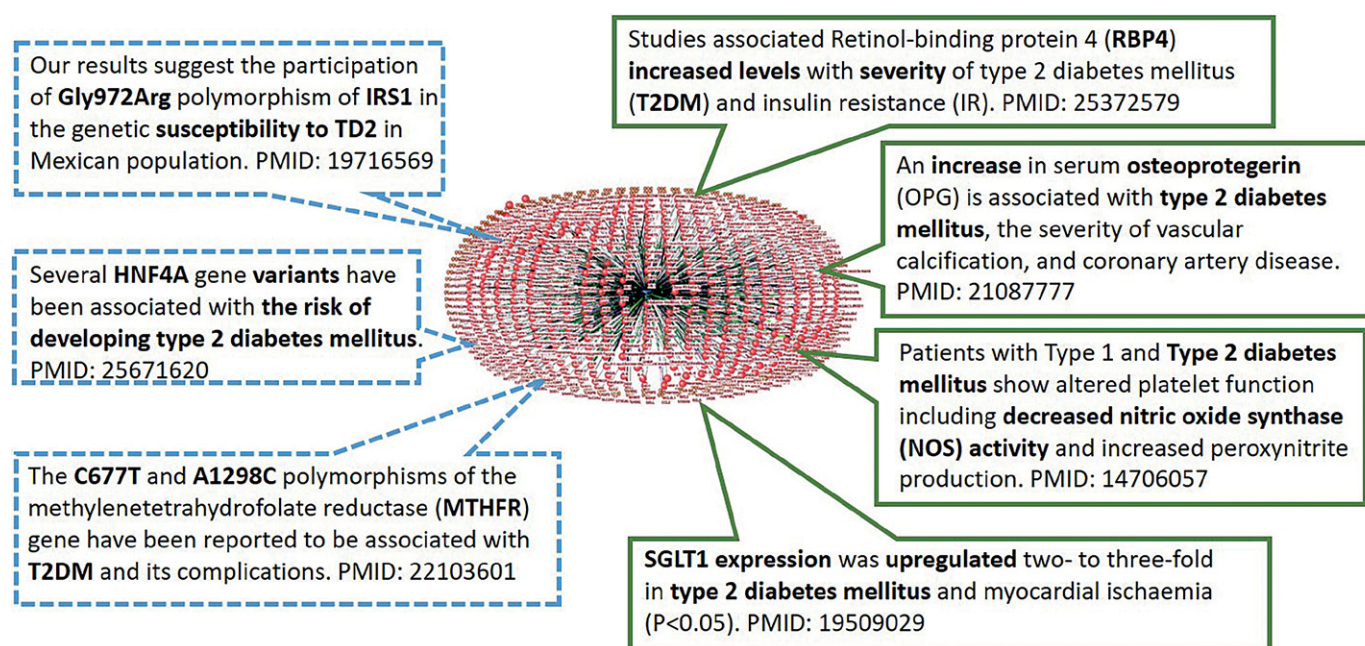


Рисунок 3. Ассоциативная генная сеть сахарного диабета 2 типа, построенная с помощью системы ANDSystem.

В выводах представлены примеры предложений с указанием идентификаторов PubMed рефератов статей, из которых была извлечена информация о взаимодействиях генов/белков с СД 2 типа. Штриховыми линиями показаны примеры предложений, описывающих ассоциации мутаций с риском СД 2 типа. Сплошными линиями обозначены предложения, где говорится об изменениях экспрессии, активности или концентрации генов и их продуктов при СД 2 типа.

В Китае на основе майнинга сети создана база данных по СД, содержащая данные о симптомах заболевания, методах его лечения, применяемых в западной и традиционной китайской медицине, ассоциированных заболеваниях и проч. [18].

Таким образом, использование ИИ открывает широкие возможности для изучения молекулярных основ развития СД, а также поиска новых прогностических маркеров и таргетных молекул для будущих терапевтических воздействий.

МОДЕЛИ ПРОГНОЗА И СКРИНИНГА САХАРНОГО ДИАБЕТА И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ

Модели прогноза и скрининга СД. Методы ИИ (в частности, МО) используются в медицине для создания моделей, позволяющих классифицировать обследуемых по состоянию здоровья, выявить факторы риска и вероятность развития заболеваний. В одном из недавних исследований для создания прогностических моделей СД 2 типа были применены различные методы МО, включая SVM, DT, LR, RF, ANN, наивный байесовский классификатор с применением гауссовской модели распределения (Gaussian NB). Данные 138 146 американцев, включая 20 467 больных СД 2 типа, были использованы для моделирования. Из 8 созданных моделей ANN давала наибольшие значения площади под операционной кривой; однако модель DT оказалась предпочтительней для скрининга СД 2 типа из-за большей чувствительности. Помимо общеизвестных факторов риска СД, длительность сна и частота медицинских обследований были идентифицированы как два новых потенциальных предиктора [19]. В другом исследовании, выполненном в Канаде, модели градиентного бустинга (Gradient Boosting Machine) и LR давали более точный прогноз развития СД 2 типа по сравнению с RF и DT [20]. В работе китайских исследователей [21] комбинация результатов 5 алгоритмов МО, основанных на многослойном персептроне, алгоритме бустинга деревьев решений AdaBoost, случайном лесе решений, методе опорных векторов и градиентном бустинге деревьев решений, давала наилучший результат в оценке риска СД 2 типа.

Показана эффективность алгоритмов случайного леса, градиентного бустинга и бэггинга в идентификации и ранжировании кардиометаболических факторов риска [22]. В одном из недавних исследований американская база данных NHANES (the National Health and Nutrition Examination Survey) и различные методы МО (LR, SVM, RF и градиентный бустинг) были использованы для моделирования риска сердечно-сосудистых заболеваний, предиабета и СД. Наиболее значимыми предикторами СД оказались: окружность талии, возраст, масса тела, длина ноги и потребление натрия [23]. Показана эффективность технологий МО в эпидемиологической оценке особенностей питания, ассоциированных с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, СД, артериальной гипертензии и гиперхолестеринемии [24].

Несомненный интерес представляют исследования, в которых ИИ используется для создания технологий ранней диагностики и скрининга СД 2 типа. Технология МО (модификация метода опорных векторов: sparse balanced SVM) и данные итальянской электронной базы

данных общей врачебной практики были использованы для создания идентификатора лиц с СД. Полученная с помощью МО модель давала наиболее точный результат по сравнению с другими методами статистического моделирования [25]. Два алгоритма бустинга (Adaboost. M1 и LogitBoost) были использованы для создания технологии диагностики СД. Проанализированы клинические данные 35 669 человек. Созданная модель смогла идентифицировать больных СД с высокой точностью: площадь под ROC-кривой составила 0,99 [26].

Созданные с помощью ИИ системы можно использовать для выявления потенциальных пациентов с СД в популяционных выборках и больших электронных базах данных. Для телемедицинского консультирования и прескрининга СД могут применяться интеллектуальные системы, способные понимать речь и дистанционно взаимодействовать с человеком [27].

Модели прогноза и скрининга осложнений СД. Наибольшее количество исследований в этой области посвящено диабетической ретинопатии (ДР). С помощью алгоритмов глубокого МО разработаны идентификаторы, оценивающие выраженность изменений на фотографиях глазного дна и классифицирующие ДР на стадии [28–30]. Применение этих классификаторов повышает точность и объективность диагностики осложнения. Метаанализ 8 исследований, изучавших эффективность алгоритмов глубокого МО в распознавании ДР, продемонстрировал их высокую чувствительность (74%) и специфичность (95%) [31]. В масштабном исследовании [32], включавшем 2680 больных СД 1 и 2 типа, проведена валидация алгоритма скрининга ДР, основанного на ИИ (IDx-DR), в реальной клинической практике. По сравнению со стандартной диагностикой автоматизированная система оценки изображений позволяла идентифицировать ДР с чувствительностью и специфичностью в 100% и 82,8%. С помощью технологии искусственных нейронных сетей разработана система оценки изображений сетчатки, полученных без расширения зрачка с помощью фундус-камеры, установленной на смартфон. Подобный подход может использоваться как первый этап скрининга ДР, который можно провести еще до контакта со специалистом. Сравнение результатов работы алгоритма со стандартизированными диагностическими заключениями офтальмологов показало высокую чувствительность (83,3%) и специфичность (95,5%) разработанного алгоритма [33]. Таким образом, применение технологий ИИ способствует автоматизации скрининга ДР, что в перспективе повысит его доступность, позволит уменьшить нагрузку на офтальмологов, увеличит возможности диагностики в дистанционном режиме.

ИАД и МО (алгоритмы RF и LR) были использованы для выявления клинических факторов, связанных с прогрессированием поражения почек у больных СД 2 типа, принимавших участие в исследовании ACCORD (the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes). Исходные значения скорости клубочковой фильтрации, креатинина и альбумина мочи, соотношение альбумин/креатинин мочи, уровни калия, холестерина и липопротеинов низкой плотности были идентифицированы как предикторы прогрессирования хронической болезни почек (ХБП). Ранними предикторами (в период до 2 лет) оказались скорость клубочковой фильтрации,

систолическое артериальное давление, глюкоза плазмы натощак и калий. Ежегодная динамика клубочковой фильтрации, глюкоза плазмы натощак и триглицериды указывали на риск прогрессирования ХБП в более отдаленной перспективе (до 7 лет) [34]. На основе анализа данных 64 059 пациентов, с применением NLP и МО на лонгитюдных данных большого объема, разработана предиктивная модель ХБП, оперирующая 3073 признаками. Применение модели позволило предсказать прогрессирование ХБП у больных СД с точностью 71% [35]. В рамках проекта MOSAIC с помощью ИАД разработаны модели, позволяющие прогнозировать развитие ДР, нефропатии и нейропатии у больных СД 2 типа с точностью до 83,8% [36].

Глубокое МО нашло применение при разработке нового высокоточного метода диагностики диабетической нейропатии с помощью конфокальной томографии роговицы. Метод предполагает количественную оценку морфологии нервных волокон роговицы с помощью алгоритма, использующего сверточные нейронные сети и аугментацию данных². Чувствительность алгоритма в диагностике нейропатии составила 68%, специфичность — 87% [37].

На основе анализа данных 423 604 лиц, включенных в биобанк Великобритании, разработана модель оценки сердечно-сосудистого риска. Модель, созданная с помощью МО и оперирующая 473 характеристиками, давала более точный прогноз развития сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с хорошо известной Фрамингемской шкалой. Улучшение достоверности прогноза было достигнуто и для больных СД [38].

Таким образом, в настоящее время ИИ широко применяется для создания технологий прогнозирования и скрининга СД и его осложнений. Системы ИИ могут быть созданы на основе анализа больших объемов информации (национальных баз данных, регистров, результатов популяционных исследований и проч.). В свою очередь, системы, разработанные на больших данных, обычно оказываются валидными при применении к выборкам меньшего размера [39].

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ЛЕЧЕНИЯ СД

Прогнозирование гликемии. Системы ИИ нашли применение в изучении закономерностей динамики и прогнозировании гликемии у больных СД. Известно, что прогнозировать гликемию по физиологическим данным достаточно сложно из-за большого количества факторов, влияющих на уровень глюкозы в крови. Этим фактом можно объяснить многообразие математических моделей, предложенных для описания регуляции и прогнозирования гликемии у больных СД [40].

Системы ИИ (в частности, МО) дают возможность строить прогноз «поведения» гликемии у конкретного пациента по предыдущим накопленным данным. Обучение системы происходит на основе результатов непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ), флэш-мониторинга глюкозы в интерстициальной жидкости или (реже) самоконтроля глюкозы в капиллярной крови. Объектом

прогноза может быть уровень глюкозы как таковой или же то или иное отклонение («событие»): гипогликемия, постпрандиальная гипергликемия и проч. Большинство разработанных на сегодняшний день систем прогнозируют уровень глюкозы с горизонтом до 5 до 180 мин [41].

На эффективность технологий прогнозирования влияют количество и качество данных, используемых для «обучения», а также метод МО. Показано, что для краткосрочного (с горизонтом 15 мин) прогноза уровня глюкозы с ошибкой около 0,86 ммоль/л достаточно 24 ретроспективных значений, полученных в течение 6 ч. При включении в анализ 72 значений глюкозы ошибка прогноза снижается до 0,56 ммоль/л [42]. Первые системы прогнозирования гликемии, предложенные в 2010–2012 гг., были разработаны с использованием ANN [41]. В последующие годы для этой задачи были апробированы и другие методы МО, включая RF, генетическое программирование, *k*-NN, эволюционное программирование с использованием грамматического анализа [43], Gaussian NB, алгоритм бустинга AdaBoost, SVM и ANN [44], рекурсивную нейронную сеть, использующую блоки долгой краткосрочной памяти [45], модель SVR [46] и проч. Показано, что разные методы МО могут обеспечивать различную точность прогноза в зависимости от того, в каком диапазоне уровня глюкозы (гипогликемии, нормогликемии или гипергликемии) находится прогнозируемое «событие». Так, в работе [47] модель SVR, обученная как на исходных признаках, так и на признаках, полученных с помощью полиномиального преобразования, являлась наилучшей для прогнозирования значений глюкозы в целевом диапазоне и в диапазоне гипергликемии, в то время как многослойный персептрон, обученный на искусственно пополненных данных, был оптимальным для прогнозирования гипогликемии. Для прогноза постпрандиальной гипогликемии у больных СД 1 типа наилучшей оказалась модель, основанная на алгоритме RF, по сравнению с SVM, использующим линейное или RBF-ядро, алгоритмами *k*-NN и LR [48].

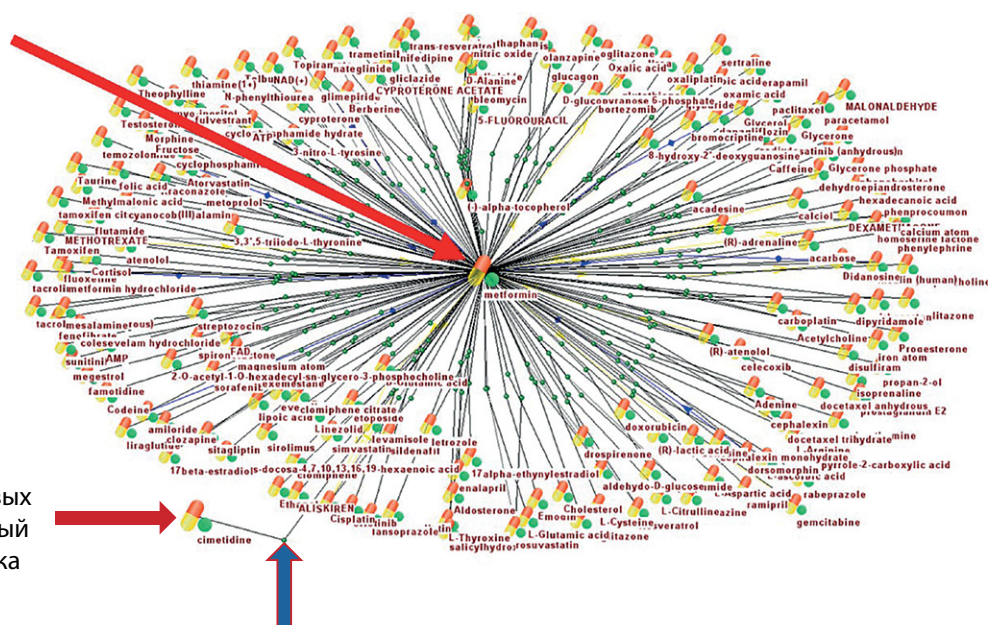
Несмотря на ряд нерешенных проблем, полученные с помощью ИИ модели дают возможность прогнозировать уровень глюкозы в краткосрочной перспективе с клинически приемлемой точностью. Так, алгоритмы прогнозирования постпрандиальной гипогликемии у больных СД 1 типа, получающих инсулин с помощью помпы с функцией НМГ, предсказывали уровень глюкозы ниже 3 ммоль/л с чувствительностью и специфичностью 77% и 81% соответственно [49]. Созданные при помощи МО программы могут быть установлены на мобильные устройства (смартфон или одноплатный компьютер), обеспечивая прогнозирование гликемии в режиме «On the Fly» («на лету») [50].

Системы автоматического введения инсулина с замкнутым контуром. Создание адекватных алгоритмов (моделей) прогноза гликемии, учитывающих индивидуальные особенности пациента, является необходимым условием для персонификации инсулинотерапии. Алгоритмы высокоточного прогнозирования уровня глюкозы незаменимы для создания систем введения инсулина с замкнутым контуром («искусственной поджелудочной железы»). В этих системах алгоритмы работают с данными НМГ в режиме реального времени. На основании предсказанных значений гликемии помпа проводит

² Под аугментацией понимается искусственное увеличение выборки путем применения операций поворота, отражения и извлечения частей изображений.

Метформин — сахароснижающее лекарственное средство класса бигуанидов, применяемое при лечении сахарного диабета 2-го типа

Циметидин — блокатор H₂-гистаминовых рецепторов, применяемый для лечения язвы желудка



Нажав на стрелку, соответствующую взаимодействию между двумя лекарствами, можно получить описание эффекта их взаимодействия:

Cimetidine decreases the elimination of metformine: therefore, the manufacturer recommends a reduced metformin dosage when these agents are combined. PMID: 8835050

Рисунок 4. Фрагмент системы поддержки принятия решений в области фармакотерапии сахарного диабета 2 типа.

Созданная с помощью текст-майнинга научных публикаций (система ANDSystem) ассоциативная сеть содержит информацию о лекарственных взаимодействиях между метформином и другими препаратами. Нажав на стрелку, демонстрирующую взаимодействие, пользователь может получить информацию об эффекте взаимодействия со ссылками на соответствующие статьи.

инфузию инсулина с заданной скоростью. В настоящее время на российском рынке доступна помпа *Medtronic Minimed™ G640*, которая останавливает введение инсулина при возникновении тренда к гипогликемии (технология *SmartGuard*); после устранения угрозы гипогликемии введение инсулина возобновляется. Клинические исследования показали значительное снижение числа эпизодов гипогликемии у детей и взрослых с СД 1 типа при использовании данной помпы [51, 52].

Следующим шагом стало создание гибридных систем введения инсулина, автоматически регулирующих базальную скорость подачи инсулина в зависимости от предшествующего и актуального уровня глюкозы. Первая коммерчески доступная помпа такого типа (*MiniMed™ 670G*; Medtronic) была зарегистрирована FDA в 2016 г. Алгоритм работы данной помпы предполагает также минимизацию риска постпрандиальной гипогликемии. Использование помпы позволяет увеличить время в целевом диапазоне глюкозы и уменьшить HbA_{1c} у больных СД 1 типа [53], в том числе при переводе с помпы *Minimed™ G640* [54]. Начиная с 2017 г., еще 4 гибридных системы с замкнутым контуром были одобрены для клинического применения регуляторными органами разных стран³. Заметим, что все эти системы не являются полностью автоматизированными, поскольку требуют введения в ручном режиме болюсов инсулина для контроля постпрандиальной гликемии [55].

Алгоритмы последующих поколений обеспечивают не только коррекцию скорости базальной подачи инсулина, но и автоматический расчет пищевых и корректи-

рующих болюсов, а также возможность индивидуального выбора целевого уровня глюкозы. Работа таких алгоритмов направлена на максимально полную имитацию физиологической секреции инсулина. В бигормональных системах гликемия поддерживается введением инсулина и глюкагона. В условиях *in silico* алгоритмы на основе ИИ способны обеспечивать практически круглосуточное поддержание нормогликемии (время в целевом диапазоне около 90%) [56]. В настоящее время проводятся многоцентровые клинические исследования, направленные на изучение эффективности и безопасности систем с замкнутым контуром у пациентов с СД 1 типа.

Системы поддержки принятия решений (СППР). Алгоритмы, созданные с помощью ИИ, могут быть инкорпорированы в автоматические СППР, которые дают рекомендации по диете, физической активности, сахароснижающей терапии и другим аспектам лечения СД. Одним из первых в этом направлении стал METABO — мультидисциплинарный проект, финансируемый Европейским Союзом, направленный на развитие цифровых технологий в диабетологии, в том числе создание СППР для пациентов с СД 1 и 2 типов [57]. Системы могут быть ориентированы на врачей, пациентов или организаторов здравоохранения. На рис. 4 представлен пример СППР в области фармакотерапии СД 2 типа.

Особо следует отметить СППР для пациентов, получающих инсулин. Такие системы могут быть нацелены как на более эффективную титрацию доз инсулина, так и на предупреждение эпизодов гипогликемии. Показано, что алгоритмы МО, созданные на основе данных самоконтроля гликемии, могут использоваться для коррекции болюсов прандиального инсулина (минимизации

³ В России системы такого рода пока не зарегистрированы.

постпрандиальной гипергликемии) у больных СД 1 типа, получающих инсулинотерапию в режиме множественных инъекций [49]. На основе метода *k*-NN разработан алгоритм, идентифицирующий причины гипергликемии и гипогликемии и еженедельно предлагающий рекомендации по титрации дозы инсулина больным СД 1 типа [58]. Продemonстрирована эффективность технологии коррекции гликемии перед отходом ко сну, созданной с помощью МО на основе данных НМГ: технология позволила предупредить 94,1% эпизодов ночной гипогликемии у больных СД 1 типа [46].

СППР могут использоваться в телемедицине. Примером является *MobiGuide* — мобильная телемедицинская система для пациенток с гестационным СД, основанная на ИИ. Система аккумулирует клинические данные, результаты самоконтроля в индивидуальной медицинской карте, доступной пациенту и врачу. Анализируя уровень глюкозы, артериальное давление, особенности питания, физическую активность и другие данные, система сопоставляет их с заложенными в алгоритм компьютерными инструкциями и выдает медицинские рекомендации. Показано, что использование системы повышает приверженность самоконтролю у женщин с гестационным СД [59]. Использование системы удаленного наблюдения и поддержки для пациенток с гестационным СД *Sinedie*, оперирующей результатами самоконтроля глюкозы, кетонов, данными о питании и другой информацией, позволило сократить число визитов в клинику и время, затрачиваемое врачом на работу с одной пациенткой [60]. Alotaibi M.M. и соавт. разработана дистанционная интеллектуальная система для больных СД 2 типа, включающая алгоритм поддержки принятия решений и образовательный модуль. Тестирование системы у 20 пациентов в течение 6 мес показало снижение уровня гликированного гемоглобина и улучшение осведомленности пациентов о заболевании [61].

Анализ результатов клинических исследований и реальной клинической практики. Методы ИИ применяются для анализов результатов контролируемых клинических исследований. Так, с помощью МО идентифицированы характеристики больных СД 2 типа, ассоциированные со снижением или увеличением смертности на фоне интенсивной сахароснижающей терапии. ИАД (с использованием градиентного бустинга на деревьях решений) 10 291 участника исследования ACCORD показал, что наиболее благоприятное влияние на смертность при интенсификации сахароснижающей терапии следует ожидать у пациентов не старше 61 года, с индексом массы тела <30 кг/м² и индексом гликирования гемоглобина <0,44⁴ [63].

Особую роль ИИ играет в анализе исследований в условиях реальной клинической практики. Такие исследования, как правило, основаны на очень больших электронных базах данных. Примером может являться исследование LIGHTNING, предпринятое для моделирования, прогнозирования и оценки частоты эпизодов тяжелой гипогликемии у больных СД 2 типа, получающих лечение базальными аналогами инсулина человека. Для

решения задач исследования была использована американская база данных Optum Humedica US, содержащая информацию о 831 456 потенциально подходящих пациентах. Исследование продемонстрировало, что частота эпизодов тяжелой гипогликемии у больных, впервые начавших терапию инсулинами гларгин 300 ЕД/мл или деглудек, на 50% ниже, чем у пациентов, получающих гларгин 100 ЕД/мл или детемир. С помощью МО разработана система прогнозирования тяжелой гипогликемии у больных СД 2 типа, получающих базальные аналоги инсулина [64, 65]. Другим примером является предиктивная модель, нацеленная на селективный отбор пациентов на бариатрические операции, созданная на основе анализа двух больших электронных баз данных реальной клинической практики в США [66].

Таким образом, ИИ становится важным инструментом в разработке новых высокотехнологичных и персонализированных подходов к управлению и мониторингу СД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные свидетельствуют о перспективности использования систем ИИ в изучении механизмов развития СД, оптимизации методов его диагностики, профилактики и лечения. Уже сегодня ИИ стал незаменимым инструментом в анализе «больших данных» в области диабетологии, анализе результатов «омиксных» исследований, молекулярном профилировании заболевания. Алгоритмы анализа «поведения» гликемии, созданные с помощью ИИ, заложены в основу работы автоматизированных систем для введения инсулина. Представляется перспективным применение ИИ для анализа больших электронных баз данных, регистров СД, создания новых технологий диагностики и прогноза осложнений, дистанционного скрининга и мониторинга, разработки систем поддержки принятия решений, а также в исследованиях в условиях реальной клинической практики. Внедрение систем ИИ, безусловно, соответствует глобальным трендам современной медицины, в числе которых переход к цифровым и дистанционным технологиям, персонализация лечения, высокоточное прогнозирование, демократизация отношений в системах «врач — пациент», «общество — система здравоохранения». На наш взгляд, очевидна необходимость дальнейших исследований в этом направлении с оценкой клинической эффективности и экономическим обоснованием применения систем ИИ в диагностике, лечении и профилактике СД.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена за счет гранта Российского научного фонда (проект 20-15-00057).

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

Вклад авторов: Климонтов В.В. — разработка концепции, поиск и анализ литературы, написание текста; Бериков В.Б. — поиск и анализ литературы, написание текста; Сайк О.В. — текст-майнинг научных публикаций, поиск и анализ литературы, написание текста. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

⁴ Индекс гликирования гемоглобина — разница между фактическим и прогнозируемым значениями HbA_{1c}, где прогнозируемое значение рассчитывается по формуле: 0,009 × глюкоза плазмы натощак (мг/дл) + 6,8 [62].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Guo Y, Hao Z, Zhao S, Gong J, Yang F. Artificial Intelligence in Health Care: Bibliometric Analysis. *J Med Internet Res*. 2020;22(7):e18228. doi: <https://doi.org/10.2196/18228>
- Рассел С., Норвиг П. Искусственный интеллект: современный подход. 2-е изд. Пер. с англ. — М.: ООО «ИД. Вильямс»; 2016. [Russell S, Norvig P. *Artificial intelligence: a modern approach*. 2nd ed. Moscow: LLC «I.D. Williams»; 2016. (In Russ.)].
- LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature*. 2015;521(7553):436-444. doi: <https://doi.org/10.1038/nature14539>
- Flach P. *Machine learning: the art and science of algorithms that make sense of data*. Cambridge University Press; 2012.
- Alpaydin E. *Introduction to machine learning*. MIT press; 2020.
- Колчанов Н.А., Игнатиева Е.В., Подколотная О.А., и др. Генные сети // *Вавиловский журнал генетики и селекции*. — 2013. — Т. 17. — №4/2. — С. 833-850. [Kolchanov NA, Ignatieva EV, Podkolodnaya OA, et al. Gene networks. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2013;17(4/2):833-850. (In Russ.)].
- Gao S, Jia S, Hessner MJ, Wang X. Predicting disease-related subnetworks for type 1 diabetes using a new network activity score. *OMICS*. 2012;16(10):566-78. doi: <https://doi.org/10.1089/omi.2012.0029>
- Li Y, Li J. Disease gene identification by random walk on multigraphs merging heterogeneous genomic and phenotype data. *BMC Genomics*. 2012;13(S7):S27. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2164-13-S7-S27>
- Lee I, Blom UM, Wang PI, et al. Prioritizing candidate disease genes by network-based boosting of genome-wide association data. *Genome Res*. 2011;21(7):1109-1121. doi: <https://doi.org/10.1101/gr.118992.110>
- Dumas ME, Domange C, Calderari S, et al. Topological analysis of metabolic networks integrating co-segregating transcriptomes and metabolomes in type 2 diabetic rat congenic series. *Genome Med*. 2016;8(1):1-5. doi: <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0352-6>
- Sun S, Sun F, Wang Y. Multi-level comparative framework based on gene pair-wise expression across three insulin target tissues for type 2 diabetes. *Front Genet*. 2019;10:252. doi: <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00252>
- Liang F, Quan Y, Wu A, et al. Insulin-resistance and depression cohort data mining to identify nutraceutical related DNA methylation biomarker for type 2 diabetes. *Genes Dis*. January 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2020.01.013>
- Du Z, Uversky VN. A Comprehensive Survey of the Roles of Highly Disordered Proteins in Type 2 Diabetes. *Int J Mol Sci*. 2017;18(10):2010. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms18102010>
- Vyas R, Bapat S, Jain E, et al. Building and analysis of protein-protein interactions related to diabetes mellitus using support vector machine, biomedical text mining and network analysis. *Comput Biol Chem*. 2016;65:37-44. doi: <https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2016.09.011>
- Ivanisenko VA, Saik OV, Ivanisenko NV, et al. ANDSystem: an Associative Network Discovery System for automated literature mining in the field of biology. *BMC Syst Biol*. 2015;9(Suppl 2):S2. doi: <https://doi.org/10.1186/1752-0509-9-S2-S2>
- Ivanisenko VA, Demenkov PS, Ivanisenko TV, et al. A new version of the ANDSystem tool for automatic extraction of knowledge from scientific publications with expanded functionality for reconstruction of associative gene networks by considering tissue-specific gene expression. *BMC Bioinformatics*. 2019;20(S1):34. doi: <https://doi.org/10.1186/s12859-018-2567-6>
- Saik OV, Klimontov VV. Bioinformatic Reconstruction and Analysis of Gene Networks Related to Glucose Variability in Diabetes and Its Complications. *Int J Mol Sci*. 2020;21(22):E8691. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21228691>
- Gong F, Chen Y, Wang H, Lu H. On building a diabetes centric knowledge base via mining the web. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2019;19(S2):49. doi: <https://doi.org/10.1186/s12911-019-0771-6>
- Nguyen BP, Pham HN, Tran H, et al. Predicting the onset of type 2 diabetes using wide and deep learning with electronic health records. *Comput Methods Programs Biomed*. 2019;182:105055. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2019.105055>
- Lai H, Huang H, Keshavjee K, et al. Predictive models for diabetes mellitus using machine learning techniques. *BMC Endocr Disord*. 2019;19(1):101. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-019-0436-6>
- Xiong XL, Zhang RX, Bi Y, et al. Machine Learning Models in Type 2 Diabetes Risk Prediction: Results from a Cross-sectional Retrospective Study in Chinese Adults. *Curr Med Sci*. 2019;39(4):582-588. doi: <https://doi.org/10.1007/s11596-019-2077-4>
- Liao X, Kerr D, Morales J, Duncan I. Application of Machine Learning to Identify Clustering of Cardiometabolic Risk Factors in U.S. Adults. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21(5):245-253. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2018.0390>
- Dinh A, Miertschin S, Young A, Mohanty SD. A data-driven approach to predicting diabetes and cardiovascular disease with machine learning. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2019;19(1):211. doi: <https://doi.org/10.1186/s12911-019-0918-5>
- Panaretos D, Koloverou E, Dimopoulos AC, et al. A comparison of statistical and machine-learning techniques in evaluating the association between dietary patterns and 10-year cardiometabolic risk (2002-2012): the ATTICA study. *Br J Nutr*. 2018;120(3):326-334. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114518001150>
- Bernardini M, Romeo L, Misericordia P, Frontoni E. Discovering the Type 2 Diabetes in Electronic Health Records Using the Sparse Balanced Support Vector Machine. *IEEE J Biomed Health Inform*. 2020;24(1):235-246. doi: <https://doi.org/10.1109/JBHI.2019.2899218>
- Chen P, Pan C. Diabetes classification model based on boosting algorithms. *BMC Bioinformatics*. 2018;19(1):109. doi: <https://doi.org/10.1186/s12859-018-2090-9>
- Spänig S, Emberger-Klein A, Sowa JP, et al. The virtual doctor: An interactive clinical-decision-support system based on deep learning for non-invasive prediction of diabetes. *Artif Intell Med*. 2019;100:101706. doi: <https://doi.org/10.1016/j.artmed.2019.101706>
- Al-Jarrah MA, Shatnawi H. Non-proliferative diabetic retinopathy symptoms detection and classification using neural network. *J Med Eng Technol*. 2017;41(6):498-505. doi: <https://doi.org/10.1080/03091902.2017.1358772>
- Sayres R, Taly A, Rahimy E, et al. Using a Deep Learning Algorithm and Integrated Gradients Explanation to Assist Grading for Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology*. 2019;126(4):552-564. doi: <https://doi.org/10.1016/j.opththa.2018.11.016>
- Wang XN, Dai L, Li ST, et al. Automatic Grading System for Diabetic Retinopathy Diagnosis Using Deep Learning Artificial Intelligence Software [published online ahead of print, 2020 May 15]. *Curr Eye Res*. 2020;1-6. doi: <https://doi.org/10.1080/02713683.2020.1764975>
- Simões PW, Dos Passos MG, Amaral LL, et al. Meta-Analysis of the Sensitivity of Decision Support Systems in Diagnosing Diabetic Retinopathy. *Stud Health Technol Inform*. 2019;264:878-882. doi: <https://doi.org/10.3233/SHTI190349>
- Shah A, Clarida W, Amelon R, et al. Validation of Automated Screening for Referable Diabetic Retinopathy With an Autonomous Diagnostic Artificial Intelligence System in a Spanish Population. *J Diabetes Sci Technol*. March 2020;193229682090621. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296820906212>
- Sosale B, Aravind SR, Murthy H, et al. Simple, Mobile-based Artificial Intelligence Algorithm in the detection of Diabetic Retinopathy (SMART) study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1):e000892. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2019-000892>
- Rodriguez-Romero V, Bergstrom RF, Decker BS, et al. Prediction of Nephropathy in Type 2 Diabetes: An Analysis of the ACCORD Trial Applying Machine Learning Techniques. *Clin Transl Sci*. 2019;12(5):519-528. doi: <https://doi.org/10.1111/cts.12647>
- Makino M, Yoshimoto R, Ono M, et al. Artificial intelligence predicts the progression of diabetic kidney disease using big data machine learning. *Sci Rep*. 2019;9(1):11862. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48263-5>
- Dagliati A, Marini S, Sacchi L, et al. Machine Learning Methods to Predict Diabetes Complications. *J Diabetes Sci Technol*. 2018;12(2):295-302. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296817706375>
- Williams BM, Borroni D, Liu R, et al. An artificial intelligence-based deep learning algorithm for the diagnosis of diabetic neuropathy using corneal confocal microscopy: a development and validation study. *Diabetologia*. 2020;63(2):419-430. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-019-05023-4>
- Alaa AM, Bolton T, Di Angelantonio E, et al. Cardiovascular disease risk prediction using automated machine learning: A prospective study of 423,604 UK Biobank participants. *PLoS One*. 2019;14(5):e0213653. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213653>
- Kim E, Caraballo PJ, Castro MR, et al. Towards more Accessible Precision Medicine: Building a more Transferable Machine Learning Model to Support Prognostic Decisions for Micro- and Macrovascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *J Med Syst*. 2019;43(7):185. doi: <https://doi.org/10.1007/s10916-019-1321-6>
- Карпельев В.А., Филиппов Ю.И., Тарасов Ю.В., и др. Математическое моделирование системы регуляции гликемии у пациентов с сахарным диабетом // *Вестник РАМН*. — 2015. — Т. 70. — №5. — С. 549-560. [Karpel'ev VA, Filippov YI, Tarasov YV, et al. Mathematical Modeling of the Blood Glucose Regulation System in Diabetes Mellitus Patients. *Vestn Ross Akad Med Nauk*. 2015;70(5):549-560. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn.v70.i5.1441>

41. Contreras I, Vehi J. Artificial Intelligence for Diabetes Management and Decision Support: Literature Review. *J Med Internet Res*. 2018;20(5):e10775. doi: <https://doi.org/10.2196/10775>
42. Rodríguez-Rodríguez I, Chatzigiannakis I, Rodríguez JV, et al. Utility of Big Data in Predicting Short-Term Blood Glucose Levels in Type 1 Diabetes Mellitus Through Machine Learning Techniques. *Sensors (Basel)*. 2019;19(20):4482. doi: <https://doi.org/10.3390/s19204482>
43. Hidalgo JL, Colmenar JM, Kronberger G, et al. Data Based Prediction of Blood Glucose Concentrations Using Evolutionary Methods. *J Med Syst*. 2017;41(9):142. doi: <https://doi.org/10.1007/s10916-017-0788-2>
44. Oviedo S, Contreras I, Quirós C, et al. Risk-based postprandial hypoglycemia forecasting using supervised learning. *Int J Med Inform*. 2019;126:1-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2019.03.008>
45. Mirshekarian S, Bunesco R, Marling C, Schwartz F. Using LSTMs to learn physiological models of blood glucose behavior. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2017;2017:2887-2891. doi: <https://doi.org/10.1109/EMBC.2017.8037460>
46. Mosquera-Lopez C, Dodier R, Tyler NS, et al. Predicting and Preventing Nocturnal Hypoglycemia in Type 1 Diabetes Using Big Data Analytics and Decision Theoretic Analysis. *Diabetes Technol Ther*. 2020;22(11):801-811. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2019.0458>
47. Mayo M, Chepulis L, Paul RG. Glycemic-aware metrics and oversampling techniques for predicting blood glucose levels using machine learning. *PLoS One*. 2019;14(12):e0225613. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225613>
48. Seo W, Lee YB, Lee S, et al. A machine-learning approach to predict postprandial hypoglycemia. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2019;19(1):210. doi: <https://doi.org/10.1186/s12911-019-0943-4>
49. Oviedo S, Contreras I, Bertachi A, et al. Minimizing postprandial hypoglycemia in Type 1 diabetes patients using multiple insulin injections and capillary blood glucose self-monitoring with machine learning techniques. *Comput Methods Programs Biomed*. 2019;178:175-180. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2019.06.025>
50. Rodríguez-Rodríguez I, Rodríguez J-V, Chatzigiannakis I, Zamora Izquierdo M. On the Possibility of Predicting Glycaemia 'On the Fly' with Constrained IoT Devices in Type 1 Diabetes Mellitus Patients. *Sensors*. 2019;19(20):4538. doi: <https://doi.org/10.3390/s19204538>
51. Biester T, Kordonouri O, Holder M, et al. «Let the Algorithm Do the Work»: Reduction of Hypoglycemia Using Sensor-Augmented Pump Therapy with Predictive Insulin Suspension (SmartGuard) in Pediatric Type 1 Diabetes Patients. *Diabetes Technol Ther*. 2017;19(3):173-182. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2016.0349>
52. Bosi E, Choudhary P, de Valk HW, et al. Efficacy and safety of suspend-before-low insulin pump technology in hypoglycaemia-prone adults with type 1 diabetes (SMILE): an open-label randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(6):462-472. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30150-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30150-0)
53. Saunders A, Messer LH, Forlenza GP. MiniMed 670G hybrid closed loop artificial pancreas system for the treatment of type 1 diabetes mellitus: overview of its safety and efficacy. *Expert Rev Med Devices*. 2019;16(10):845-853. doi: <https://doi.org/10.1080/17434440.2019.1670639>
54. Lepore G, Scaranna C, Corsi A, et al. Switching from Suspend-Before-Low Insulin Pump Technology to a Hybrid Closed-Loop System Improves Glucose Control and Reduces Glucose Variability: A Retrospective Observational Case-Control Study. *Diabetes Technol Ther*. 2020;22(4):321-325. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2019.0302>
55. Boughton CK, Hovorka R. The artificial pancreas. *Curr Opin Organ Transplant*. 2020;25(4):336-342. doi: <https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000000786>
56. Lee S, Kim J, Park SW, et al. Toward a Fully Automated Artificial Pancreas System Using a Bioinspired Reinforcement Learning Design: In Silico Validation. *IEEE J Biomed Heal Informatics*. 2021;25(2):536-546. doi: <https://doi.org/10.1109/JBHI.2020.3002022>
57. Fico G, Arredondo MT. Use of an holistic approach for effective adoption of User-Centred-Design techniques in diabetes disease management: Experiences in user need elicitation. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2015;2015:2139-2142. doi: <https://doi.org/10.1109/EMBC.2015.7318812>
58. Tyler NS, Mosquera-Lopez CM, Wilson LM, et al. An artificial intelligence decision support system for the management of type 1 diabetes. *Nat Metab*. 2020;2(7):612-619. doi: <https://doi.org/10.1038/s42255-020-0212-y>
59. Rigla M, Martínez-Sarriegui I, García-Sáez G, et al. Gestational Diabetes Management Using Smart Mobile Telemedicine. *J Diabetes Sci Technol*. 2018;12(2):260-264. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296817704442>
60. Caballero-Ruiz E, García-Sáez G, Rigla M, et al. A web-based clinical decision support system for gestational diabetes: Automatic diet prescription and detection of insulin needs. *Int J Med Inform*. 2017;102:35-49. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2017.02.014>
61. Alotaibi MM, Istepanian R, Philip N. A mobile diabetes management and educational system for type-2 diabetics in Saudi Arabia (SAED). *Mhealth*. 2016;2:33-33. doi: <https://doi.org/10.21037/mhealth.2016.08.01>
62. Hempe JM, Liu S, Myers L, et al. The Hemoglobin Glycation Index Identifies Subpopulations With Harms or Benefits From Intensive Treatment in the ACCORD Trial. *Diabetes Care*. 2015;38(6):1067-1074. doi: <https://doi.org/10.2337/dc14-1844>
63. Basu S, Raghavan S, Wexler DJ, Berkowitz SA. Characteristics Associated With Decreased or Increased Mortality Risk From Glycemic Therapy Among Patients With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular Risk: Machine Learning Analysis of the ACCORD Trial. *Diabetes Care*. 2018;41(3):604-612. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-2252>
64. Pettus J, Roussel R, Liz Zhou F, et al. Rates of Hypoglycemia Predicted in Patients with Type 2 Diabetes on Insulin Glargine 300 U/ml Versus First- and Second-Generation Basal Insulin Analogs: The Real-World LIGHTNING Study. *Diabetes Ther*. 2019;10(2):617-633. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-019-0568-8>
65. Bosnyak Z, Zhou FL, Jimenez J, Berria R. Predictive Modeling of Hypoglycemia Risk with Basal Insulin Use in Type 2 Diabetes: Use of Machine Learning in the LIGHTNING Study. *Diabetes Ther*. 2019;10(2):605-615. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-019-0567-9>
66. Johnston SS, Morton JM, Kalsekar I, et al. Using Machine Learning Applied to Real-World Healthcare Data for Predictive Analytics: An Applied Example in Bariatric Surgery. *Value Health*. 2019;22(5):580-586. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2019.01.011>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

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

Бериков Владимир Борисович, д.т.н., в.н.с. [Vladimir B. Berikov, PhD in Tech. Sci., senior research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5207-9764>; eLibrary SPIN: 8108-2591; e-mail: berikov@math.nsc.ru
Сайк Ольга Владимировна, к.б.н., н.с. [Olga V. Saik, PhD in Biology, research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1880-1300>; eLibrary SPIN: 6702-1490; e-mail: saik@bionet.nsc.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Климонтов В.В., Бериков В.Б., Сайк О.В. Искусственный интеллект в диabetологии // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №2. — С. 156-166. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12665>

TO CITE THIS ARTICLE:

Klimontov VV, Berikov VB, Saik OV. Artificial intelligence in diabetology. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(2):156-166. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12665>

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА



© К.Г. Корнева*, Л.Г. Стронгин, В.Е. Загайнов

Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород

ОБОСНОВАНИЕ. Сахарный диабет 1 типа (СД1) является хроническим аутоиммунным заболеванием, характеризующимся дефицитом инсулина вследствие деструкции β -клеток и гипергликемией. Специфическими маркерами СД1 являются аутоантитела к островковым клеткам поджелудочной железы, которые обнаруживаются за месяцы или годы до появления симптомов заболевания и могут быть использованы для выявления лиц, подверженных риску развития СД1.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Провести анализ современных литературных данных, касающихся изучения аутоантител к островковым клеткам поджелудочной железы и их использования в качестве маркеров предсказания риска развития СД1.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В обзор включены клинические зарубежные и отечественные исследования по данной теме. Поиск источников литературы проводился в системах PubMed, Medline, eLibrary.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Изложены современные представления об известных диабет-специфических аутоантителах как маркерах аутоиммунного воспаления β -клеток поджелудочной железы. Проведен анализ их самостоятельной диагностической ценности в прогнозировании риска возникновения СД1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В литературе отсутствует единое представление по данному вопросу. Современные данные об аутоантителах при СД1 свидетельствуют о значительной индивидуальной вариативности сроков появления, динамических изменений и состава аутоантител в прогрессировании СД1.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 1 типа; аутоантитела; систематический обзор

IMMUNOLOGICAL PREDICTORS OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS (LITERATURE REVIEW)

© Kseniya G. Korneva*, Leonid G. Strongin, Vladimir E. Zagainov

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

BACKGROUND: Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is a chronic autoimmune disease characterized by insulin deficiency due to β -cell destruction and following hyperglycaemia. Specific markers of T1DM are pancreatic islet-targeting autoantibodies that are found months to years before symptom onset, and can be used to identify individuals who are at risk of developing T1DM.

AIM: The study is aimed at the review of current knowledge of diabetes-related autoantibodies as biomarkers of T1DM.

MATERIALS AND METHODS: Foreign and national clinical studies on this topic were included. PubMed, Medline and eLibrary were searched.

RESULTS: Modern ideas about known diabetes-specific autoantibodies as markers of autoimmune inflammation of β -cells of the pancreas were discussed. The analysis of their independent diagnostic value in predicting the occurrence of T1DM were carried out.

CONCLUSION: There is no unified concept in the literature on this issue. Current data on autoantibodies in T1DM show a significant individual variability in the timing, dynamic changes and autoantibody composition in T1DM progression.

KEYWORDS: type 1 diabetes mellitus; autoantibodies; systematic review

Сахарный диабет 1 типа (СД1) является хроническим неизлечимым заболеванием, при котором генетическая предрасположенность в сочетании с влиянием факторов внешней среды вызывает развитие аутоиммунной реакции против инсулинпродуцирующих β -клеток, что приводит к их разрушению и развитию абсолютной инсулиновой недостаточности.

Результатом аутоиммунной реакции является неуклонно прогрессирующий процесс деструкции β -клеток островков Лангерганса, проходящий в три фазы: бессимптомная фаза с нормогликемией, бессимптомная фаза с дисгликемией и фаза клинической манифестации СД. Последовательность процесса предсказуема, однако продолжительность каждой фазы индивидуальна.

и значительно варьирует во времени от нескольких месяцев до нескольких лет [1].

В основе иммунных механизмов СД1 лежит потеря толерантности к β -клеткам, которые становятся мишенью для иммунокомпетентных клеток. Островковые аутоантитела (ААТ) появляются в ответ на деструкцию β -клеток, не принимая непосредственного участия в аутоиммунной реакции. В разных комбинациях они обнаруживаются у подавляющего большинства больных СД1 на доклинической и ранней клинической стадии, являясь лишь достоверными маркерами заболевания [2]. Заболевание у детей, у которых регистрируются два и более ААТ, неизбежно со временем прогрессирует до клинического СД1: 70% в течение 10 лет и 100% в течение 20 лет наблюдения [3]. После манифестации заболевания количество функционирующих β -клеток и, следовательно, их антигенов уменьшается, что проявляется в снижении титра ААТ. В настоящее время известно пять основных специфических видов ААТ к различным антигенам β -клетки: ААТ к инсулину (IAA), к островковым клеткам (ICA), к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (GAD65), к тирозинфосфатазе (IA-2A) и к транспортеру цинку (ZnT8) [4]. Данные ААТ неоднородны и нацелены на различные антигены β -клетки.

В данном обзоре обобщены текущие отечественные и мировые исследования, посвященные изучению диабет-специфических ААТ как маркеров аутоиммунного воспаления в поджелудочной железе и их ценности в качестве прогностического маркера в развитии заболевания.

ААТ К ОСТРОВКОВЫМ КЛЕТКАМ

ICA — самые первые ААТ, описанные Botazzo G. и соавт. в 1974 г. ICA определяются у 70–80% пациентов при манифестации СД1. Далее их титр снижается, и при достижении 10-летней длительности заболевания они определяются только у 5%. ICA направлены против ряда цитоплазматических антигенов β -клеток. Оригинальные исследования Atkinson M. и соавт. идентифицировали подгруппу ААТ к островковым клеткам — ICA, связанных с клинически более значимым повреждением β -клеток поджелудочной железы в подгруппе пробандов первой степени родства с родственниками с СД1 [5]. Прогностическая ценность ICA, в сравнении с другими островковыми ААТ, невысока. Среди 3545 детей с впервые установленным диагнозом СД1 5% имели только положительные ICA [6].

Инсулин является преобладающим секреторным продуктом β -клетки. Впервые IAA были выделены J.F. Palmer из плазмы крови в 1983 г. у детей, заболевших СД1, еще не получивших инсулин. IAA различаются по аффинности (сродство к антигену). Высокоаффинные IAA распознают общий эпитоп, присутствующий на проинсулине и инсулине. Они обычно появляются к 2 годам и ассоциируются с прогрессированием до множественных ААТ и СД1. Наоборот, низкоаффинные IAA распознают атипичный эпитоп, не связываются с проинсулином, появляются после 2 лет и редко связаны с прогрессированием СД1 [7].

Идентификация GAD в качестве антигена при СД1 была установлена Baekkeskov S. в 80-е годы прошлого века. Декарбоксилаза глутаминовой кислоты — это фермент, который катализирует превращение глутами-

новой кислоты в гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК), мощный ингибиторный нейротрансмиттер, обеспечивающий жизнедеятельность нейронов и островковых клеток. Исследования гуморального иммунитета выделили изоформу GAD65 антигена как наиболее чувствительную при СД1. В отличие от других островковых ААТ GADA локализованы в цитозоле β -клетки и не связаны с секреторными гранулами. Как и IAA, GADA подразделяются на высоко- и низкоаффинные ААТ.

Нейроэндокринный антиген IA-2A является другим основным аутоантигеном, участвующим в регуляции секреции инсулина. IA-2 — близкий гомолог инсулина, с которым он имеет 80% идентичность по составу аминокислот. IA-2 локализован на мембране секреторных гранул инсулина в β -клетке. IA-2A — маркер деструкции β -клеток, специфичный для уже развивающегося СД1. Открыт в 90-х годах прошлого столетия.

Член семейства переносчиков цинка 8 (ZnT8A) с высокой экспрессией в β -клетках поджелудочной железы — посредник диффузии ионов Zn^{+2} из цитоплазмы в везикулы инсулина. Переносчик ZnT8 направляет цинк в секреторную гранулу, где он способствует образованию гексамеров инсулина для кристаллизации. Он играет важную роль в хранении, структурной стабилизации и секреции инсулина. ZnT8A были описаны Wenzlau J.M. и соавт. в 2007 г.

АУТОАНТИТЕЛА И ИХ ПРОФИЛИ

Аутоиммунный процесс происходит более активно на доклинической стадии заболевания. Так, ААТ регистрируются достоверно чаще у заболевших сибсов до начала клинических симптомов диабета в сравнении с таковыми в период манифестации СД1 и здоровыми сибсами: 90, 48,6 и 31% соответственно. Наиболее значимыми факторами риска развития заболевания считаются присутствие множественных (≥ 2) ААТ наряду с младшим возрастом и HLA-генотипом высокого риска [8]. Наличие множественных ААТ значительно увеличивает вероятность развития СД1. Так, риск развития СД1 у детей с одним ААТ относительно низкий и составляет 10–15% в сравнении с 70% риском у детей со множественными ААТ [3, 6]. Аналогичные результаты были получены и в других работах. Дети с одним положительным ААТ имели не более 15% риск развития СД1 в течение 15 лет наблюдения, и прогностические значения единственных IAA или GADA являлись неубедительными. При 10-летнем наблюдении СД1 развился у 14,5% детей с одиночными ААТ по сравнению с 69,7% детей с множественными ААТ. В целом дети с любыми двумя положительными ААТ имеют >80% риск развития диабета в детском или подростковом возрасте, тогда как у детей без ААТ этот риск минимален — около 0,4% к 15-летнему возрасту [3].

Наблюдение монозиготных и дизиготных близнецов, а также кровных сибсов показало, что риск развития СД1 к 3 годам наблюдения составил 69% у монозиготных близнецов с положительными ААТ и у 1,5% — с отрицательными ААТ. У дизиготных близнецов риск развития СД1 составил 72% в подгруппе с первоначально множественными ААТ, 13% — с первоначально единичным ААТ и 0% — в подгруппе с отрицательными ААТ. В подгруппе сибсов распределение риска было 47, 12 и 0,5%

соответственно. Таким образом, риск развития СД1 был более высоким у монозиготных близнецов с одним или несколькими ААТ и у дизиготных близнецов с множественными ААТ [9].

Риски развития СД1 обусловлены не только количеством определяемых ААТ, но и их различными профилями. Совокупность отдельных видов ААТ у конкретного ребенка различна, и поэтому логично предположить, что определение всех известных ААТ позволит улучшить возможности стратифицировать риск заболевания. Однако с экономической точки зрения целесообразно было бы определить, какие ААТ являются более информативными в качестве диагностического инструмента.

По данным крупнейшего проспективного исследования, включающего около 8000 детей с генетическим риском развития СД1, за период наблюдения (медиана наблюдения 9,1 года) ААТ появились у 9,5%. Среди них первое ААТ — IAA наблюдалось у 38%, GADA — у 43% и IA-2A — только у 2%. У 14% детей одновременно появились два ААТ и у 2% — три ААТ. В общей сложности у 60% в процессе наблюдения появились множественные ААТ, и более чем у половины из них манифестировал СД1 [10]. По результатам ряда работ обобщена встречаемость каждого ААТ в отдельности. Так, у заболевших СД1 сибсов IAA наблюдались в 44–92%, GADA — 64–75%, IA-2A — 61–71% и ZnT8A — 61–80% случаев. У 86% пациентов выявлено сочетание IAA, GADA и IA-2A. Включение в анализ ZnT8A увеличивало этот показатель до 96% [11]. При наблюдении почти 2,5 тысяч детей у 218 появились островковые ААТ. Первые положительные островковые ААТ характеризовались одиночными IAA у 37%, одиночными GADA — у 29% и множественными островковыми ААТ — у 31% ребенка. Из них у 44% только IAA-положительных и у 24% только GADA-положительных в дальнейшем развилась множественная островковая реакция. Прогрессирование до СД1 наблюдалось более чем у 50% детей с множественными ААТ и у 44% с циркулирующими одиночными IAA или GADA [12].

Наиболее часто первыми ААТ являются IAA и GADA.

Оценив динамику последовательных профилей ААТ у 88 детей, наблюдаемых с рождения в проспективном наблюдательном исследовании Primary Prevention of Type 1 Diabetes in Relatives at Increased Genetic Risk (BABYDIAB), авторы показали, что прогрессирование до заболевания в течение 5 лет зависело от определенной комбинации ААТ в кластерах и составило от 6 до 73%. Более благоприятными в плане развития СД1 были дети, имеющие два ААТ, и группа детей из 12 человек, положительных по трем и четырем ААТ, но отрицательных по IAA, 9 из которых стали IAA-негативными в процессе наблюдения. Среди всех детей со стабильно положительной комбинацией IAA и двух других ААТ 10-летний риск развития СД1 был выше и составил 76% в сравнении с 23% детей, ставших IAA-отрицательными [13]. По-видимому, потеря реактивности по IAA с течением времени связана с замедлением прогрессирования СД1.

Совместное определение положительных IA-2A и GADA предсказывает развитие заболевания в 70% случаев [14]. Сероконверсия (появление первого положительного ААТ) IA-2A и IAA в раннем возрасте ассоциировалась с высоким риском развития СД1 и не зависела от статуса GADA. Исключением из этого правила были

дети, у которых определялись стабильно-положительные GADA, но отсутствовал ответ IA-2A. Прогрессирование СД1 в данном случае было медленным и не зависело от возраста сероконверсии [15]. При обнаружении повышенного титра IA-2A вероятность развития СД1 в течение 5 лет составила 16% [16]. Почти 36 тыс. детей без известного риска развития СД1 в Швеции находились под наблюдением с момента рождения в течение 13 лет. У 0,4% развился СД1 в среднем возрасте через 5,8 года, что соответствует общепопуляционным показателям. Наиболее значимым фактором риска оказалось присутствие положительных IA-2A при рождении. Другие ААТ не выступали в качестве предикторов заболевания [17]. Ретроспективное обследование 532 детей с впервые выявленным СД1 обнаружило, что наличие одиночных положительных IA-2A увеличивало риск развития диабетического кетоацидоза при манифестации заболевания [18]. В исследовании продемонстрировано, что положительные значения IA-2A, наряду с другими показателями (возраст при сероконверсии, количество ААТ, уровень HbA_{1c} и результаты перорального теста толерантности к глюкозе), наиболее точно предсказали развитие СД1 в отличие от других переменных (высокий генетический риск, индекс массы тела и наличие положительных IAA и GADA) [19]. Из 363 детей в возрасте до 3 лет, имевших по крайней мере одно ААТ, у 21% к 6 годам развился СД1. Наряду с другими показателями наличие IA-2A оказалось наиболее важным предиктором среди прочих ААТ, несмотря на известное раннее появление IAA [20]. Наличие пары GADA/IA-2A более неблагоприятно в плане развития СД1, чем сочетание GADA/IAA или IA-2A/IAA. Комбинация IAA/GADA/IA-2A имеет высокий 5-летний риск развития СД1 — 84% [21]. С другой стороны, наблюдение 132 детей с множественными ААТ, которые не заболели СД1 в течение 10 лет, показало следующие результаты. Частота встречаемости ААТ распределялась следующим образом: GADA (92%), ZnT8A (62%), IAA (59%) и IA-2A (41%). У 2/3 детей IAA были первыми обнаруженными ААТ, у 1/3 — GADA. ZnT8A появлялись позднее, а IA-2A имели особенно низкую распространенность. Каких-либо отличительных характеристик в структуре ААТ у таких медленных прогрессоров выявлено не было, за исключением более редко встречающегося HLA-генотипа высокого риска [22].

Обследование 450 детей в возрасте от 7 до 15 лет показало, что у 26,7% с отягощенной наследственностью наблюдалось стойкое повышение преимущественно GADA и IA-2A, из них у 52,1% диабет развился в период 6–12 мес. Среди детей с отрицательными ААТ за тот же период СД1 манифестировал только у одного ребенка (0,8%). Авторы сделали вывод, что одновременное определение GADA и IA-2A является полезным для прогнозирования продолжительности доклинической стадии заболевания [23].

В продолжающемся с 2003 г. исследовании The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY), по последним данным, из 8676 детей с генотипом HLA-DR-DQ, наблюдаемых с рождения, у 769 детей появились ААТ, и у 310 детей развился СД1. Пик сероконверсии приходился на возраст 2 года и далее неуклонно снижался, что указывает на замедление прогрессирования заболевания. У 82% детей первыми ААТ были IAA или

GADA. У 60% детей с первыми IAA или GADA в течение года появилось второе AAT. К 10 годам только у 12,5% детей определялись одиночные AAT, у 7,1% — множественные. 24% детей с одиночными AAT, особенно IAA, стали серонегативными. Через 5 лет после появления первых AAT у 47% детей с тремя AAT, у 36% с двумя и у 11% с одним AAT развился СД1. Более высокие титры IAA и IA-2A, но не титры GADA, предсказывали прогрессирование СД1 у постоянно AAT-положительных детей [24].

Таким образом, выявление как отдельных, так и сочетанных положительных IAA и GADA имеет невысокое прогностическое значение. Одиночное определение только IA-2A не несет серьезной прогностической информации среди sibсов, но может быть полезным, как показало шведское наблюдение, среди детей в общей популяции. Присутствие IA-2A может ассоциироваться с тяжелой декомпенсацией СД1 при манифестации. Наличие IA-2A в комбинации с IAA или GADA несет повышенные риски заболевания.

В течение 5 лет наблюдения 983 детей у 12% появились дополнительно одно или несколько AAT. Первыми AAT в 68% случаев были GADA, в 26% — IAA, в 6% — IA-2A. Риск прогрессирования, кроме того, также ассоциировался с молодым возрастом и генотипом HLA. Интересно, что дети, у которых в ходе наблюдения появились множественные AAT, имели риск развития СД1, сравнимый с риском у детей с множественными AAT, определявшимися уже в начале исследования [16]. Молодой возраст, мужской пол и генетические факторы были наиболее значимыми факторами для экспрессии IA-2A и IAA [9]. Напротив, риск был значительно ниже для детей, у которых сероконверсия на ранних стадиях развивалась с множественными AAT, но не стабильно-положительными IAA и стабильно-положительными IA-2A. Это согласуется с предыдущим наблюдением в когорте BABYDIAB о том, что потеря реактивности IAA связана с замедленным прогрессированием СД1 у детей с положительными другими AAT [15]. IA-2A, как правило, стабильно-положительные при манифестации СД1.

Наблюдение 128 детей от момента появления первого AAT — сероконверсии до развития СД1 показало, что наиболее распространенными первыми AAT были IAA — 53%, GADA — 30%, IA-2A — 13% и ZnT8A — 7%, а при манифестации частота двух последних определяемых AAT значительно увеличилась: IAA — 61%, GADA — 55%, IA-2A — 80% и ZnT8A — 57% [25]. Неблагоприятный прогноз в отношении более быстрого начала СД1 в течение 20 лет наблюдения был зарегистрирован у лиц с положительными IA-2A и ZnT8A в сравнении с лицами, имеющими положительную пару IAA и GADA. Среди обследуемых со множественными положительными AAT присутствие IA-2A и ZnT8A являлось независимым предиктором быстрого прогрессирования СД1 [26]. ZnT8A обнаруживали в 60–80% случаев при манифестации СД1. У четверти больных данное AAT было единственным [27]. Наибольшая распространенность положительных ZnT8A при впервые выявленном СД1 наблюдалась у детей в возрасте 6–10 лет [28]. Хотя до 26% пациентов с СД1 имеют только положительные ZnT8A, в большинстве исследований, посвященных изучению прогностической ценности ZnT8A, пришли к выводу, что определение ZnT8A помогает стратифицировать риск у лиц, положительных толь-

ко на одно AAT: IAA, GADA или IA-2A [27, 29]. Несколько исследований показали эффективность определения ZnT8A у лиц с только положительным IA-2A. ZnT8A часто выявлялись у лиц с медленным прогрессированием заболевания [22]. По-видимому, определение ZnT8A может являться дополнительным маркером к уже имеющимся AAT. Прогностическая ценность ZnT8A в общей популяции полностью не оценена и продолжает изучаться.

IA-2A и ZnT8A являются маркерами быстрого прогрессирования заболевания. Определение ZnT8A, по-видимому, может дополнить информацию о риске развития СД1 на поздней доклинической стадии к уже имеющимся другим AAT.

Данные демонстрируют известное увеличение количества определяемых AAT к началу клинических проявлений заболевания. GADA и IAA, определяемые как единичные AAT, не связаны с высоким риском, особенно при сероверсии последних. Повышенные риски также ассоциируются с наличием пар IA-2A/GADA, IA-2A/IAA. Появление ZnT8A и особенно IA-2A дополнительно указывает на высокий риск скорой манифестации СД1.

ВОЗРАСТ И ПОЯВЛЕНИЕ АУТОАНТИТЕЛ

Ряд крупных проспективных исследований, таких как BABYDIAB (1993), DIPP (2001), DAISY (1996) и TEDDY (2011), на примере детей с генетической предрасположенностью к СД1 продемонстрировал, что определение AAT имеет высокую прогностическую ценность для предсказания развития заболевания. Совокупный анализ трех первых вышеуказанных исследований показал, что у детей с множественными AAT риск развития СД1 одинаков, составляет 11% в течение 10 лет ежегодно и не зависит от возраста.

Однако риск развития СД1 возрастает при сероконверсии AAT в младшем возрасте, <3 лет, чем в более позднем. Появление тех или иных AAT зависит от возраста и генотипа. Наиболее часто появление AAT наблюдается в возрасте от 6 мес до 3 лет, достигая пика к 1 году. После этого риск развития островкового аутоиммунитета снижается [30]. Первыми у самых маленьких детей, как правило, появляются AAT, имеющие высокое сродство к антигену, — IAA, за которыми следуют другие AAT [12]. Дети, имеющие генотип HLA-DR4, характеризуются появлением IAA в первые годы жизни, а дети с генотипом HLA-DR3 имеют GADA с сероконверсией в возрасте 2 лет и старше [31].

Любые островковые AAT редко регистрируются в возрасте до 6 мес (0,2%). IAA чаще появляются первыми, достигая пика к 1 году жизни. В течение следующих 5 лет частота их обнаружения снижается [32]. В исследовании DAISY продемонстрировано, что 89% детей в период манифестации СД1 имели два или более AAT. Возраст постановки диагноза был тесно связан с возрастом появления первых AAT и уровнями IAA [33]. Развитие островковой аутоиммунной реакции во времени неоднородно. Прогрессирование от одного AAT до множественных зависит от возраста сероконверсии [16]. Известно, что наличие множественных островковых AAT увеличивает риск развития СД1, но не все индивидуумы, положительные по двум или более AAT, развивают заболевание. В исследовании BABYDIAB частота развития сероконверсии

от одного до множественных ААТ была значительно выше у детей младше 5 лет, а скорость превращения — самой высокой в первые 2 года после сероконверсии с быстрым снижением после 4 лет наблюдения [34]. Наблюдение 363 детей хотя бы с одним положительным ААТ, появившимся в возрасте до 3 лет, показало, что к 6 годам жизни у 21% развился СД1, и наряду с другими неиммунными маркерами наиболее важными оказались IA-2A [20]. Исследование Ziegler A. и соавт. при наблюдении 13 377 детей в течение 10 лет установило, что манифестация СД1 произошла у 69,7% детей, имевших множественные ААТ, особенно в подгруппах с сероконверсией до 3 лет, с определенным генотипом HLA и у лиц женского пола. Только у 14,5% детей, имевших одно ААТ, и у 0,4% с отрицательными ААТ впоследствии развился СД1 [3]. Более быстрое начало СД1 зарегистрировано у детей с первыми одиночными IAA с пиком заболеваемости в возрасте 9 мес. Пик заболеваемости был определен как 2 года для детей с начальной множественной сероконверсией ААТ и 5 лет — для детей, у которых первыми ААТ были GADA [12]. Обследование 994 детей, имеющих родственников с СД1 и одно положительное ААТ, продемонстрировало, что у 14,2% появилось другое дополнительное ААТ в течение медианы наблюдения 2 года. 5-летний риск развития СД1 был обратно пропорционален возрасту, однако различался по типу ААТ. У детей с первоначально положительными GADA отмечалось постепенное снижение риска развития СД1, особенно после 14-летнего возраста, тогда как у детей с IAA высокий риск прогрессирования сохранялся до 8-летнего возраста с максимальным пиком 4 года и резким его снижением в дальнейшем [35].

Дети, у которых выявлены положительные IAA в возрасте до 2 лет и которые оставались серопозитивными по IAA, имели самый высокий риск СД1 независимо от статуса других ААТ, в частности GADA. Напротив, риск был значительно ниже для детей, у которых сероконверсия на ранних стадиях развивалась с множественными ААТ, но не стабильно-положительной IAA и стабильно-положительными IA-2A. Это согласуется с предыдущим наблюдением в когорте BABYDIAB о том, что потеря реактивности IAA связана с замедленным прогрессированием СД1 у детей с положительными другими ААТ [15]. Появление множественных ААТ в возрасте 1,3 и 5 лет являлось сильным предиктором развития СД1 в течение последующих 3 лет [10]. Таким образом, наиболее высокие риски развития СД1 наблюдаются у детей с появлением ААТ в младшем возрасте до 5 лет, особенно стабильных IAA.

Наряду с IAA GADA появляются одними из первых с пиком в возрасте 36 мес. Частота определения GADA увеличивается ко 2-му году жизни. Далее титр GADA остается относительно постоянным [32]. В кластерах детей, у которых отсутствовали стабильно положительные титры GADA, чаще наблюдался HLA-DR3-генотип [15]. Проспективное наблюдение 994 sibсов, имевших одно ААТ (IAA, IA-2A или GADA) на входе в исследование, показало, что у 14,2% появилось второе дополнительное ААТ в течение медианы 2-летнего периода. Хотя взаимосвязь между возрастом и риском прогрессирования от одного до нескольких ААТ в целом была обратно пропорциональной, отношения в зависимости от вида первичного ААТ не были одинаковыми. У детей с первичными GADA

риск сероконверсии до множественных ААТ постепенно снижался к 18-летнему возрасту, особенно после 14 лет. У детей с первичными IAA риск прогрессирования был ограничен 8-летним возрастом, особенно до 4 лет [35]. По-видимому, присутствие GADA более стабильно, а IAA ограничивается младшим возрастом.

ТИТР АУТОАНТИТЕЛ

Логично представить, что высокие титры ААТ коррелируют с риском клинического СД1. Однако у отдельного ребенка титры ААТ могут асинхронно повышаться, понижаться, не изменяться или даже исчезать в процессе наблюдения, что было продемонстрировано на конкретном примере в исследовании TEDDY. Объяснение таких закономерностей пока не получено [32]. Повышение исходного титра ААТ снижало возможности реверсии для GADA на 82% и IAA на 68%. Низкие шансы реверсии по IAA были в группе детей с определенным генотипом HLA-DR-DQ и очень высокими титрами (≥ 3 SD). Для GADA-положительных детей возможность реверсии снижалась на 4% ежегодно. При этом пол, семейный анамнез СД1 и этническая принадлежность не показали различий по IAA, GADA и IA-2A [36]. Изначально высокие титры ААТ, наблюдаемые при сероконверсии, указывают на низкие шансы реверсии ААТ.

Структура титров ААТ может варьировать без явного прогностического значения [2]. Хотя в исследовании TEDDY более высокие титры IAA и IA-2A, но не титры GADA, увеличивали риск развития СД1 в течение 5 лет, последовавших за первым островковым ААТ. У всех детей с устойчиво положительными уровнями IAA СД1 появился к 5,6 годам, тогда как у детей с нестойким повышением уровней IAA диабет манифестировал к 10-летнему возрасту только у 63%. Фактически только высокий титр IAA коррелировал с быстрым развитием СД1. Следовательно, основными предикторами заболевания были очень ранний возраст появления и средний титр IAA [8]. В другом исследовании также более низкие титры IAA, независимо от показателей других островковых ААТ, ассоциировались с более медленным прогрессированием заболевания до клинической манифестации. Вероятность развития СД1 также зависела от титра GADA. При низких значениях титра СД1 развивается в 11% случаев у лиц старше 16 лет, в 29% — у лиц младше 16 лет и в 45% — при высоком титре GADA независимо от возраста [14]. Высокие титры IAA и IA-2A у маленьких детей связаны с высоким риском прогрессирования СД1 в течение 5 лет, из них IA-2A имеет наибольшее значение. Напротив, титры GADA не отличались в группах здоровых и заболевших [37].

СКОРОСТЬ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ОСТРОВКОВОГО АУТОИММУНИТЕТА

Наблюдение более 1500 детей с HLA-предрасположенным генотипом от рождения в среднем в течение 18,2 года показало двухпиковое распределение возраста при сероконверсии ААТ и последующем развитии СД1. Медиана возраста от появления первого ААТ до манифестации СД1 у так называемых быстрых «прогрессоров» составила 3 года, у медленных «прогрессоров» —

8,6 года. Быстрое прогрессирование наблюдалось у детей в возрасте сероконверсии младше 5 и старше 7 лет и характеризовалось наличием множественных ААТ, более высокими титрами ICA, IAA, низкой частотой встречаемости IA-2A, а также распространенностью HLA-генотипа высокого риска [38].

Кластеризация 88 детей по их последовательным профилям IAA, GADA, IA-2A и ZnT8A показала, что более медленное прогрессирование до СД1 в течение 5 лет наблюдалось у детей с двумя положительными и у группы из 12 детей с тремя и четырьмя положительными ААТ, но отрицательными по IAA [13]. В одном из исследований дети с положительными множественными ААТ по срокам появления СД1 были разделены на быстрых и медленных «прогрессоров». В том и другом случае с одинаковой частотой 0,01% заболевание развилось через 3 года и после 10 лет наблюдения. Дети были сходны в отношении генотипов HLA. Появление IAA было значительно отсрочено у медленных «прогрессоров». В этой же подгруппе чаще наблюдались восприимчивые к СД1 генотипы не-HLA. Авторы сделали вывод, что данные генотипы независимо могут влиять на вероятность и скорость прогрессирования СД1 у детей с множественными ААТ [39]. Наблюдение 118 детей с множественными ААТ в течение 10 лет выявило развитие СД1 менее чем через 5 лет (быстрые «прогрессоры») — 33%, через 5–10 лет (умеренные «прогрессоры») — 21% и медленные «прогрессоры» — 23%, не развившие СД1 в течение 10 лет. Островковые ААТ появились в группах в среднем в возрасте $4,0 \pm 3,5$, $3,2 \pm 1,8$ и $5,8 \pm 3,1$ года соответственно. Более старший возраст при сероконверсии и более низкие титры IAA наблюдались в группе медленных «прогрессоров». У них же скорость развития отдельных островковых IAA, GADA, IA-2A, и ZnT8A была медленнее. Группы не различались по полу, этнической принадлежности, семейному анамнезу и HLA и не-HLA генотипам [40].

Быстрое прогрессирование аутоиммунной реакции в отношении островковых клеток и начало клинических проявлений СД1 связано с младшим возрастом, наличием как минимум двух ААТ, особенно IAA.

РЕВЕРСИЯ ААТ

ААТ обычно появляются на доклинической стадии заболевания и сохраняются после манифестации СД1. Однако в процессе наблюдения у ряда детей положительные ААТ исчезают. Предыдущие исследования DIP (2002) и DIAS (2007) продемонстрировали, что 50% детей с положительными ААТ в течение двух лет становятся отрицательными. Наблюдение 596 детей в возрасте до 10 лет с генетическим риском СД1 и хотя бы одним положительным ААТ показало, что 62% детей в течение 15-летнего периода наблюдения стали положительными по двум и более ААТ. Среди 500 детей с первоначально единичным ААТ реверсия наблюдалась у 24%, что согласуется с предыдущими исследованиями (DIP 16%, DIAS 20%). В 85% случаев исчезновение ААТ происходило в ближайшие 2 года после определения положительного ААТ и было связано с генотипом HLA, возрастом и низким титром ААТ. Дети, у которых после сероконверсии наблюдалась реверсия ААТ, имели риск развития СД1, аналогичный таковому у детей с постоянно отрицатель-

ными ААТ (1,3%). Кроме того, наблюдалась зависимость реверсии от конкретных ААТ, которая была относительно частой для GADA (19%) и IAA (29%) и редкой для IA-2A (8%) и отмечалась в течение 1 года. У 96 детей с изначально множественными ААТ реверсия до отрицательных ААТ произошла у 1,2% с двумя ААТ и 0,5% с тремя ААТ. Риск развития заболевания оставался высоким у детей с множественными ААТ, несмотря на реверсию отдельных. У 28% наблюдаемых детей развился СД1, из них 89% имели ≥ 2 ААТ. Кроме того, риск развития СД1 изменялся в зависимости от комбинации и вида ААТ. Так, частота развития СД1 была высокой при реверсии GADA и персистенции IAA и, наоборот, аналогичной таковой для единичного ААТ при реверсии IAA в присутствии положительных GADA. Реверсия IA-2A была незначительной, всего 3% [36]. Авторы полагают, что мониторинг детей с единичными ААТ в течение как минимум года после сероконверсии полезен для стратификации риска.

Анализ 3284 здоровых sibсов с множественными ААТ показал, что за период наблюдения 4% ААТ реверсировали до 0 или 1 ААТ. «Реверторы» характеризовались более старшим возрастом (19,4 года против 13,1 года), первоначально меньшим количеством ААТ (2,1 против 3,1) и более низкими медианами титров IA-2A, ICA и ZnT8A, но не IAA и GADA. Каждое дополнительное ААТ снижало частоту реверсии в 5 раз. Кумулятивный 5-летний риск развития СД1 у обследованных с первоначально множественными ААТ, оставшимися единичными или отрицательными ААТ составил 11% в сравнении с 42% обследованных, без регресса ААТ [41].

Таким образом, появление ААТ далеко не всегда связано с риском заболеть СД1. В процессе наблюдения у ряда детей ААТ исчезают, и риски заболеть становятся сравнимыми с детьми, не имеющими ААТ. Наиболее часто это встречается в первые 2 года у лиц с одним или двумя ААТ, что более показательно в отношении IAA и GADA.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Связанные с диабетом ААТ остаются самыми сильными прогностическими маркерами будущего развития СД1. В настоящее время представлены убедительные данные в отношении риска развития СД1 лишь у лиц, имеющих сочетание HLA-генотипа высокого риска, младший возраст появления ААТ и наличие множественных положительных ААТ. Сероконверсия множественных (≥ 2) ААТ является уверенным предиктором клинической манифестации заболевания как среди родственников первой степени, так и среди населения в целом. Титры ААТ сильно варьируют в доклинической фазе у разных детей и могут иметь тенденцию к снижению в период постановки диагноза. Первые ААТ, которые наиболее часто наблюдаются у детей, — IAA и/или GADA. Появление IAA характерно для младшего возраста, GADA — для более старшей возрастной группы. Напротив, IA-2A и ZnT8A появляются позже и редко являются единственными островковыми ААТ, идентифицированными при первичной сероконверсии. При реверсии единичных IAA или GADA риск развития СД1 аналогичен риску при отрицательных антителах. Тем не менее существуют различные сценарии для риска развития заболевания. Частота СД1

остается высокой при сохранении стойко-положительных IAA и персистирующих GADA, а также высоких титрах поздних IA-2A. И наоборот, стойко-определяемые GADA при нестабильных положительных IAA ассоциируются с меньшим риском и связаны с более старшим возрастом. Знание такой тенденции позволяет лучше профилировать будущие риски. Кроме того, реверсия ААТ обычно происходит в течение 1–2 лет после сероконверсии в основном у детей с одним определяемым ААТ и реже наблюдается у детей с множественными ААТ и высоким титром. Повторное определение островковых ААТ в течение как минимум 2 лет после сероконверсии только одного ААТ позволит исключить ряд детей из группы риска.

Временная циркуляция ряда ААТ может поддерживать представление о нестабильности аутоиммунного процесса с периодами нарастания и ослабления. Дальнейшее понимание естественного течения аутоиммунной реакции, основанное на изучении ААТ как ее индикаторов, позволит идентифицировать более однородные группы потенциальных пациентов для прогнозирования, определить интервалы скрининга, возрастные периоды, в которых воздействие факторов окружающей среды может увеличивать или, наоборот, уменьшать риски.

Представление ААТ является гетерогенным. У одних в процессе наблюдения сероконверсия происходит от одного до множественных ААТ. Другие имеют несколько первичных ААТ одновременно. Третьи так и остаются с одним положительным ААТ. У ряда наблюдаемых возможна реверсия множественных ААТ. Важным является изучение паттернов ААТ, обусловленных не только титром, но и их типом и комбинацией, а также определение их потенциальной связи с генотипом и иницирующими

событиями внешней среды. Данная информация не добавит стратификации к риску детям с уже имеющимися множественными ААТ, у которых развитие заболевания неизбежно, но будет важна для оценки риска у детей, имеющих только одно ААТ. В целом исследования подтверждают мнение о том, что взаимодействия гена и среды влияют на индивидуальный характер ААТ к β -клеткам, время их появления, динамические изменения во времени и риски прогрессирования СД1. Возможно, определенные факторы или условия, способствующие заболеванию, могут воздействовать на людей с генетической предрасположенностью только в определенных возрастных диапазонах. Определение ААТ как иммунологических маркеров дает преимущества в дальнейшем изучении патофизиологии СД1, предотвращении острых осложнений в период манифестации или даже профилактики заболевания. Определение наряду с известными ААТ других биомаркеров, анализ генетического фона, анамнестические, антропометрические, метаболические показатели в будущем, вероятно, расширят понимание заболевания и позволят разработать эффективный инструмент для скрининга населения и лечебного вмешательства.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

Участие авторов. Корнева К.Г. — подбор и анализ литературы, написание текста статьи; Стронгин Л.Г. — финальный анализ, редактирование текста; Загайнов В.Е. — финальный анализ, написание текста.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, et al. Staging Presymptomatic Type 1 Diabetes: A Scientific Statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2015;38(10):1964-1974. doi: <https://doi.org/10.2337/dc15-1419>
- Bonifacio E. Predicting Type 1 Diabetes Using Biomarkers. *Diabetes Care*. 2015;38(6):989-996. doi: <https://doi.org/10.2337/dc15-0101>
- Ziegler AG, Rewers M, Simell O, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2013. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.6285>
- Regnell SE, Lernmark Å. Early prediction of autoimmune (type 1) diabetes. *Diabetologia*. 2017;60(8):1370-1381. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4308-1>
- Arvan P, Pietropaolo M, Ostrov D, Rhodes CJ. Islet autoantigens: Structure, function, localization, and regulation. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012. doi: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a007658>
- Andersson C, Kolmodin M, Ivarsson S-A, et al. Islet cell antibodies (ICA) identify autoimmunity in children with new onset diabetes mellitus negative for other islet cell antibodies. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(5):336-344. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12093>
- Yu L, Dong F, Miao D, et al. Proinsulin/Insulin Autoantibodies Measured With Electrochemiluminescent Assay Are the Earliest Indicator of Prediabetic Islet Autoimmunity. *Diabetes Care*. 2013;36(8):2266-2270. doi: <https://doi.org/10.2337/dc12-2245>
- Титович Е.В., Кураева Т.Л., Иванова О.Н., и др. Прогнозирование сахарного диабета 1 типа в семьях больных (проспективное 16-летнее наблюдение). Акцент на будущее // *Сахарный диабет* — 2014. — №3. — 83–89. [Titovich EV, Kuraeva TL, Ivanova ON, et al. The Prediction of Type 1 Diabetes in discordant and concordant families: 16 years of follow-up. Focus on the future. *Diabetes Mellitus*. 2014;17(3):83-89. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM2014383-89>
- Triolo TM, Fouts A, Pyle L, et al. Identical and Nonidentical Twins: Risk and Factors Involved in Development of Islet Autoimmunity and Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2019;42(2):192-199. doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-0288>
- Krischer JP, Liu X, Vehik K, et al. Predicting Islet Cell Autoimmunity and Type 1 Diabetes: An 8-Year TEDDY Study Progress Report. *Diabetes Care*. 2019;42(6):1051-1060. doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-2282>
- Wenzlau JM, Hutton JC. Novel Diabetes Autoantibodies and Prediction of Type 1 Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2013;13(5):608-615. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-013-0405-9>
- Giannopoulou EZ, Winkler C, Chmiel R, et al. Islet autoantibody phenotypes and incidence in children at increased risk for type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2015;58(10):2317-2323. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3672-y>
- Endesfelder D, Hagen M, Winkler C, et al. A novel approach for the analysis of longitudinal profiles reveals delayed progression to type 1 diabetes in a subgroup of multiple-islet-autoantibody-positive children. *Diabetologia*. 2016. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4050-0>
- Xu P, Krischer JP. Prognostic Classification Factors Associated With Development of Multiple Autoantibodies, Dysglycemia, and Type 1 Diabetes — A Recursive Partitioning Analysis. *Diabetes Care*. 2016;39(6):1036-1044. doi: <https://doi.org/10.2337/dc15-2292>
- Endesfelder D, Castell W, Bonifacio E, et al. Time-Resolved Autoantibody Profiling Facilitates Stratification of Preclinical Type 1 Diabetes in Children. *Diabetes*. 2019;68(1):119-130. doi: <https://doi.org/10.2337/db18-0594>
- Bingley PJ, Boulware DC, Krischer JP. The implications of autoantibodies to a single islet antigen in relatives with normal glucose tolerance: development of other autoantibodies and progression to type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2016. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3830-2>

17. Lundgren M, Lynch K, Larsson C, Elding Larsson H. Cord blood insulinoma-associated protein 2 autoantibodies are associated with increased risk of type 1 diabetes in the population-based Diabetes Prediction in Skåne study. *Diabetologia*. 2015;58(1):75-78. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3394-6>
18. Vicinanza A, Messaoui A, Tenoutasse S, Dorchy H. Diabetic ketoacidosis in children newly diagnosed with type 1 diabetes mellitus: Role of demographic, clinical, and biochemical features along with genetic and immunological markers as risk factors. A 20-year experience in a tertiary Belgian center. *Pediatr Diabetes*. May 2019;pedi.12864. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12864>
19. Steck AK, Dong F, Frohnert BI, et al. Predicting progression to diabetes in islet autoantibody positive children. *J Autoimmun*. 2018;90:59-63. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.01.006>
20. Jacobsen LM, Larsson HE, Tamura RN, et al. Predicting progression to type 1 diabetes from ages 3 to 6 in islet autoantibody positive TEDDY children. *Pediatr Diabetes*. 2019;20(3):263-270. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12812>
21. Strollo R, Vinci C, Arshad MH, et al. Antibodies to post-translationally modified insulin in type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2015. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3746-x>
22. Long AE, Wilson IV, Becker DJ, et al. Characteristics of slow progression to diabetes in multiple islet autoantibody-positive individuals from five longitudinal cohorts: the SNAIL study. *Diabetologia*. 2018;61(6):1484-1490. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4591-5>
23. Попова В.В. Содержание диабет-ассоциированных аутоантител к островковым аутоантигенам (IA-2A, GADA, IAA) и уровень разных видов цитокинов у детей и подростков на доклинической и ранней клинической стадиях развития сахарного диабета 1 типа // *Международный эндокринологический журнал*. — 2015. — Т. 2. — №66 — С. 138-143. [Popova VV. Content of diabetes-associated autoantibodies against islet autoantigens (ia-2a, gada, iaa) and the level of different cytokines in children and adolescents on the pre-clinical and early clinical stages of type 1 diabetes mellitus development. *Mezhdunarodnyi endokrinologicheskii zhurnal*. 2015;2(66):138-143. (In Russ.)].
24. Rewers M, Hyöty H, Lernmark Å, et al. The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) Study: 2018 Update. *Curr Diab Rep*. 2018;18(12):136. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1113-2>
25. Ilonen J, Lempainen J, Hammis A, et al. Primary islet autoantibody at initial seroconversion and autoantibodies at diagnosis of type 1 diabetes as markers of disease heterogeneity. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(2):284-292. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12545>
26. Gorus FK, Balti E V, Messaoui A, et al. Twenty-Year Progression Rate to Clinical Onset According to Autoantibody Profile, Age, and HLA-DQ Genotype in a Registry-Based Group of Children and Adults With a First-Degree Relative With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(8):1065-1072. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-2228>
27. Michels A, Zhang L, Khadra A, et al. Prediction and prevention of type 1 diabetes: update on success of prediction and struggles at prevention. *Pediatr Diabetes*. 2015;16(7):465-484. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12299>
28. Garnier L, Marchand L, Benoit M, et al. Screening of ZnT8 autoantibodies in the diagnosis of autoimmune diabetes in a large French cohort. *Clin Chim Acta*. 2018;478:162-165. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2017.12.043>
29. Williams CL, Long AE. What has zinc transporter 8 autoimmunity taught us about type 1 diabetes? *Diabetologia*. 2019;62(11):1969-1976. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-019-04975-x>
30. Ziegler A-G, Bonifacio E. Age-related islet autoantibody incidence in offspring of patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2012;55(7):1937-1943. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2472-x>
31. Krischer JP, Lynch KF, Lernmark Å, et al. Genetic and Environmental Interactions Modify the Risk of Diabetes-Related Autoimmunity by 6 Years of Age: The TEDDY Study. *Diabetes Care*. 2017;40(9):1194-1202. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-0238>
32. Krischer JP, Lynch KF, Schatz DA, et al. The 6 year incidence of diabetes-associated autoantibodies in genetically at-risk children: the TEDDY study. *Diabetologia*. 2015;58(5):980-987. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3514-y>
33. Steck AK, Johnson K, Barriga KJ, et al. Age of Islet Autoantibody Appearance and Mean Levels of Insulin, but Not GAD or IA-2 Autoantibodies, Predict Age of Diagnosis of Type 1 Diabetes: Diabetes Autoimmunity Study in the Young. *Diabetes Care*. 2011;34(6):1397-1399. doi: <https://doi.org/10.2337/dc10-2088>
34. Chmiel R, Giannopoulou EZ, Winkler C, Achenbach P, Ziegler A-G, Bonifacio E. Progression from single to multiple islet autoantibodies often occurs soon after seroconversion: implications for early screening. *Diabetologia*. 2015;58(2):411-413. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3443-1>
35. Bosi E, Boulware DC, Becker DJ, et al. Impact of Age and Antibody Type on Progression From Single to Multiple Autoantibodies in Type 1 Diabetes Relatives. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(8):2881-2886. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00569>
36. Vehik K, Lynch KF, Schatz DA, et al. Reversion of β -Cell Autoimmunity Changes Risk of Type 1 Diabetes: TEDDY Study. *Diabetes Care*. 2016;39(9):1535-1542. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-0181>
37. Steck AK, Vehik K, Bonifacio E, et al. Predictors of Progression From the Appearance of Islet Autoantibodies to Early Childhood Diabetes: The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY). *Diabetes Care*. 2015;38(5):808-813. doi: <https://doi.org/10.2337/dc14-2426>
38. Pöllänen PM, Lempainen J, Laine A-P, et al. Characteristics of Slow Progression to Type 1 Diabetes in Children With Increased HLA-Conferred Disease Risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(11):5585-5594. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2019-01069>
39. Achenbach P, Hummel M, Thümer L, et al. Characteristics of rapid vs slow progression to type 1 diabetes in multiple islet autoantibody-positive children. *Diabetologia*. 2013;56(7):1615-1622. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-013-2896-y>
40. Steck AK, Dong F, Waugh K, et al. Predictors of slow progression to diabetes in children with multiple islet autoantibodies. *J Autoimmun*. 2016;72:113-117. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2016.05.010>
41. So M, O'Rourke C, Bahnson HT, et al. Autoantibody Reversion: Changing Risk Categories in Multiple-Autoantibody-Positive Individuals. *Diabetes Care*. 2020;43(4):913-917. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-1731>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Корнева Ксения Георгиевна**, к.м.н., доцент [Ksenia G. Korneva, MD, PhD, associate professor]; адрес: Российская Федерация, 603005 Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1 [10/1, Minin and Pozharskiy sq., 603005, Nizhny Novgorod, Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3293-4636>; e-mail: ksenkor@mail.ru

Стронгин Леонид Григорьевич, д.м.н., профессор [Leonid G. Strongin, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2645-2729>; e-mail: malstrong@mail.ru

Загайнов Владимир Евгеньевич, д.м.н., доцент [Vladimir V. Zagainov, MD, PhD, associate professor];

e-mail: zagainov@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Корнева К.Г., Стронгин Л.Г., Загайнов В.Е. Прогностические иммунологические маркеры риска развития сахарного диабета 1 типа (обзор литературы) // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №2. — С. 167-174. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12308>

TO CITE THIS ARTICLE:

Korneva KG, Strongin LG, Zagainov VE. Immunological predictors of type 1 diabetes mellitus (literature review). *Diabetes Mellitus*. 2021;24(2):167-174. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12308>

ПЕРВАЯ И ЕДИНСТВЕННАЯ КОМБИНАЦИЯ БАЗАЛЬНОГО И ПРАНДИАЛЬНОГО АНАЛОГОВ ИНСУЛИНА ДЕГЛУДЕК И АСПАРТ: ПОЗИЦИЯ РОССИЙСКИХ ЭКСПЕРТОВ-ЭНДОКРИНОЛОГОВ



© М.В. Шестакова^{1*}, Е.В. Суркова¹, А.А. Вачугова², И.А. Ипатко³, Е.Е. Казакова⁴, И.А. Карпова⁵, М.А. Коваренко⁶, Л.П. Колиббет⁷, Е.Е. Красильникова⁸, М.Н. Кузин⁹, Е.Ю. Пашкова¹⁰, М.И. Харахулах¹¹, О.Г. Цыганкова¹²

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

²Волгоградская областная клиническая больница №1, Волгоград

³Консультативно-диагностический центр, Сыктывкар

⁴Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа, Белгород

⁵Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр СПб ГБУЗ «Городской консультативно-диагностический центр № 1», г. Санкт-Петербург

⁶Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск

⁷Диабетологический центр АУЗ ВО «Воронежский областной клинический консультативно-диагностический центр», Воронеж

⁸Краевой эндокринологический диспансер, Ставрополь

⁹Областная клиническая больница, Рязань

¹⁰Городская клиническая больница им. С.П. Боткина, Москва

¹¹Томская областная клиническая больница, Томск

¹²Краевая клиническая больница №2, Владивосток

Инсулиноterapia сахарного диабета (СД) представляет собой наиболее эффективный способ контроля гликемии при прогрессировании заболевания и неэффективности других сахароснижающих препаратов. В то же время существующие ограничения традиционных препаратов инсулина, наряду со все большим вниманием к индивидуализируемому лечению этого заболевания, подталкивают разработчиков к созданию препаратов, наиболее близко воспроизводящих действие природного инсулина человека. В этой связи появление комбинации аналогов инсулина, профиль действия которой практически имитирует секрецию инсулина здоровой поджелудочной железой, представляет новые возможности в лечении СД. Инсулин деглудек/инсулин аспарт (ИДегАсп, Райзодег®, «Ново Нордиск», Дания) — первый и единственный растворимый комбинированный препарат, содержащий 70% аналога инсулина сверхдлительного действия деглудек и 30% аналога инсулина ультракороткого действия аспарт в одной инъекции, обеспечивающий потребность как в базальном, так и в прандиальном инсулине. Технологически комбинированный препарат не имеет ничего общего с традиционными препаратами смешанного инсулина (как человеческими, так и аналоговыми) и предоставляет врачам и пациентам существенные преимущества по сравнению с последними. В статье представлена позиция российских экспертов-диабетологов с большим опытом применения ИДегАсп относительно роли и места препарата в реальной клинической практике. Данные реальной клинической практики подтверждают, что ИДегАсп — это обоснованный выбор для старта и интенсификации инсулинотерапии СД 2 типа при необходимости базального и прандиального контроля гликемии. Использование препарата наиболее целесообразно у пациентов, находящихся на базальном, двухфазном, базал-плюс/базис-болюсном режимах и не достигающих целей гликемического контроля на предшествующей терапии. Одной из ведущих причин для выбора ИДегАсп может стать также более низкий риск развития гипогликемий по сравнению с аналогами инсулина предыдущих поколений — двухфазным инсулином аспарт и базальным инсулином гларгин 100 Ед/мл.

ИДегАсп — простая, гибкая и безопасная инсулинотерапия. Наибольшую пользу от применения этого препарата могут получить пациенты, для которых соблюдение сложного режима терапии трудновыполнимо (пожилые, с когнитивными нарушениями, после инсульта), а также пациенты, ведущие активный образ жизни, сопровождающийся нерегулярным приемом пищи. Важно отметить, что с 1 января 2021 г. для назначения ИДегАсп Райзодег® отменена необходимость решения специальной врачебной комиссии. Этот факт, а также значительное снижение цены в конце 2020 г. открывают более широкие перспективы использования препарата в рутинной практике российского эндокринолога.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; гликемический контроль; комбинированный аналог инсулина; инсулин деглудек/инсулин аспарт; Райзодег®

THE FIRST AND ONLY COMBINATION OF BASAL AND PRANDIAL INSULIN ANALOGS DEGLUDEC AND ASPART: THE POSITION OF RUSSIAN ENDOCRINOLOGISTS

© Marina V. Shestakova^{1*}, Elena V. Surkova¹, Alla A. Vachugova², Irina A. Ipatko³, Elena E. Kazakova⁴, Irina A. Karpova⁵, Margarita A. Kovarenko⁶, Larisa P. Kolimbet⁷, Elena E. Krasilnikova⁸, Mikhail N. Kuzin⁹, Evgeniya Y. Pashkova¹⁰, Marina I. Kharakhulakh¹¹, Olga G. Tsygankova¹²

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Volgograd Regional Clinical Hospital No. 1, Volgograd, Russia

³Consultative and Diagnostic Center, Syktyvkar, Russia

⁴Belgorod Regional Clinical Hospital of St. Joasaph, Belgorod, Russia

⁵Territorial Diabetes Center, City Consultative and Diagnostic Center No. 1, St. Petersburg, Russia

⁶Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

⁷Diabetes Center, Voronezh Regional Clinical Consultative and Diagnostic Center, Voronezh, Russia

⁸Regional Endocrinological Dispensary, Stavropol, Russia

⁹Ryazan Regional Clinical Hospital, Ryazan, Russia

¹⁰City Clinical Hospital of S.P. Botkin, Moscow, Russia

¹¹Regional Clinical Hospital, Tomsk, Russia

¹²Regional Clinical Hospital No. 2, Vladivostok, Russia

Insulin therapy for diabetes mellitus is the most effective way to control glycemia with the progression of the disease and the ineffectiveness of other sugar-lowering drugs. At the same time, the existing limitations of traditional insulin preparations, along with increasing attention to the individualized treatment of this disease, are pushing developers to create drugs that most closely reproduce the effect of natural human insulin. In this regard, the appearance of a combination of insulin analogs, the action profile of which practically imitates insulin secretion by a healthy pancreas, presents new possibilities in the treatment of diabetes mellitus. Insulin degludec / insulin aspart (IDegAsp, Ryzodeg®, Novo Nordisk, Denmark) is the first and only soluble combination preparation containing 70% of the ultra-long-acting insulin analogue degludec and 30% of the ultra-short-acting insulin analogue aspart in one injection, which meets the need for both basal and prandial insulin. The combined drug has nothing in common with traditional mixed insulin preparations (both human and analog) and provides doctors and patients with significant advantages over the latter. The article presents the position of Russian experts-diabetologists with extensive experience in the use of IDegAsp regarding the role and place of the drug in real clinical practice. Data from real clinical practice confirm that IDegAsp is a reasonable choice for starting and intensifying insulin therapy for type 2 diabetes mellitus when basal and prandial glycemic control is required. The use of the drug is most appropriate in patients who are on basal, biphasic, basal-plus/basal-bolus regimens and who do not achieve the goals of glycemic control during prior therapy. One of the leading reasons for choosing IDegAsp may also be a lower risk of developing hypoglycemia compared to insulin analogues of previous generations — biphasic insulin aspart and basal insulin glargine 100 U/ml. In addition, IDegAsp is a simple, flexible and safe insulin therapy for patients on premix therapy and basal-plus/basis-bolus regimens who require basal and prandial glycemic control. IDegAsp is a simple, flexible and safe insulin therapy. The greatest benefit of this drug use can be obtained by patients for whom adherence to a complex therapy regimen is difficult (the elderly, with cognitive impairment, after a stroke, with dementia), as well as patients who have an active lifestyle, accompanied by irregular food intake. It is important to note that since January 1, 2021, there is no need for a decision by a special medical commission to prescribe (IDegAsp) Ryzodeg®. This fact, as well as a significant price reduction at the end of 2020, opens up broader prospects for using the drug in the routine practice of a Russian endocrinologist.

KEYWORDS: *diabetes mellitus; glycaemic control; insulin analogues combination; insulin degludec/insulin aspart; Ryzodeg®*

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) является седьмой по значимости причиной смерти во всем мире и одной из основных причин таких осложнений, как инфаркт миокарда, инсульт, почечная недостаточность, нарушение или потеря зрения и ампутации нижних конечностей. Более 463 млн человек в мире живут с диабетом, и, по оценкам Всемирной организации здравоохранения, их число возрастет до 570 млн к 2030 г. и до 700 млн к 2045 г. [1].

Терапия инсулином является единственным патогенетическим методом лечения СД 1 типа (СД1), а также наиболее эффективным способом достижения контроля гликемии при прогрессировании СД 2 типа (СД2) и неэффективности других сахароснижающих средств [2].

И если для большинства пациентов с СД1 базис-болюсный режим инсулинотерапии является наиболее предпочтительным, то для большого числа людей с СД2 он может быть сложным.

Опасность гипогликемии, большое количество инъекций, частый самоконтроль, оценка содержания углеводов в каждом приеме пищи, расчет дозы прандиального инсулина, а также другие терапевтические мероприятия, часто необходимые при базис-болюсной терапии, могут послужить причиной как снижения приверженности лечению и ошибок, так и просто отказа от инсулинотерапии или ее интенсификации [3, 4].

Желание снизить количество инъекций и упростить дозирование привело к созданию двухфазных человеческих инсулинов, которые содержали в своем составе

как базальный, так и прандиальный компоненты в фиксированном соотношении. Эти препараты позволили интенсифицировать базальную инсулинотерапию за счет прандиального компонента, не увеличивая количество инъекций.

К сожалению, двухфазные препараты человеческого инсулина имеют свои ограничения, которые могут привести к гипергликемии в раннем постпрандиальном периоде, а также к гипогликемии в позднем постпрандиальном периоде. Кроме того, введение этих препаратов необходимо осуществлять за 30 минут до приема пищи. Как показали исследования, большинство пациентов не выполняли этого условия [5].

Эра инсулиновых аналогов привела к созданию двухфазных аналогов инсулина. Однако в связи с особенностями химической структуры совместить в одном препарате имевшиеся к тому времени аналоги короткого и продленного действия было невозможно из-за их физической и химической несовместимости. Поэтому препараты двухфазного действия состоят не из двух независимых друг от друга базальных и прандиальных аналогов, а из инсулина короткого действия и его же протаминированного компонента, что неизбежно влияет на профиль действия отдельных компонентов (рис. 1).

Развитие технологии привело к созданию следующего поколения аналогов инсулинов. Первым и единственным препаратом с фиксированной комбинацией инсулинового аналога сверхдлительного действия деглудек (70%) и инсулинового аналога ультракороткого действия аспарт (30%) стал препарат Райзодег® (ИДегАсп) производства компании «Ново Нордиск», Дания [6]. Препарат зарегистрирован для медицинского применения в Российской Федерации в шприц-ручках ФлексТач® [7].

Создание первого комбинированного препарата, содержащего в себе два аналога, стало возможным благодаря уникальным биофизическим свойствам инсулина деглудек, которые предотвращают взаимодействие молекул деглудек с молекулами аспарт, давая им возможность действовать независимо.

В растворе при нейтральном pH молекулы инсулинов деглудек и аспарт не взаимодействуют друг с другом, а их комбинация не оказывает нежелательного влияния на фармакокинетический и фармакодинамический профили обоих компонентов. При подкожном введении деглудек образует депо медленно диссоциирующих мультитексамеров, что обеспечивает стабильный базальный уровень инсулина в течение суток. Ровный, беспииковый профиль действия инсулина деглудек создает предпосылки для минимизации риска гипогликемий как при СД1, так и СД2. При этом инсулин аспарт быстро распадается на мономеры и обеспечивает физиологические эффекты прандиального инсулина [8].

Результатом такой независимости стал уникальный профиль действия препарата Инсулин деклудек/инсулин аспарт (ИДегАсп). Он характеризуется сверхдлительным сахароснижающим эффектом базального компонента, который четко отделен от прандиального компонента по сравнению с традиционным двухфазным аналогом двухфазного инсулина аспарт 30 (ДИАсп30) [9] (рис. 1).

Кроме того, растворимая форма нового препарата, в отличие от предыдущего поколения, не требует ресуспендирования, позволяет избежать неполного смешивания, обеспечивает более точную дозировку и облегчает введение препарата.

С момента регистрации препарата проведено свыше 30 широкомасштабных клинических исследований в более чем 30 странах мира с участием различных групп пациентов, включая детей с 2 лет. Исследования показали значимо большую эффективность и безопасность препарата ИДегАсп не только по сравнению с монотерапией базальными аналогами (гларгин 100 Ед/мл), но и с терапией двухфазным аналогом аспарт предыдущего поколения, а в ряде случаев — также и с базал-плюс/базис-болюсной терапией [2, 9–13].

Целью данной работы стало изучение позиции российских экспертов-эндокринологов с большим опытом применения препарата ИДегАсп о месте этого препарата в лечении СД в реальной клинической практике. Для этого при поддержке компании-производителя

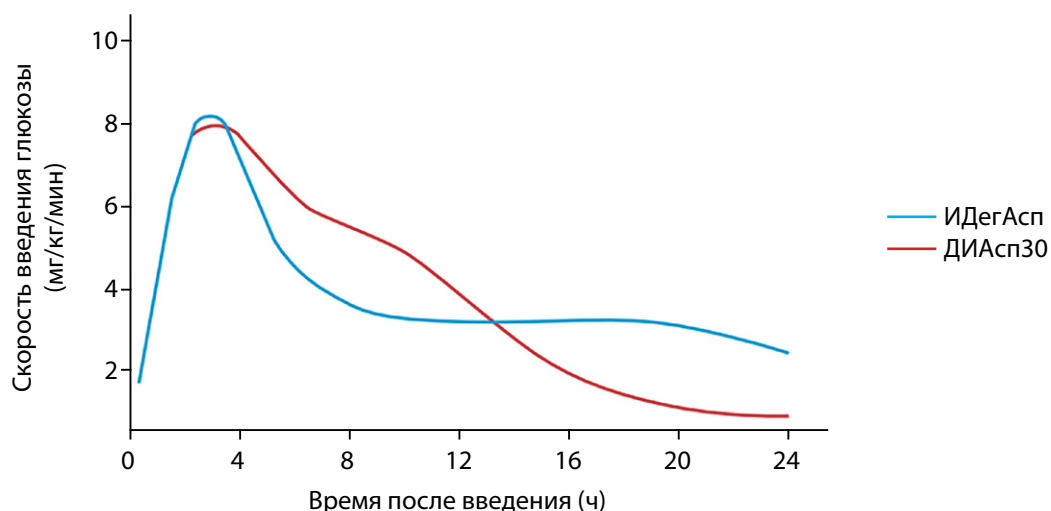


Рисунок 1. Сахароснижающий эффект инсулина деглудек/инсулина аспарт и двухфазного инсулина аспарт 30 (ДИАсп30).

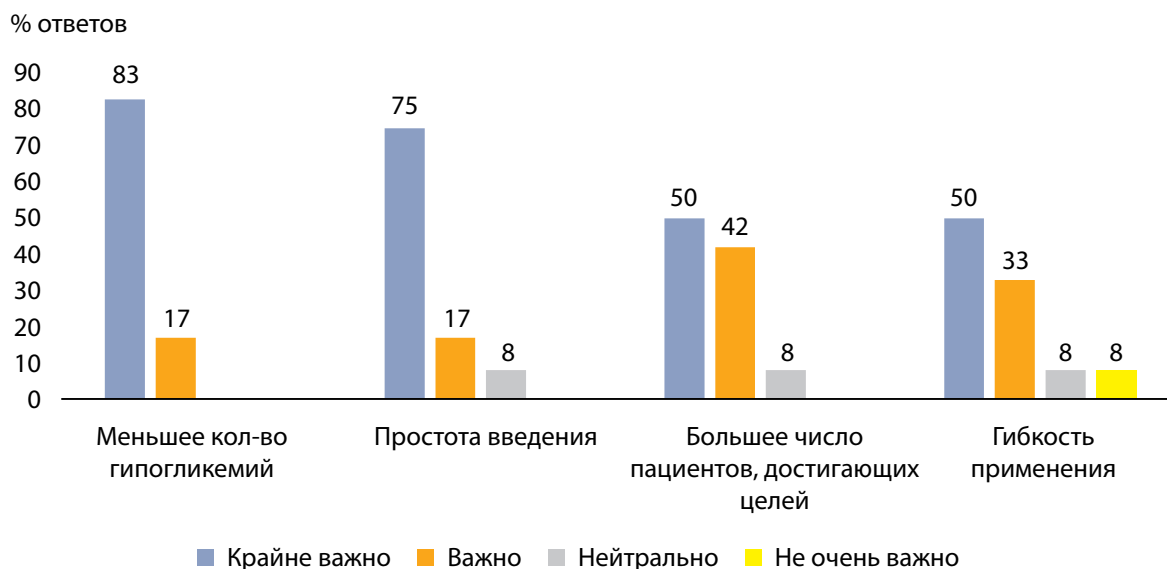


Рисунок 2. Распределение преимуществ препарата инсулин деглудек/инсулин аспарт по степени важности для экспертов в их повседневной врачебной практике.

(«Ново Нордиск») был проведен опрос с участием 13 российских экспертов-эндокринологов из 11 регионов России. Опрос проводился в режиме онлайн, анонимно; вопросы имели различные варианты ответов с возможностью комментирования. По итогам опроса для обсуждения наиболее важных моментов 24 ноября 2020 г. состоялся Совет экспертов под председательством академика РАН, директора Института диабета профессора М.В. Шестаковой. Главными темами опроса были:

- основные преимущества терапии ИДегАсп;
- типичные профили пациентов, которые получают максимальную пользу от терапии ИДегАсп;
- основные барьеры для более широкого назначения препарата в реальной клинической практике.

Кроме того, эксперты затронули вопрос кратности введения препарата у разных групп пациентов.

ИДЕГАСП. МЕСТО ПРЕПАРАТА В ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ: ПОЗИЦИЯ РОССИЙСКИХ ЭКСПЕРТОВ-ЭНДОКРИНОЛОГОВ

Важные преимущества препарата ИДегАсп

Для определения степени важности преимуществ препарата в реальной клинической практике экспертам предложили распределить заданные преимущества по степени важности (крайне важные, важные, нейтральные и не очень важные) или самим сформулировать преимущества препарата. Ответы экспертов представлены на рис. 2. Отмеченные преимущества препарата были следующими:

- безопасность (меньшее количество гипогликемий) по сравнению с двухфазной, базал-плюс и базис-болюсной терапией. Наличие тяжелых осложнений СД накладывает определенные ограничения на постановку цели гликемического контроля и ее достижение. Риск развития тяжелой гипогликемии резко ограничивает возможность достижения целевых уровней гликемического контроля, поэтому препараты с высоким сахароснижающим потенциалом,

не увеличивающие риск гипогликемии, весьма актуальны и востребованы;

- простота введения (меньшее количество инъекций, отсутствие необходимости ресуспендирования);
- большее число пациентов, которые достигают целевых показателей гликемии;
- гибкость применения в течение суток (можно менять время инъекции, с тем лишь ограничением, что последующая инъекция должна быть не ранее чем через 4 ч после предыдущей).

Кроме предложенных, эксперты выделили другие важные для них преимущества:

- возможность выполнения инъекции непосредственно перед едой. Меньше риск случайно пропустить введение инсулина, выше вероятность соблюдения рекомендаций по дозе введения;
- все пациенты очень довольны шприц-ручкой и охотно ей пользуются, титрация инсулина у пациентов не вызывает проблем;
- высокий уровень безопасности (среди препаратов инсулина) — хорошая переносимость, практически отсутствие побочных эффектов, меньшая прибавка в весе по сравнению с базал-плюс, базис-болюсной терапией, двухфазными инсулинами;
- возможность использования препарата у разных категорий пациентов.

Таким образом, наиболее важным преимуществом препарата ИДегАсп в своей повседневной практике эксперты считают большую безопасность (снижение риска развития гипогликемии, хорошая переносимость, отсутствие побочных эффектов). Вторым по важности преимуществом отмечена простота применения (простая схема приема, простота введения и титрации). Следующим по важности фактором эксперты отметили высокую частоту достижения терапевтических целей и гибкость применения (в том числе и из-за более высокой приверженности лечению и возможности делать инъекцию непосредственно перед едой).

Важно подчеркнуть, что 92% экспертов отметили долгосрочную безопасность терапии в качестве одного из важнейших критериев выбора препарата.

% респондентов

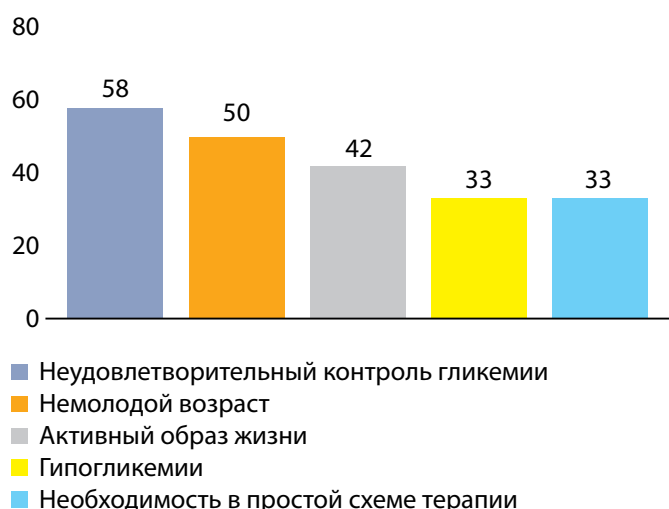


Рисунок 3. Распределение частоты ответов экспертов о характеристиках пациентов, которые получают максимальную пользу от применения препарата инсулин деглудек/инсулин аспарт.

Пациент, который получит максимальную пользу от применения препарата ИДегАсп

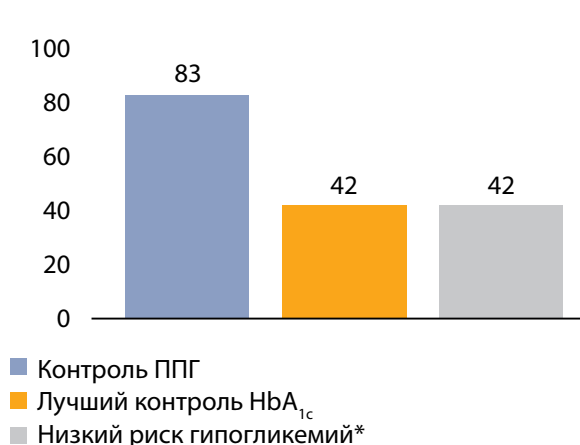
Экспертам предложили описать пациента, для которого применение препарата ИДегАсп принесет максимальную пользу. Результаты такого описания представлены на рис. 3.

Более половины экспертов считают, что ИДегАсп наиболее полезен немолодым пациентам с неудовлетворительным контролем уровня гликемии на других сахароснижающих препаратах, кому необходима простая схема инсулинотерапии. Этот выбор объясним, так как именно пожилым пациентам, особенно имеющим сопутствующую патологию (инсульты, энцефалопатию), требующим постороннего ухода, одиноким, трудно придерживаться сложных схем терапии. С другой стороны, заслуживает внимания мнение экспертов (42% опрошенных), которые считают актуальным применение ИДегАсп у пациентов, ведущих активный образ жизни, а также при небольшой длительности заболевания, нацеленных на достижение поставленных целей; обладающих навыками самоконтроля. Это кажущееся противоречие может быть объяснено одним из основных преимуществ препарата — гибкостью схемы введения. Именно гибкость терапии при отсутствии четкого режима питания или нормированного графика работы позволяет сдвигать время приемов пищи. С другой стороны, при размеренном режиме применение препарата у немолодых пациентов с коморбидностью позволяет добиваться лучшего контроля гликемии без повышения частоты эпизодов гипогликемии. Именно это преимущество выгодно отличает терапию ИДегАсп от терапии двухфазными инсулинами.

Кроме того, часть экспертов представили другие ответы: пациент, не склонный к перееданию; без осложнений СД; с околонормальной массой тела; с сопутствующей патологией.

Если рассматривать более подробно категории пациентов, которые могут получить пользу от применения ИДегАсп, то можно выделить следующие.

% респондентов



*В случае применения базальных инсулинов более ранних поколений

Рисунок 4. Распределение частоты ответов о преимуществах перевода на инсулин деглудек/инсулин аспарт с базального инсулина.

1. Пациенты с СД2 на терапии базальным инсулином

Экспертов попросили указать, в каких ситуациях целесообразен перевод пациентов с СД, находящихся на терапии базальным инсулином, на ИДегАсп. На рис. 4 показано распределение ответов.

Наиболее частым основанием перевода на ИДегАсп с базального инсулина подавляющее большинство (83% экспертов) признали отсутствие контроля постпрандиальной гликемии (ППГ), что полностью соответствует положениям «Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» 2019 г. [14]. Следует отметить, что значительная доля экспертов (42%) отметили роль гипогликемии и нецелевого уровня контроля HbA_{1c} при переводе с терапии базальными инсулинами на ИДегАсп. Вероятно, это связано с тем, что неудовлетворительный контроль гликемии у пациентов на терапии только базальными инсулинами большинство связывают именно с отсутствием контроля ППГ. Различия же в количестве гипогликемий на терапии ИДегАсп и при лечении препаратами базального инсулина, особенно при применении базальных аналогов инсулина последних поколений, не являются столь значимыми, как при сравнении с базал-плюс или базис-болюсной терапией. Это наблюдение соответствует международным данным [15].

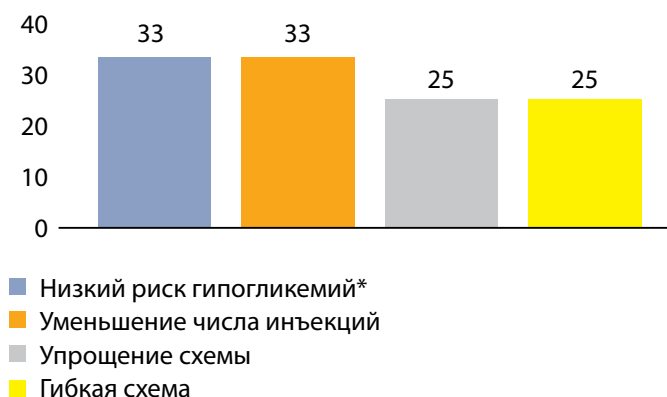
Среди прочих ответов были: пациенты, не способные или не желающие применять сложные схемы; необходимость в гибком режиме терапии.

2. Пациенты с СД2 на терапии базал-плюс

Вопрос о целесообразности перевода на препарат ИДегАсп также рассматривался и у пациентов на базал-плюс-терапии. Ответы представлены на рис. 5.

В этом случае, по мнению экспертов, наиболее оправдан перевод на ИДегАсп больных, для которых важна простота терапии. А именно тех, кому требуется *уменьшение числа инъекций* в течение дня (33% респондентов), а также *упрощение* схемы инсулинотерапии для лиц, не имеющих возможности и/или желания следовать схеме базал-плюс (25% респондентов). Сюда же можно отнести ту четверть экспертов (25%), которые считают *гибкость* терапии ИДегАсп причиной для перевода на этот препарат с терапии базал-плюс.

% респондентов



*В случае применения базальных инсулинов более ранних поколений

Рисунок 5. Распределение частоты ответов о преимуществах перевода на инсулин деглудек/инсулин аспарт с терапии базал-плюс.

Треть экспертов (33%) посчитали целесообразным такой перевод с целью безопасности для снижения количества гипогликемий на терапии препаратом ИДегАсп.

Среди других причин фигурировали: необходимость в интенсификации терапии, совпадение соотношения инсулинов короткого и продленного действия в схеме с таковым в препарате ИДегАсп, отсутствие компенсации гликемии, неудовлетворительный контроль HbA_{1c} и постпрандиальная гипергликемия.

Полученные результаты говорят о том, что при переводе на комбинацию с терапии базал-плюс, по мнению экспертов, нет одного главного преимущества. Поэтому они выделили как минимум 4 преимущества такого перевода как примерно равнозначных, а именно тогда, когда необходимы простота, безопасность и гибкость терапии (при необходимости уменьшения числа инъекций, при повышенном риске гипогликемии, для упрощения схемы инсулинотерапии и при необходимости в более гибкой схеме).

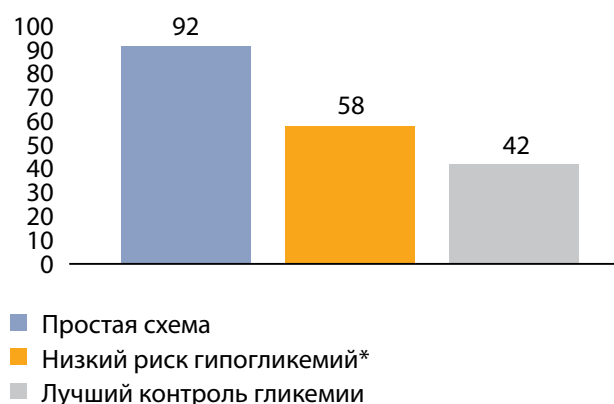
3. Пациенты с СД2 на базис-болюсной терапии

Интенсивная терапия инсулином является единственным патогенетическим методом лечения при СД1, а также наиболее эффективным способом достижения контроля гликемии при прогрессировании СД2 и неэффективности других сахароснижающих препаратов [2]. Однако у некоторых групп пациентов сложности и ограничения этого режима вызывают затруднения и делают необходимым поиск более простых и выполнимых режимов инсулинотерапии.

Так, по данным экспертов-эндокринологов, простота инсулинотерапии крайне важна для пожилых, пациентов после инсульта, с энцефалопатией, требующих ухода, одиноких и т.п. Для этой категории больных эффективная, но сложная базис-болюсная терапия может представлять серьезный барьер и ухудшать приверженность лечению, а следовательно, и эффективность терапии. Именно поэтому более 90% экспертов при переводе с базис-болюсного режима назначают ИДегАсп пациентам, которым прежде всего важна простая терапия (рис. 6).

Большое внимание (около 60% респондентов) при этом уделяется такой причине, как риск гипогликемий,

% респондентов



*В случае применения базальных инсулинов более ранних поколений

Рисунок 6. Распределение частоты ответов о преимуществах перевода на инсулин деглудек/инсулин аспарт с базис-болюсной терапии.

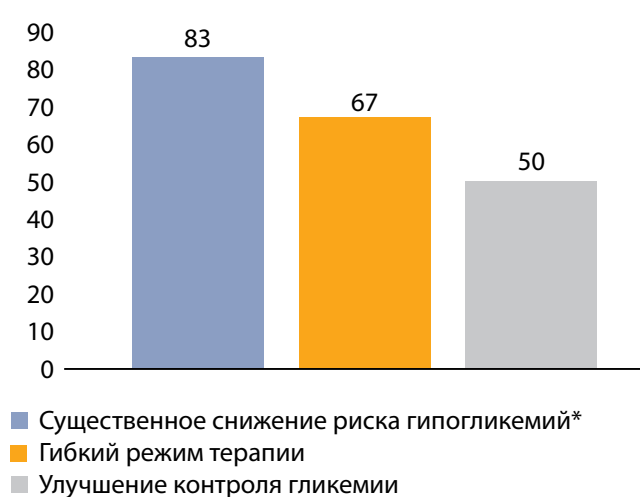
т.е. безопасности. Эти данные подтверждаются и данными зарубежных исследований [15].

Среди других причин эксперты отметили следующие: пациенты со стабильным режимом дня и питания, у которых доза базального инсулина не менее 50% (для сокращения количества инъекций); размеренный образ жизни; если дозы двух препаратов практически не меняются.

4. Пациенты с СД2 на традиционных двухфазных аналогах инсулина

Вопрос о традиционных двухфазных аналогах также был затронут при опросе. Не секрет, что, несмотря на значительное увеличение числа пациентов на ИДегАсп, большая часть пациентов в России все еще находится на терапии традиционными инсулиновыми смесями [16]. Эксперты выделили три главных преимущества перевода с лечения традиционными инсулиновыми смесями на терапию ИДегАсп (рис. 7). К ним относятся

% респондентов



*В случае перевода с терапии ДИАсп30

Рисунок 7. Распределение частоты ответов о преимуществах перевода на инсулин деглудек/инсулин аспарт с традиционных смесей.

снижение риска гипогликемий (безопасность), гибкий режим дозирования (удобство) и улучшение контроля гликемии (эффективность). Это коррелирует с данными зарубежных авторов, согласно которым, при переводе на терапию ИДегАсп с терапии двухфазным инсулином аспарт значительно и статистически достоверно снижается риск общих и ночных гипогликемий на 32% и 73% соответственно при существенном, на 1,2%, снижении уровня HbA_{1c} [17].

Эксперты назвали и другие преимущества такого перевода, включая упрощение схемы инсулинотерапии, меньшее влияние на прибавку веса; улучшение приверженности лечению; снижение суточной дозы инсулина и уменьшение вариабельности уровня глюкозы крови в течение дня.

По оценкам экспертов, более 60% пациентов, получающих смеси инсулинов, целесообразно перевести на терапию инсулин деглудек + инсулин аспарт.

5. Другие группы пациентов

Среди других пациентов, кому терапия ИДегАсп могла бы быть полезна, эксперты отметили пациентов: с выраженной печеночной и почечной недостаточностью; у которых нет фиксированного времени приема пищи, поскольку допустимо сдвигать время введения препарата; с впервые выявленным СД2 и высокой гликемией, которые сразу нуждаются в инсулинотерапии; неохотно соглашающихся на инсулинотерапию; а также пациентов, которые ведут размеренный образ жизни с низкой физической активностью.

Таким образом, спектр применения препарата ИДегАсп, по мнению экспертов, достаточно широк.

Кратность введения препарата ИДегАсп

В проведенном опросе также был затронут важный для практикующего врача-эндокринолога момент — кратность введения препарата. Меньшее число инъекций (1–2) представляет собой существенное преимущество ИДегАсп по сравнению не только с базис-болюсной терапией, но и с базал-плюс и терапией готовыми смесями.

Вместе с тем традиционный режим питания большинства пациентов в России вынуждает использовать 2-кратную схему введения инсулина. Именно этим объясняется тот факт, что при ответе на вопрос: «В каких случаях Вы назначаете препарат 1 или 2 раза в сутки и почему?», около 60% экспертов выбрали вариант ответа: «Назначение в основном 2 раза».

С другой стороны, чуть более 40% отметили, что могут «назначать по ситуации», что, безусловно, означает возможность и однократной инъекции. Около 17% экспертов назначают 1 раз в сутки при наличии четких критериев. Эксперты-эндокринологи сформулировали те критерии, которые они используют для применения препарата один или два раза в сутки.

Критерии назначения препарата ИДегАсп 1 раз в сутки:

- пациенты, не получавшие ранее инсулин, при нестабильном ритме питания, но при отсутствии выраженной вариабельности показателей гликемии, высоких показателей ППГ;
- пациенты, ведущие активный образ жизни (ненормированный рабочий день, пропуски приемов

пищи) и имеющие один прием пищи, по объему углеводов превосходящий остальные (с наличием высокой ППГ).

Критерии назначения препарата ИДегАсп 2 раза в сутки:

- пациенты, не получавшие ранее инсулин, с выраженной вариабельностью показателей гликемии, высокими показателями ППГ, при недостижении целевых параметров углеводного обмена;
- перевод пациента с базис-болюсной терапии;
- с целью контроля ППГ двух основных приемов пищи;
- в случае необходимости интенсификации инсулинотерапии для достижения целевых показателей терапии у пациентов, получающих ИДегАсп 1 раз в сутки;
- при наличии постпрандиальной гипергликемии после завтрака и после ужина;
- пациенты, которые ранее получали терапию традиционными смесями инсулина.

Длина списка этих критериев говорит о широте и гибкости применения препарата ИДегАсп в реальной клинической практике.

Барьеры для более широкого назначения препарата ИДегАсп и пути их преодоления

Следующим важным блоком опроса стало выяснение барьеров для более широкого применения ИДегАсп. По мнению 42% экспертов, таким барьером являются недостаточная информированность врачей о преимуществах препарата и недостаточный опыт применения, 33% — клиническая инертность, 25% — наличие административных барьеров. Кроме того, в качестве барьера эксперты указали на подготовку документов и проведение врачебной комиссии. Среди других причин — дефицит времени у врача на амбулаторном приеме и дефицит бюджета.

В соответствии с мнением экспертов, эти барьеры можно преодолеть с помощью повышения информированности врачей (58% респондентов) и увеличения финансирования медицинской помощи пациентам с СД (17% опрошенных). Дополнительным возможным путем преодоления барьеров эксперты назвали увеличение времени на амбулаторный прием пациентов.

В этой связи важно отметить, что в ноябре 2020 г. произошло значительное снижение цены на ИДегАсп [18], а с 1 января 2021 г. отменена необходимость проведения медицинской комиссии для назначения препарата [19].

ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Препарат ИДегАсп является первым и единственным представителем группы комбинированных препаратов инсулина сверхдлительного и ультракороткого действия и обладает уникальным фармакокинетическим профилем, позволяющим назначать его один или два раза в сутки без необходимости в дополнительных инъекциях.

Принявшие участие в опросе эксперты-эндокринологи ответили на большой пул вопросов о применении препарата ИДегАсп в повседневной клинической практике.

Они сформулировали основные преимущества ИДегАсп, к которым отнесли:

- безопасность (меньшее количество гипогликемий) по сравнению с терапией готовыми смесями инсулина, базал-плюс и базис-болюсной терапией;
- простоту введения (меньшее количество инъекций, отсутствие необходимости ресуспендирования);
- большее число пациентов, которые достигают целевых показателей гликемического контроля;
- гибкость применения в течение суток (можно менять время инъекции с тем лишь ограничением, что последующая инъекция должна быть не ранее чем через 4 ч после предыдущей).

Ответы экспертов позволили сформулировать «портрет пациента», который получит максимальную пользу от применения препарата ИДегАсп. С одной стороны, это молодой пациент с неудовлетворительным контролем уровня гликемии на других сахароснижающих препаратах, которому необходима простая схема инсулинотерапии. С другой — пациент, ведущий активный образ жизни, которому необходима простая и гибкая терапия; пациент с небольшой длительностью заболевания, нацеленный на достижение поставленных целей; обладающий навыками самоконтроля.

Эксперты также поделились мнением о том, кто из пациентов с СД2 на базальной, базал-плюс, базис-болюсной и терапии традиционными двухфазными аналогами может получить пользу от перевода на терапию ИДегАсп.

Были обсуждены и сформулированы критерии применения препарата один и два раза в день. Кроме этого, эксперты проанализировали причины и дали свои рекомендации по преодолению барьеров для более широкого назначения препарата ИДегАсп.

Опыт экспертов-эндокринологов во многом коррелирует с основными положениями Международного консенсуса по применению препарата ИДегАсп в клинической практике [20]. Консенсус рекомендует использование ИДегАсп для впервые получающих инсулинотерапию пациентов с СД2 и симптомами гипергликемии; с питанием, содержащим высокое количество углеводов; с высоким уровнем HbA_{1c} ; высоким уровнем ППГ. Также ИДегАсп рекомендован пациентам с неэффективностью терапии метформином и другими пероральными сахароснижающими средствами. Кроме того, консенсус выделяет следующие преимущества использования препарата: лучший или аналогичный контроль гликемии по сравнению со всеми режимами применения инсулина (базальный, базал-плюс, базис-болюс и др.), гибкость по времени введения, низкий риск развития гипогликемии, включая ночную гипогликемию. ИДегАсп, согласно консенсусу, может использоваться для интенсификации терапии без увеличения суточного количества инъекций у пациентов, уже получающих базальный инсулин или препарат традиционных смесей инсулина при условии неудовлетворительного контроля

гликемии, гипогликемии, отсутствия прибавки в весе или с неудовлетворенностью режимом введения. Кроме того, консенсус рекомендует для пациентов, принимающих традиционные инсулиновые смеси, перевод на ИДегАсп.

Таким образом, результат опроса российских экспертов демонстрирует согласованность их мнений по применению ИДегАсп с международной практикой.

Стоит отметить, что главными причинами недостаточного применения ИДегАсп, в соответствии с мнением экспертов, являются недостаточная информированность врачей о преимуществах препарата, инертность врачей-клиницистов и наличие административных сложностей, связанных с назначением препарата. Главный способ преодоления имеющихся барьеров в назначении препарата ИДегАсп, по мнению экспертов, — это повышение информированности врачей о его преимуществах и возможностях.

Важно отметить, что некоторые барьеры в настоящее время уже сняты: в конце 2020 г. произошло значительное снижение цены на препарат, а с 1 января 2021 г. отменена необходимость врачебной комиссии для назначения ИДегАсп.

Многочисленные исследования с участием различных групп пациентов (включая детей с 2 лет) дополняют и подтверждают мнение экспертов о том, что терапия ИДегАсп эффективна, безопасна и проста как для врача, так и для пациента. Именно поэтому терапии препаратом ИДегАсп предназначено широкое применение в повседневной практике российского врача-эндокринолога.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Все авторы статьи принимали участие в совете экспертов по препарату ИДегАсп, который проводился при поддержке ООО «Ново Нордиск», и результаты которого легли в основу этой статьи.

Финансирование работы. Совет экспертов по препарату ИДегАсп, результаты которого легли в основу этой статьи, проводился при поддержке ООО «Ново Нордиск». Первый черновой вариант рукописи также был поддержан компанией ООО «Ново Нордиск».

Участие авторов. Шестакова М.В. — концепция, редактирование и финальное утверждение рукописи; Суркова Е.В. — работа с литературой, редактирование и финальное утверждение рукописи; Вачугова А.А. — редактирование и финальное утверждение рукописи; Ипатко И.А. — редактирование и финальное утверждение рукописи; Казакова Е.Е. — редактирование и финальное утверждение рукописи; Карпова И.А. — редактирование и финальное утверждение рукописи; Коваренко М.А. — редактирование и финальное утверждение рукописи; Колимбет Л.П. — редактирование и финальное утверждение рукописи; Красильникова Е.Е. — редактирование и финальное утверждение рукописи; Кузин М.Н. — редактирование и финальное утверждение рукописи; Пашкова Е.Ю. — редактирование и финальное утверждение рукописи; Харахулах М.И. — редактирование и финальное утверждение рукописи; Цыганкова О.Г. — редактирование и финальное утверждение рукописи; Компания «ООО «Технологии управления переводом»» принимала участие в написании первого чернового варианта рукописи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Insulin and associated devices: access for everybody: WHO stakeholder workshop, 21 and 23–25 September 2020 [Electronic resource]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/insulin-and-associated-devices-access-for-everybody-who-stakeholder-workshop-21-and-23-25-september-2020> (accessed: 11.02.2021).
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Инсулин деглудек/инсулин аспарт – первый комбинированный препарат базального и прандиального аналогов инсулина // *Сахарный диабет*. — 2014. — Т. 4. — С. 108–119. [Dedov II, Shestakova MV. Insulin degludec/insulin aspart is the first co-formulation of basal and prandial insulin analogues. *Diabetes Mellitus*. 2014;17(4):108–119. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/DM20144108-119>
3. Peyrot M, Barnett AH, Meneghini LF, Schumm-Draeger P -M. Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study. *Diabet Med*. 2012;29(5):682–689. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2012.03605.x>
4. Суркова Е.В. Десять лет применения в мире и в России инсулина НовоМикс 30 // *Сахарный диабет*. — 2013. — Т. 4. — С. 101–107. [Surkova EV. Ten years of NovoMix 30 in Russian and international clinical practice. *Diabetes Mellitus*. 2013;16(4):101–107. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/DM20134101-107>
5. Heinemann L. Do insulin-treated diabetic patients use an injection-meal-interval in daily life? *Diabet Med*. 1995;12(5):449–45. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.1995.tb00514.x>
6. Haahr H, Fita EG, Heise T. A Review of Insulin Degludec/Insulin Aspart: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties and Their Implications in Clinical Use. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(4):339–354. doi: <https://doi.org/10.1007/s40262-016-0455-7>
7. Государственный реестр лекарственных средств [Electronic resource]. Доступно по ссылке: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8a62979b-fc82-4a76-846f-ce4c69fe9bdd&t= (accessed: 10.12.2020). Ссылка активна на 10.04.2021.
8. Havelund S, Ribell U, Hubálek F, et al. Investigation of the physico-chemical properties that enable coformulation of basal insulin degludec with fast-acting insulin aspart. *Pharm Res*. 2015;32:2250–8.
9. Heise T, Tack CJ, Cuddihy R, et al. A New-Generation Ultra-Long-Acting Basal Insulin With a Bolus Boost Compared With Insulin Glargine in Insulin-Naive People With Type 2 Diabetes: A randomized, controlled trial. *Diabetes Care*. 2011;34(3):669–674. doi: <https://doi.org/10.2337/dc10-1905>
10. Hirsch IB, Franek E, Mersebach H, et al. Safety and efficacy of insulin degludec/insulin aspart with bolus mealtime insulin aspart compared with standard basal-bolus treatment in people with Type 1 diabetes: 1-year results from a randomized clinical trial (BOOST * T1). *Diabet Med*. 2017;34(2):167–173. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.13068>
11. Christiansen JS, Niskanen L, Rasmussen S, et al. Lower rates of hypoglycemia during maintenance treatment with insulin degludec/insulin aspart versus biphasic insulin aspart 30: a combined analysis of two Phase 3a studies in type 2 diabetes. *J Diabetes*. 2016;8(5):720–728. doi: <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12355>
12. Hassanein M, Ehtay AS, Malek R, et al. Original paper: Efficacy and safety analysis of insulin degludec/insulin aspart compared with biphasic insulin aspart 30: A phase 3, multicentre, international, open-label, randomised, treat-to-target trial in patients with type 2 diabetes fasting during . *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;135:218–226. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.11.027>
13. Fulcher G, Mehta R, Fita EG, et al. Efficacy and Safety of IDegAsp Versus BIAsp 30, Both Twice Daily, in Elderly Patients with Type 2 Diabetes: Post Hoc Analysis of Two Phase 3 Randomized Controlled BOOST Trials. *Diabetes Ther*. 2019;10(1):107–118. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-018-0531-0>
14. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2019;22(1S1):1–144. *Standards of specialized diabetes care*. Ed. by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU. 9th edition. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(1S1):1–144. (In Russ.).doi: <https://doi.org/10.14341/DM221S1>
15. Onishi Y, Ono Y, Rabøl R, et al. Superior glycaemic control with once-daily insulin degludec/insulin aspart versus insulin glargine in Japanese adults with type 2 diabetes inadequately controlled with oral drugs: a randomized, controlled phase 3 trial. *Diabetes, Obes Metab*. 2013;15(9):826–832. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12097>
16. Данные Федерального регистра сахарного диабета, 2018–2020 (на конец 2020), при поддержке компании «Астон Консалтинг».
17. Fulcher GR, Christiansen JS, Bantwal G, et al. Comparison of Insulin Degludec/Insulin Aspart and Biphasic Insulin Aspart 30 in Uncontrolled, Insulin-Treated Type 2 Diabetes: A Phase 3a, Randomized, Treat-to-Target Trial. *Diabetes Care*. 2014;37(8):2084–2090. doi: <https://doi.org/10.2337/dc13-2908>
18. Государственный реестр предельных отпускных цен. [Electronic resource]. Доступно по ссылке rosminzdrav.ru. Ссылка активна на 11.02.2021.
19. Колбин А.С., Курьлев А.А., Балькина Ю.Е., и др. Фармакоэкономический анализ применения готовой комбинации инсулина деглудек сверхдлительного действия и инсулина аспарт (Райзодег® Флекстас®) в сравнении с другими режимами инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом второго типа // *Фармакоэкономика: теория и практика*. — 2020. — Т. 8. — № 4. — С. 17–27 1. [Kolbin AS, Kurylev AA, Balykina YE, et al. Health-economic analysis of idegasp co-formulation (Ryzodeg®) comparing with other insulin treatment regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. *Pharmacoeconomics theory Pract*. 2020;8(4):17–27. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.30809/phe.4.2020.3>
20. Kalra S, Atkin S, Cervera A, et al. Multinational Consensus: Insulin Initiation with Insulin Degludec/Aspart (IDegAsp). *Adv Ther*. 2018;35(7):928–936. doi: <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0712-2>

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

Суркова Елена Викторовна, д.м.н., гл.н.с. [Elena V. Surkova, MD, PhD, chief research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3973-7638>; eLibrary SPIN: 7944-3869; e-mail: elenasurkova@mail.ru

Вачугова Алла Анатольевна [Alla A. Vachugova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5800-9759>; eLibrary SPIN: 7144-2996; e-mail: avachugova@yandex.ru

Ипатко Ирина Алексеевна [Irina A. Ipatko, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5614-3970>; e-mail: irinaipatko@rambler.ru

Казакова Елена Евгеньевна [Elena E. Kazakova, MD]; e-mail: kazakova.58@mail.ru

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

Коваренко Маргарита Анатольевна [Margarita A. Kovarenko, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5012-0364>; eLibrary SPIN: 3905-1170; e-mail: grun-wald@yandex.ru

Колимбет Лариса Петровна [Larisa P. Kolimbet, MD]; eLibrary SPIN: 5354-3793; e-mail: l_kolimbet@vodc.ru
Красильникова Елена Евгеньевна [Elena E. Krasilnikova, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4728-3525>;
e-mail: eekrasilnikova@mail.ru

Кузин Михаил Николаевич [Mikhail N. Kuzin, MD]; e-mail: kuzine@km.ru

Пашкова Евгения Юрьевна, к.м.н. [Evgeniya Y. Pashkova, MD, PhD]; e-Library SPIN: 4948-831; e-mail: parlodel@mail.ru

Харахулах Марина Ивановна, к.м.н. [Marina I. Kharakhulah, MD, PhD]; e-Library SPIN: 465028;
e-mail: diabetokb2011@mail.ru

Цыганкова Ольга Григорьевна [Olga G. Tsygankova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2947-6075>;
e-mail: olgagr1@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Шестакова М.В., Суркова Е.В., Вачугова А.А., Ипатко И.А., Казакова Е.Е., Карпова И.А., Коваренко М.А., Колимбет Л.П., Красильникова Е.Е., Кузин М.Н., Пашкова Е.Ю., Харахулах М.И., Цыганкова О.Г. Первая и единственная комбинация базального и прандиального аналогов инсулина деглудек и аспарт: позиция российских экспертов-эндокринологов // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №2. — С. 175-184. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12747>

TO CITE THIS ARTICLE:

Shestakova MV, Surkova EV, Vachugova AA, Ipatko IA, Kazakova EE, Karpova IA, Kovarenko MA, Kolimbet LP, Krasilnikova EE, Kuzin MN, Pashkova EY, Kharakhulakh MI, Tsygankova OG. The first and only combination of basal and prandial insulin analogs degludec and aspart: the position of Russian endocrinologists. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(2):175-184. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12747>

РЕЗОЛЮЦИЯ НАУЧНО-КОНСУЛЬТАТИВНОГО СОВЕТА «ПРИМЕНЕНИЕ ТЕХНОЛОГИИ НЕПРЕРЫВНОГО МОНИТОРИНГА ГЛЮКОЗЫ С ПЕРИОДИЧЕСКИМ СКАНИРОВАНИЕМ В ДОСТИЖЕНИИ ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ»



© В.А. Петеркова^{1*}, А.С. Аметов², А.Ю. Майоров¹, Г.Р. Галстян¹, Д.Н. Лаптев¹, Н.А. Черникова²

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

²Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва

26 ноября 2020 г. состоялся Научно-консультативный совет под председательством академика РАН, профессора В.А. Петерковой, посвященный обсуждению возможности внедрения технологии непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ) в клиническую практику врачей-эндокринологов в Российской Федерации с целью улучшения гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом (СД).

Основной задачей рабочей встречи было определение наиболее значимых с практической точки зрения показателей НМГ, необходимых для внедрения в клиническую практику, их характеристик для различных групп пациентов с СД.

В ходе мероприятия были обсуждены следующие темы и вопросы: важность выбора дополнительных критериев достижения гликемического контроля у пациентов с СД, помимо гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), место технологии НМГ в международных и российских клинических рекомендациях, точность систем НМГ и подходы к ее оценке, роль обучающих программ для пациентов с СД, в том числе обучения правильному использованию и интерпретации данных, получаемых при использовании устройств НМГ, анализ данных, полученных при изучении использования устройств НМГ в рандомизированных клинических исследованиях, а также данных, полученных в условиях повседневной клинической практики.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гликированный гемоглобин; непрерывный мониторинг глюкозы с периодическим сканированием; время в целевом диапазоне; flash-мониторинг глюкозы

THE SCIENTIFIC ADVISORY BOARD RESOLUTION: IMPLEMENTATION OF INTERMITTENTLY SCANNED CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING IN CLINICAL PRACTICE TO IMPROVE GLYCEMIC CONTROL

© Valentina A. Peterkova^{1*}, Alexander S. Ametov², Aleksander Y. Mayorov¹, Gagik R. Galstyan¹, Dmitry N. Laptev¹, Natalya A. Chernikova²

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

The Scientific Advisory Board chaired by Academician of the Russian Academy of Sciences, Peterkova V.A. was held 26 of November in Moscow to discuss the possibilities of continuous glucose monitoring technology (CGM) implementation into routine clinical practice in Russia in order to improve glycemic control in patients with diabetes mellitus (DM).

The main aims for Advisory board were to determine the most significant indicators and parameters for CGM to be implemented in practice from a practical point of view of LMWH, necessary for implementation in clinical practice, for different patients groups with diabetes.

The following questions and topics were raised within the discussion: the importance of additional indicators beyond glycated hemoglobin (HbA_{1c}) for glycemic control assessment in diabetes patients, CGM positioning in International and Russian clinical guidelines, the accuracy of CGM devices and approaches to its assessment, the role of education programs for diabetic patients, including trainings in correct use and data interpretation and analysis of CGM data obtained, clinical evidence analysis for CGM in randomized trials and real world evidence.

KEYWORDS: glyated hemoglobin; intermittently scanned continues glucose monitoring; time in range; flash monitoring

26 ноября 2020 г. состоялся Научно-консультативный совет под председательством академика РАН, научного руководителя Института детской эндокринологии, заведующей кафедрой детской эндокринологии и диабетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, главного внештатного детского специалиста эндокринолога Минздрава России, профессора В.А. Петерковой, посвященный обсуждению возможности внедрения технологии непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ) в клиническую практику врачей-эндокринологов в Российской Федерации с целью улучшения гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом (СД).

Основной задачей рабочей встречи было определение наиболее значимых с клинической точки зрения показателей непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ), необходимых для внедрения в клиническую практику, их характеристик для различных групп пациентов с СД.

В своем докладе заведующий кафедрой эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, профессор А.С. Аметов отметил, что достижение оптимального и стойкого контроля гликемии является одним из наиболее эффективных подходов для профилактики осложнений и снижения смертности у пациентов с СД. Несмотря на то что в настоящий момент гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) считается основным суррогатным маркером, позволяющим прогнозировать риск развития отдаленных осложнений СД, ограничением его использования является недостаток информации об острых эпизодах гипогликемии и гипергликемии, невозможность оценки их глубины и частоты; также по показателю HbA_{1c} невозможно оценить вариабельность глюкозы в течение дня и между отдельными днями. Кроме того, такие состояния, как анемия, гемоглобинопатии, дефицит железа и бере-

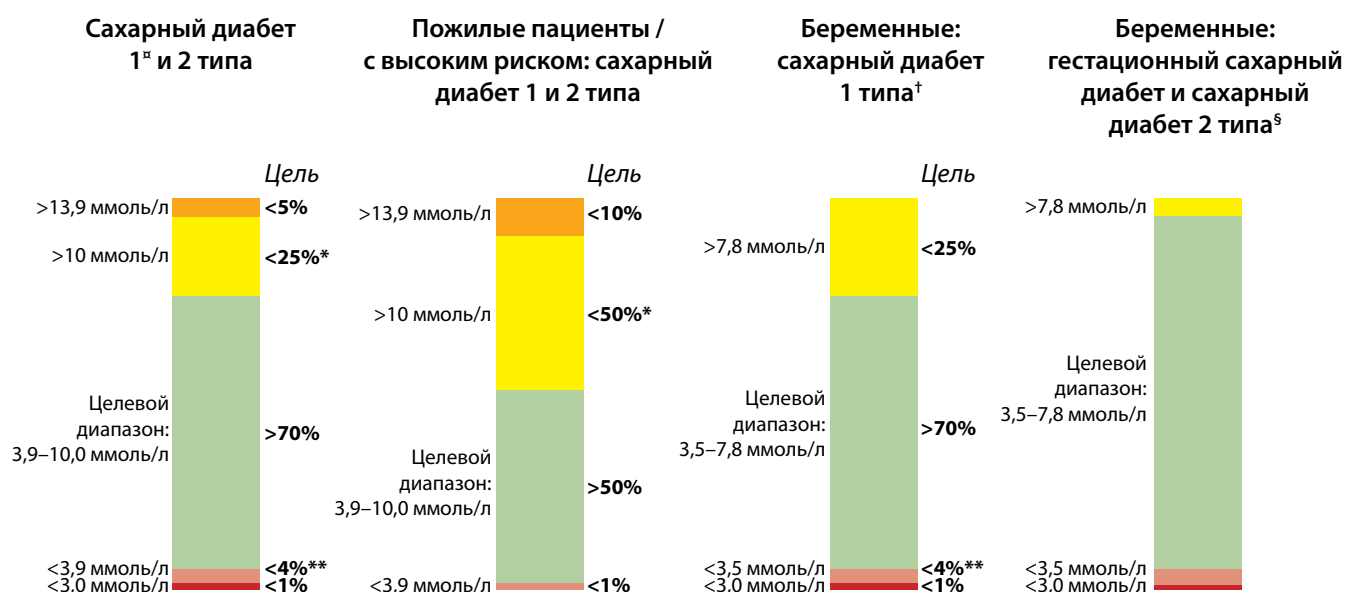
менность, могут искажать значения HbA_{1c} [1]. В докладе профессора А.С. Аметова также были представлены данные, подтверждающие увеличение риска развития осложнений СД при высокой вариабельности гликемии [2].

В настоящий момент подходы к управлению СД должны включать не только контроль гликемии, но и минимизацию рисков развития гипогликемии, а также уменьшение вариабельности глюкозы. Вариабельность гликемии как терапевтическая мишень важна в лечении пациентов с СД 2 типа (СД2) [3–6]. В отличие от измерения HbA_{1c} , использование НМГ позволяет осуществлять непосредственное наблюдение за гликемическими экскурсиями и ежедневными профилями глюкозы, что может дать информацию для немедленных клинических решений и/или изменения образа жизни. НМГ также позволяет оценивать вариабельность глюкозы и выявлять закономерности гипогликемии и гипергликемии [1].

В 2019 г. был опубликован Консенсус по времени в целевом диапазоне, принятый на Конгрессе по передовым технологиям и лечению диабета (ATTD) (рис. 1) [1]. Согласованный список основных показателей НМГ был представлен 10 наиболее полезными в клинической практике показателями (табл. 1).

В рамках Консенсуса экспертная группа участников определила «время нахождения в диапазонах» как показатель гликемического контроля, который предоставляет более практическую информацию, чем HbA_{1c} . Основной целью эффективного и безопасного контроля глюкозы является увеличение времени в целевом диапазоне (ВЦД) при одновременном снижении времени ниже целевого диапазона (ВНД).

Доказана связь времени пребывания в целевом диапазоне с развитием микро- и макрососудистых осложнений СД. Так, риск развития микроальбуминурии у пациентов с СД 1 типа (СД1) возрастал на 40% при уменьшении



†Для возраста <25 лет при целевом уровне HbA_{1c} 7,5% ВЦД должно составлять примерно 60%

†Приведенные проценты для времени нахождения в диапазонах основываются на ограниченных данных. Требуется дополнительные исследования.

§Проценты для времени нахождения в диапазонах не указаны в связи с чрезвычайно малым количеством данных. Требуется дополнительные исследования.

*Включая долю значений >13,9 ммоль/л

**Включая долю значений <3,0 ммоль/л

Рисунок 1. Целевые показатели при непрерывном мониторинге глюкозы для различных популяций пациентов с сахарным диабетом [1].

Таблица 1. Стандартизованные показатели непрерывного мониторинга глюкозы для клинического применения, 2019 г. [1]

1. Количество дней ношения устройства НМГ (рекомендовано 14 дней)	
2. Доля времени с активным устройством НМГ ($\geq 70\%$ за 14 дней)	
3. Среднее значение уровня глюкозы	
4. Индикатор контроля уровня глюкозы (Glucose management indicator [GMI])	
5. Целевые значения вариабельности глюкозы (% CV) $\leq 36\%$ (90)*	
6. Время выше целевого диапазона (ВВД): доля измерений и время с гликемией $>13,9$ ммоль/л	Уровень 2
7. Время выше целевого диапазона (ВВД): доля измерений и время с гликемией 10,1–13,9 ммоль/л	Уровень 1
8. Время в целевом диапазоне (ВЦД): доля измерений и время с гликемией 3,9–10,0 ммоль/л	Диапазон
9. Время ниже целевого диапазона (ВНД): доля измерений и время с гликемией 3,0–3,8 ммоль/л	Уровень 1
10. Время ниже целевого диапазона (ВНД): доля измерений и время с гликемией $<3,0$ ммоль/л	Уровень 2

Примечания: CV — коэффициент вариации. *Результаты отдельных исследований позволили предположить, что более низкие целевые значения KB ($<33\%$) обеспечивают дополнительную защиту от гипогликемии у пациентов, получающих инсулин или препараты сульфонилмочевины.

ВЦД на каждые 10%, риск развития ретинопатии — на 64% при снижении ВЦД на каждые 10% [7]. Пациенты с сахарным диабетом 2 типа (СД2) с прогрессирующими формами диабетической ретинопатии меньше времени находились в пределах целевого диапазона в сравнении с пациентами с легкими и умеренными формами диабетической ретинопатии [8]. Более низкие показатели ВЦД и высокая вариабельность глюкозы ассоциируются с более высокой частотой развития диабетической периферической нейропатии у пациентов с СД2 [9].

У пациентов с СД2 и кардиоваскулярными заболеваниями либо риском их возникновения показатели ВЦД $>70\%$ ассоциируются с более низким риском развития серьезных сердечно-сосудистых нежелательных событий (major adverse cardiac events, MACE; отношение рисков (OR) 0,74; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,60–0,91; $p<0,01$) в сравнении с пациентами с ВЦД $\leq 70\%$ [10].

В соответствии с рекомендациями Международного консенсуса по времени нахождения в диапазоне в качестве стандартизованного показателя для оценки вариабельности глюкозы следует применять коэффициент вариации (coefficient of variation — CV), показывающий, какой процент от среднего значения гликемии составляет среднее отклонение (CO) [1, 11]. Высокая вариабельность глюкозы характеризуется значениями CV $\geq 36\%$, а также ассоциируется с повышением частоты риска микро- и макрососудистых осложнений, а также с повышением риска возникновения гипогликемий [8].

В докладе заведующего отделом прогнозирования и инноваций диабета Института диабета, профессора кафедры диабетологии и диетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Президента ООИ «Российская Диабетическая Ассоциация» А.Ю. Майорова был представлен обзор материалов международных и Российских клинических рекоменда-

ций с точки зрения применения технологии НМГ у пациентов с СД. В соответствии со Стандартами оказания медицинской помощи при СД Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association, ADA) в 2020 г., НМГ является ключевым фактором достижения гликемического контроля для большинства пациентов с СД1 и СД2. Применение технологии НМГ рекомендовано у пациентов с СД1, не достигших целей в контроле гликемии, с нарушением распознавания гипогликемии и/или с эпизодами гипогликемии для снижения уровня HbA_{1c} и/или уменьшения гипогликемии. НМГ в сочетании с терапией инсулином является удобным инструментом для снижения уровня HbA_{1c} и/или уменьшения гипогликемии у пациентов с СД2, не достигших целей в контроле гликемии. НМГ следует рассматривать как дополнительный инструмент для улучшения контроля глюкозы у всех детей и подростков с СД1 на фоне инсулинотерапии (инъекции, помпы), при этом польза от применения НМГ коррелирует с приверженностью пациента к его использованию [12].

В опубликованных в 2017 г. материалах Международного консенсуса по использованию НМГ рекомендуется применение устройств для НМГ у всех пациентов с СД1, а также у пациентов с СД2 (на интенсифицированной инсулинотерапии), не достигших целевых показателей гликемического контроля, в особенности у пациентов с проблемной гипогликемией [11].

В Клинических рекомендациях Международного общества по изучению диабета у детей и подростков (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, ISPAD) указано, что применение НМГ у детей и подростков с СД может ассоциироваться с дополнительной пользой у пациентов с нарушением распознавания гипогликемии, а также с более значимым снижением HbA_{1c} (в сравнении с традиционным самоконтролем глюкозы крови (СКГК)). При этом улучшение HbA_{1c} коррелирует

с количеством часов использования устройства НМГ в неделю [13].

В соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по сахарному диабету, применение технологии НМГ у пациентов с СД1 рекомендовано для достижения индивидуальных целевых показателей гликемического контроля, снижения риска гипогликемии (в том числе тяжелой) и вариабельности гликемии, увеличения времени в целевом диапазоне, повышения качества жизни. У пациентов с СД2 на интенсифицированной инсулинотерапии применение НМГ рекомендуется для достижения индивидуальных целевых показателей гликемического контроля, снижения риска гипогликемии (в том числе тяжелой) и вариабельности гликемии, увеличения времени в целевом диапазоне, повышения качества жизни [14, 15].

В Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова указано, что использование НМГ может быть полезным для пациентов с СД любого типа, получающих интенсифицированную инсулинотерапию (многократные инъекции инсулина или инсулиновая помпа), исходно проводящих самоконтроль гликемии с частотой не менее 4 раз в сутки, особенно у беременных женщин, а также при нарушении распознавания гипогликемии [12]. Детям с СД1 рекомендуется применение НМГ с целью снижения HbA_{1c} , вариабельности гликемии, частоты гипогликемии [16].

В докладе профессора А.Ю. Майорова были представлены заключения профессиональных экспертных сообществ из ряда европейских стран, указывающих на возможность замещения устройствами НМГ рутинного СКГК, выполняемого при помощи глюкометров, а также рассмотрения НМГ в качестве предпочтительной опции для осуществления контроля глюкозы у пациентов с СД1 и СД2. В рекомендациях Национального института здоровья и клинического совершенствования Великобритании (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE) указано, что НМГ в терапии СД представляет собой в большинстве случаев альтернативу рутинному мониторингу уровня глюкозы в крови у людей с СД1 и СД2, которые используют инъекции инсулина [17]. Национальный консенсус по применению НМГ в Португалии рекомендует использование системы мониторинга глюкозы с периодическим сканированием (flash-мониторинга) для измерения уровня глюкозы в интерстиции пациентам с СД с 4-летнего возраста в качестве основного метода для осуществления самостоятельного контроля уровня глюкозы [18]. В соответствии с мнением экспертов-эндокринологов в Германии система мониторинга глюкозы с периодическим сканированием может быть использована для принятия клинических решений при СД, в том числе для коррекции дозы инсулина, следовательно, применение систем НМГ, в том числе НМГ с периодическим сканированием, способно заместить рутинную глюкометрию при помощи глюкометров, за исключением некоторых ситуаций (быстрые изменения уровня глюкозы, подтверждение гипогликемии и гипергликемии, в случаях несоответствия симптомов показаниям сканера) [19]. Профессор А.Ю. Майоров акцентировал внимание участников на том, что в настоящее время системы НМГ могут быть разделены на три

категории: постоянный НМГ в «слепо» режиме, постоянный НМГ в реальном времени, а также НМГ с периодическим сканированием (flash-мониторинг), подчеркнув, что flash-мониторинг также относится к разновидности НМГ [12].

В своем выступлении, посвященном вопросам обучения и вовлеченности пациентов в процесс принятия решений и управления СД, профессор А.Ю. Майоров обратил внимание участников на то, что использование устройств НМГ необходимо сочетать с комплексным обучением пациентов, тренингами и поддержкой для оптимального внедрения данной технологии. В настоящее время устройства НМГ предоставляют данные не только об уровне глюкозы в настоящий момент, но и информацию о стрелках тенденций, которые указывают направление и скорость изменения уровня глюкозы — показателей, необходимых для коррекции дозы инсулина или дополнительного приема пищи. Одним из возможных подходов к коррекции дозы прандиального инсулина с учетом направления стрелки тенденций является подход, предложенный экспертами-эндокринологами из США. Данный подход основан на расчете дозы прандиального инсулина на основании фактора чувствительности к инсулину и направления стрелки тенденции с учетом актуального и целевого уровней значений глюкозы в интерстиции [20]. Разработка и проведение образовательных программ для пациентов с СД, находящихся на интенсифицированной инсулинотерапии, с использованием простых и понятных подходов к коррекции дозы инсулина на основании стрелок тенденций и принятие обоснованных клинических решений помогут пациентам улучшить контроль уровня глюкозы и достичь контроля над заболеванием [20].

Доцент кафедры эндокринологии, старший научный сотрудник отдела персонализированной медицины НИЦ ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России Н.А. Черникова представила данные о подходах к оценке точности систем НМГ на примере устройства для НМГ с периодическим сканированием. В соответствии с Консенсусом по НМГ 2017 г., в клинической практике следует использовать только те устройства, которые обеспечивают достаточный уровень точности измерений, однако к настоящему времени отсутствуют валидированные международные стандарты (International Organization for Standardization, ISO), а также Российские ГОСТы по оценке точности устройств НМГ [11, 21].

Одним из наиболее часто используемых показателей для оценки точности устройств для НМГ является средняя абсолютная относительная разница (Mean absolute relative difference [MARD]), характеризующая, насколько близки значения исследуемого датчика к референсным показателям. Однако данный показатель имеет ряд существенных особенностей, ограничивающих его широкое применение на практике: точность устройства НМГ при оценке по MARD зависит от числа парных измерений (показателей тестируемого датчика и референтного устройства — глюкометра либо определения глюкозы крови в условиях лаборатории) и действительно валидные значения MARD можно получить лишь при значительном числе парных измерений, что не всегда воспроизводимо; значения показателя MARD также находятся в зависимости от точности референтного

устройства (например, точности глюкометра, если данное устройство было выбрано в качестве референтного); в связи с наличием физиологической задержки во времени между концентрацией глюкозы в крови и интерстиции, в особенности при быстрых изменениях уровня глюкозы крови, можно ожидать также различия в величинах MARD, измеренных при стабильном уровне глюкозы и при быстрых его изменениях даже при использовании одного и того же устройства НМГ [21, 22].

В связи с данными ограничениями показателя MARD, для оценки точности систем НМГ и возможности принятия клинических решений на основании показаний устройств НМГ, в настоящее время также используется анализ согласованной номограммы Паркс [21]. По степени влияния на клинические решения в номограмме Паркс выделяют несколько зон: измерения, попавшие в зону А, не оказывают негативного воздействия на клинические решения, принятые на основании измеренных данных. Результаты зоны В оказывают влияние на клиническое действие, но без эффекта либо с незначительным эффектом для клинического результата. Измерения, находящиеся в зонах С, D, E, оказывают влияние на клиническое действие и могут сопровождаться повышением риска возникновения негативных последствий при принятии решений, основанных на данных значениях [21, 23].

При исследовании сравнительной точности системы FreeStyle Libre у пациентов с СД1 и СД2 ($n=72$) в сравнении с показателями глюкозы крови, полученными при использовании встроенного в сканер глюкометра, было показано, что 99,7% результатов датчика находятся в клинически приемлемых зонах А и В согласованной сетки ошибок (номограммы) Паркс, что позволяет принимать точные и безопасные для пациента клинические решения на основании данных датчика [24].

Заведующий отделением диабетической стопы Института диабета, профессор кафедры диабетологии и диетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России Г.Р. Галстян представил данные рандомизированных контролируемых клинических исследований, наблюдательных исследований, а также результаты анализа данных, полученных в ходе реальной клинической практики, в которых проводилась оценка влияния НМГ с периодическим сканированием (flash-мониторинга глюкозы) на показатели гликемического контроля у взрослых пациентов с СД.

Так, в исследовании IMPACT у взрослых пациентов с СД1 на фоне применения на протяжении 6 мес flash-мониторинга глюкозы отмечалось значимое снижение длительности и частоты гипогликемии (на 38% и 26% соответственно) по сравнению с контрольной группой, использовавшей СКГК ($p<0,0001$ для обоих показателей). Уменьшение частоты и продолжительности гипогликемии не сопровождалось ростом HbA_{1c} , его значения оставались на уровне, соответствующем целевым значениям ($<7,0\%$). Применение flash-мониторинга глюкозы ассоциировалось с увеличением времени в целевом диапазоне и уменьшением частоты определения уровня глюкозы при помощи глюкометра (с 5,5 до 0,5 раза в день) [25].

В рандомизированном контролируемом исследовании по оценке влияния flash-мониторинга глюкозы на показатели гликемического контроля и качества жизни у пациентов с СД2 ($n=101$) было показано, что в группе, использовавшей НМГ, снижение HbA_{1c} через 10 нед составило 0,82%, в группе СКГК — 0,33% ($p=0,005$) [26].

Улучшение гликемического контроля при оценке по уровню HbA_{1c} на фоне использования flash-мониторинга глюкозы в течение 2–6 мес у взрослых пациентов с СД1 и СД2, а также у детей и подростков с СД1 было также подтверждено в ходе метаанализа, обобщившего результаты 25 исследований с общим числом пациентов, равным 2396. Применение системы НМГ с периодическим сканированием у пациентов с СД ассоциируется со снижением HbA_{1c} в течение первых 2 мес с сохранением изменений на протяжении 12 мес. Среднее снижение HbA_{1c} у взрослых с СД1 и СД2 на фоне использования НМГ составило 0,56% (95% ДИ -0,76—-0,36). На каждый дополнительный процентный пункт выше 7,0% в исходном HbA_{1c} через 2–4 мес ожидается снижение HbA_{1c} на 0,31% (95% ДИ -0,43—-0,19) [27].

Для изучения влияния частоты сканирований при использовании системы flash-мониторинга глюкозы был проведен анализ обезличенных данных пациентов 7 европейских стран, полученных от 55 343 сканеров и 64 288 датчиков. Данные от сканеров были распределены в 20 групп в зависимости от частоты сканирований в сутки. Анализ данных показал, что при увеличении частоты сканирований отмечается снижение расчетного HbA_{1c} , времени в гипогликемии ($<3,9$ ммоль/л) на 15%, увеличение времени пребывания в целевом диапазоне (3,9–10,0 ммоль/л) на 40% в группе с наибольшей частотой сканирования в сравнении с группой данных с наименьшей частотой сканирования ($p<0,001$ для всех показателей). Значимое уменьшение времени пребывания в гипогликемии отмечалось уже на 2-е сутки с начала использования и к 14-му дню достигало 13% (уровень глюкозы $<3,9$ ммоль/л) и 23% (уровень глюкозы $<3,0$ ммоль/л) в сравнении с исходными значениями ($p<0,001$ для всех показателей) [28].

В результате анализа данных, полученных из регистра пациентов с СД1 и СД2 в Швеции ($n=39\,554$), использование flash-мониторинга глюкозы в течение 12 мес ассоциировалось со стойким снижением HbA_{1c} (-0,33% и -0,52% соответственно, $p<0,0001$) в сравнении с исходными показателями [29].

Ретроспективный анализ базы данных пациентов с СД1 ($n=33\,203$) и СД2 ($n=40\,955$), предоставленных страховыми компаниями Франции, показал, что на фоне использования НМГ с периодическим сканированием отмечалось значимое уменьшение ежегодных госпитализаций по причине кетоацидоза у пациентов с СД1 и СД2 на 52% и 47% соответственно [30].

Заведующий детским отделением сахарного диабета Института детской эндокринологии, доцент кафедры детской эндокринологии-диабетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России Д.Н. Лаптев в рамках доклада представил данные о влиянии НМГ с периодическим сканированием на показатели гликемического контроля у детей

и подростков с СД с позиций доказательной медицины. В исследовании SELFY проводилась оценка влияния НМГ с периодическим сканированием на показатели гликемического контроля у детей и подростков в возрасте 4–17 лет ($n=76$), страдающих СД1. Через 8 нед от начала использования системы flash-мониторинга глюкозы у пациентов отмечалось снижение HbA_{1c} на 0,4% от исходного уровня ($p<0,0001$), время в целевом диапазоне возросло на 0,9 ч в сутки ($p=0,005$), частота СКГК при помощи глюкометра сократилась с $7,7\pm 2,5$ до $1,6\pm 1,9$ раза в сутки. Применение flash-мониторинга глюкозы у подростков с СД1 и их родителей ассоциировалось с улучшением показателей общей удовлетворенности терапией при оценке по опроснику DTSQ в сравнении с исходными показателями ($p<0,0001$) [31]. В результате проспективного наблюдения сканированием у детей, подростков и молодых людей в возрасте 4–20 лет ($n=334$) с СД1 в условиях реальной практики было показано, что использование flash-мониторинга глюкозы в течение 12 мес позволяет уменьшить число эпизодов тяжелой гипогликемии на 53% в сравнении с СКГК ($p=0,012$) [32].

В докладе Д.Н. Лаптева были представлены данные об опыте применения системы НМГ с периодическим сканированием у 140 детей и подростков, наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ, подтвердившие улучшение показателей гликемического контроля (HbA_{1c} , ВЦД) через 24 нед от начала применения flash-мониторинга глюкозы, а также сокращение потребности в СКГК на фоне использования устройства НМГ (неопубликованные данные).

В ходе общей дискуссии председатель научно-консультативного совета, академик РАН В.А. Петеркова предложила экспертам обсудить вопросы, касающиеся оптимальной частоты сканирований в сутки, оптимальную продолжительность периода сбора данных, полученных при НМГ, для последующего их анализа. Эксперты пришли к заключению, что оптимальная частота сканирований в сутки определяется индивидуально для каждого пациента с СД, при этом у пациентов с СД1, а также у пациентов с СД2, получающих интенсифицированную инсулинотерапию, оптимальной следует считать частоту сканирования 15 раз в сутки и более. В ходе дискуссии эксперты подчеркнули, что оптимальной продолжительностью сбора данных датчиком устройства НМГ является 14 дней, при этом амбулаторный гликемический профиль целесообразно рассматривать в качестве стандартизированного отчета для анализа всех основных показателей профиля глюкозы.

Председателем был озвучен вопрос о возможности рассматривать НМГ с периодическим сканированием как технологию, позволяющую принимать терапевтические решения у пациентов с СД, на который все эксперты ответили утвердительно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом представленных данных и обсуждения в ходе общей дискуссии, участники совещания пришли к следующим заключениям.

- Целесообразно расширить перечень основных показателей, характеризующих достижение гликемического контроля, такими индикаторами, как целевой диапазон, ВЦД, ВНД и ВВД для различных групп пациентов с СД: пациентов молодого и среднего возраста без факторов риска, пожилых пациентов и пациентов с наличием факторов риска, беременных женщин, и включить данные показатели в Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом и Российские клинические рекомендации по сахарному диабету. В качестве референсных значений для каждого из индикаторов необходимо рассматривать значения показателей, представленных в Консенсусе по времени в целевом диапазоне (табл. 1, рис. 1).
- К группам пациентов, применение технологии flash-мониторинга глюкозы у которых будет иметь дополнительные клинические преимущества, следует отнести:
 - взрослых пациентов с СД1 либо с СД2 на интенсифицированной инсулинотерапии, исходно проводящих самоконтроль гликемии с частотой не менее 4 раз в сутки, беременных женщин, пациентов, не достигших целевых значений HbA_{1c} , а также пациентов с нарушением распознавания гипогликемии для достижения индивидуальных целевых показателей гликемического контроля, снижения риска гипогликемии (в том числе тяжелой) и вариабельности гликемии, увеличения времени в целевом диапазоне, повышения качества жизни;
 - детей до 18 лет с СД1 с HbA_{1c} выше индивидуального целевого показателя, а также независимо от уровня HbA_{1c} при: наличии тяжелых гипогликемий (≥ 1 раза за последний год), частых эпизодах легкой гипогликемии, нарушении распознавания гипогликемии, высокой вариабельности гликемии.
- Необходимы разработка и внедрение обучающих программ для врачей и пациентов по использованию устройств НМГ, а также по интерпретации данных, полученных при НМГ.
- Технология НМГ с периодическим сканированием (flash-мониторинг) может использоваться для принятия клинических решений у пациентов с СД, в том числе для коррекции дозы инсулина.
- Целесообразно внесение в Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, а также в Российские клинические рекомендации по сахарному диабету положения о НМГ в следующей редакции: «У пациентов с СД1 и СД2 в качестве метода для осуществления контроля уровня глюкозы могут использоваться самоконтроль при помощи глюкометров и/или устройства для НМГ».

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Данная статья является резюме Совета Экспертов, проведенного при поддержке компании Abbott.

Конфликт интересов. Все авторы статьи принимали участие в научно-консультативном совете по применению технологии

непрерывного мониторинга глюкозы с периодическим сканированием в достижении гликемического контроля, который проводился при поддержке компании Abbott, результаты которого легли в основу этой статьи.

Финансирование работы. Научно-консультативный совет экспертов, результаты которого легли в основу этой статьи, проводился

при поддержке компании Abbott. Первый вариант рукописи также был поддержан компанией Abbott.

Участие авторов. Петеркова В.А. — концепция, редактирование, финальное утверждение рукописи; Аметов А.С., Майоров А.Ю., Галстян Г.Р., Лаптев Д.Н., Черникова Н.А. — редактирование и финальное утверждение рукописи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1593-1603. doi: <https://doi.org/10.2337/dci19-0028>
- Monnier L, Colette C. Glycemic Variability: Should we and can we prevent it? *Diabetes Care*. 2008;31(2):S150-S154. doi: <https://doi.org/10.2337/dc08-s241>.
- Rayman G. Glycaemic control, glucose variability and the Triangle of Diabetes Care. *Br J Diabetes*. 2016;16:3. doi: <https://doi.org/10.15277/bjd.2016.070>
- Аметов А.С., Черникова Н.А., Демидова Т.Ю. Вариабельность гликемии как терапевтическая мишень в лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа // *Фарматека*. — 2016. — №5. — С. 8-13. [Ametov AS, Chernikova NA, Demidova TYu. Glycemic variability as a therapeutic target in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. *Farmateka*. 2016;5:8-13. (In Russ.)].
- Тиселько А.В., Ярмолинская М.И., Мишарина Е.В. Оценка вариабельности гликемического профиля как основа стратегии инсулинотерапии у беременных с сахарным диабетом 1 типа // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №6. — С. 526-535. [Tiselko AV, Yarmolinskaya MI, Misharina EV. Evaluation of glycaemic profile variability as a basis for insulin therapy strategy in pregnant women with type 1 diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2020;22(6):526-535. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10214>
- Лаптев Д.Н. Связь гипогликемии и вариабельности гликемии с автономной дисфункцией у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа // *Сахарный диабет*. — 2014. — Т. 17. — №4. — С. 87-92. [Laptev DN. Relationship of hypoglycemia and glucose variability with autonomic dysfunction in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2014;17(4):87-92. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM2014487-92>
- Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, et al. Validation of Time in Range as an Outcome Measure for Diabetes Clinical Trials. *Diabetes Care*. 2019;42(3):400-405. doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-1444>
- Lu J, Ma X, Zhou J, et al. Association of Time in Range, as Assessed by Continuous Glucose Monitoring, With Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(11):2370-2376. doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-1131>
- Mayeda L, Katz R, Ahmad I, et al. Glucose time in range and peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1):e000991. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2019-000991>
- Bergenstal R, Hachmann-Nielsen E, Kvist K. *Derived time-in-range is associated with MACE in type 2 diabetes: data from the DEVOTE trial*. Presented at EASD. 2020. Oral Presentation. 159 p.
- Danne T, Nimri R, Battelino T, et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. 2017;40(12):1631-1640. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-1600>
- 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 AYu, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(51):1-144 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM22151>
- DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19:105-114. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12737>
- Сахарный диабет 1 типа у взрослых. Клинические рекомендации // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №51. — С. 42-114. [Clinical guidelines. Diabetes mellitus type 1 in adults. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(51):42-114. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM202015>
- Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические рекомендации // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №52. — С. 4-102. [Clinical guidelines. Diabetes mellitus type 2 in adults. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(52):4-102. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM202025>
- Сахарный диабет 1 типа у детей. Клинические рекомендации. Сахарный диабет. — 2020. — Т. 23. — №51. — С. 4-40. [Clinical guidelines. Diabetes mellitus type 1 in childhood. Diabetes mellitus type 1 in adults. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(51):4-40. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM202015>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). FreeStyle Libre for glucose monitoring (MIB110). 2017, July. P. 1-20.
- Cardoso H, et al. Consenso Nacional para a Utilização do Sistema de Monitorização Flash da Glucose Nacional Consensus on the Use of the Glucose Flash Monitoring System CONSENSO NACIONAL. *Rev. Port. Diabetes*. 2018;13(4):143-153.
- Freckmann G, Schlüter S, Heinemann L. Replacement of Blood Glucose Measurements by Measurements With Systems for Real-Time Continuous Glucose Monitoring (rtCGM) or CGM With Intermittent Scanning (iscCGM): A German View. *J Diabetes Sci Technol*. 2017;11(4):653-656. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296817721004>
- Kudva YC, Ahmann AJ, Bergenstal RM, et al. Approach to Using Trend Arrows in the FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring Systems in Adults. *J Endocr Soc*. 2018;2(12):1320-1337. doi: <https://doi.org/10.1210/js.2018-00294>
- Ajjan RA, Cummings MH, Jennings P, et al. Accuracy of flash glucose monitoring and continuous glucose monitoring technologies: Implications for clinical practice. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2018;15(3):175-184. doi: <https://doi.org/10.1177/1479164118756240>
- Reiterer F, Polterauer P, Schoemaker M, et al. Significance and Reliability of MARD for the Accuracy of CGM Systems. *J Diabetes Sci Technol*. 2017;11(1):59-67. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296816662047>
- Parkes JL, Slatin SL, Pardo S, Ginsberg BH. A new consensus error grid to evaluate the clinical significance of inaccuracies in the measurement of blood glucose. *Diabetes Care*. 2000;23(8):1143-1148. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.23.8.1143>
- Bailey T, Bode BW, Christiansen MP, et al. The Performance and Usability of a Factory-Calibrated Flash Glucose Monitoring System. *Diabetes Technol Ther*. 2015;17(11):787-794. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2014.0378>
- Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388(10057):2254-2263. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31535-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31535-5)
- Yaron M, Roitman E, Aharon-Hananel G, et al. Effect of Flash Glucose Monitoring Technology on Glycemic Control and Treatment Satisfaction in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2019;42(7):1178-1184. doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-0166>
- Evans M, Welsh Z, Ellis S, Seibold A. The Impact of Flash Glucose Monitoring on Glycaemic Control as Measured by HbA1c: A Meta-analysis of Clinical Trials and Real-World Observational Studies. *Diabetes Ther*. 2020;11(1):83-95. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-019-00720-0>
- Dunn TC, Xu Y, Hayter G, Ajjan RA. Real-world flash glucose monitoring patterns and associations between self-monitoring frequency and glycaemic measures: A European analysis of over 60 million glucose tests. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;137:37-46. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.12.015>

29. Eeg-Olofsson K, Svensson A-M, Franzén S, et al. 74-LB: Sustainable HbA1c Decrease at 12 Months for Adults with Type 1 and Type 2 Diabetes Using the FreeStyle Libre System: A Study within the National Diabetes Register in Sweden. *Diabetes*. 2020;69(1):74-LB. doi: <https://doi.org/10.2337/db20-74-LB>.
30. Roussel R, Guerci B, Vicaud E, et al. 68-OR: Dramatic Drop in Ketoacidosis Rate after FreeStyle Libre System Initiation in Type 1 and Type 2 Diabetes in France, Especially in People with Low Self-Monitoring of Blood Glucose (SMBG): A Nationwide Study. *Diabetes*. 2020;69(1):68-OR. doi: <https://doi.org/10.2337/db20-68-OR>.
31. Campbell FM, Murphy NP, Stewart C, et al. Outcomes of using flash glucose monitoring technology by children and young people with type 1 diabetes in a single arm study. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(7):1294-1301. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12735>.
32. Messaoui A, Tenoutasse S, Crenier L. Flash Glucose Monitoring Accepted in Daily Life of Children and Adolescents with Type 1 Diabetes and Reduction of Severe Hypoglycemia in Real-Life Use. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21(6):329-335. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2018.0339>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Петеркова Валентина Александровна**, д.м.н., профессор, академик РАН [Valentina A. Peterkova, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5507-4627>; eLibrary SPIN: 4009-2463; e-mail: peterkovava@hotmail.com

Аметов Александр Сергеевич, д.м.н., профессор [Alexander S. Ametov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7936-7619>; e-mail: alexander.ametov@gmail.com

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

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

Лаптев Дмитрий Никитич, д.м.н. [Dmitry N. Laptev, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4316-8546>; eLibrary SPIN: 2419-4019; e-mail: laptevdn@ya.ru

Черникова Наталья Альбертовна, к.м.н. [Natalya A. Chernikova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0562-8396>; e-mail: nachendoc@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Петеркова В.А., Аметов А.С., Майоров А.Ю., Галстян Г.Р., Лаптев Д.Н., Черникова Н.А. Резолюция научно-консультативного совета «Применение технологии непрерывного мониторинга глюкозы с периодическим сканированием в достижении гликемического контроля» // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №2. — С. 185-192. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12753>

TO CITE THIS ARTICLE:

Peterkova VA, Ametov AS, Mayorov AY, Galstyan GR, Laptev DN, Chernikova NA. The Scientific Advisory board resolution: Implementation of intermittently scanned Continuous Glucose monitoring in clinical practice to improve glycemic control. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(2):185-192. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12753>

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ АЛОГЛИПТИНА И ПИОГЛИТАЗОНА В УСЛОВИЯХ СОВРЕМЕННОЙ ПАРАДИГМЫ ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА



© М.В. Шестакова¹, М.Б. Анциферов², А.С. Аметов³, Г.Р. Галстян¹, Т.Ю. Демидова⁴, А.М. Мкртумян⁵, Н.А. Петунина⁶

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

²Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы, Москва

³Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва

⁴Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва

⁵Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва

⁶Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва

В основе гипергликемии при сахарном диабете 2 типа (СД2) лежат три основных механизма: инсулинорезистентность, прогрессирующая дисфункция β -клеток и избыточная продукция глюкозы печенью. Манифестации СД2, как правило, предшествует длительный период инсулинорезистентности. Назначение сахароснижающих препаратов, воздействующих на разные звенья патогенеза, обеспечивает эффективное устойчивое снижение гликемии. На сегодняшний день в клинической практике используются разные комбинации сахароснижающих препаратов, выбор которых определяется особенностями течения диабета у пациента, наличием сопутствующих заболеваний и осложнений диабета, а также доминирующей клинической проблемой. В настоящей резолюции представлено заключение совета экспертов по возможности применения комбинации алоглиптина и пиоглитазона у пациентов с СД2.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; алоглиптин; пиоглитазон; фиксированная комбинация

POSSIBILITIES OF APPLICATION A FIXED COMBINATION OF ALOGLIPTIN AND PIOGLITAZONE FOR TYPE 2 DIABETES MELLITUS TREATMENT

© Marina V. Shestakova¹, Mikhail B. Antsiferov², Alexander S. Ametov³, Gagik R. Galstyan¹, Tatiana Yu. Demidova⁴, Ashot M. Mkrtumyan⁵, Nina A. Petunina⁶

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

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

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

⁴The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

⁵A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

⁶I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Hyperglycemia in T2DM is based on three main mechanisms: insulin resistance, progressive β -cell dysfunction, and excess glucose production by the liver.

The onset of T2DM is usually preceded by a long period of insulin resistance. Prescribing sugar drugs that affect different links of pathogenesis, reducing a steady decrease in glycemia. To date, in clinical practice, various combinations of hypoglycemic drugs are used, the choice of which is determined by the characteristics of the course of diabetes in the patient, the presence of concomitant diseases and complications of diabetes, as well as the dominant clinical problem. This resolution provides an expert council opinion on the feasibility of using a combination of alogliptin and pioglitazone in patients with type 2 diabetes.

KEYWORDS: diabetes mellitus; alogliptin; pioglitazone; fixed combination

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ

Основная цель заседания — обсудить перспективы применения фиксированной комбинации алоглиптина и пиоглитазона для лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2), ее преимуществ и возможных ограничений для назначения.

РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ

Число людей с СД во всем мире за последние годы увеличилось в 4 раза, при этом более 90% всех случа-

ев составляет СД2 [1]. Среди всех сахароснижающих препаратов на инсулинорезистентность оказывают влияние бигуаниды (метформин) и тиазолидиндионы (пиоглитазон), однако это влияние реализуется различными механизмами. Агонисты PPAR-гамма-рецепторов, в частности пиоглитазон, являются единственным классом препаратов, которые влияют на восстановление субстрата инсулинового рецептора. Пиоглитазон — это сахароснижающий препарат, который при наличии инсулинорезистентности увеличивает печеночную и периферическую чувствительность к инсулину, тем самым подавляя глюконеогенез в печени и увеличивая



утилизацию глюкозы жировой и мышечной тканью [2]. Пиоглитазон обеспечивает устойчивое долгосрочное снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) на 0,5–1,4% [3, 4].

Кроме устойчивого сахароснижающего действия, пиоглитазон характеризуется кардиопротективными эффектами. В исследовании PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) добавление пиоглитазона к проводимой терапии привело к незначимому в сравнении с плацебо снижению относительного риска (ОР) первичной комбинированной конечной точки (смертности от всех причин, инфаркта миокарда (ИМ), острого коронарного синдрома, кардиальных вмешательств, инсульта, ампутаций и реваскуляризации сосудов ног) на 10% [5]. Однако было отмечено значимое снижение риска развития вторичной конечной точки на 16%: смертности от всех причин, ИМ и инсульта (ОР 0,84; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,72–0,98; $p=0,027$) [6]. Кроме того, в *post hoc* анализе исследования PROactive было показано значимое снижение риска повторного ИМ — на 28% (ОР 0,72; 95% ДИ 0,52–0,99; $P=0,045$) и инсульта на 47% (ОР 0,53; 95% ДИ 0,34–0,85; $P=0,009$) [7, 8].

Согласно результатам метаанализа Lincoff A.M. и соавт., пиоглитазон снижал частоту повторных нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы (ОР 0,74; 95% ДИ 0,60–0,92), ИМ (ОР 0,77; 95% ДИ 0,64–0,93) или инсульта (ОР 0,81; 95% ДИ 0,68–0,96; $I^2=0\%$). В то же время пиоглитазон не снижал смертность от всех причин (ОР 0,94; 95% ДИ 0,81–1,08), тогда как терапия пиоглитазоном была связана с повышенным риском сердечной недостаточности (СН) (ОР 1,33; 95% ДИ 1,14–1,54) [9].

Особого внимания заслуживают данные о снижении риска развития инсульта в исследовании IRIS (Insulin Resistance Intervention after Stroke). В данном исследовании у пациентов с инсулинорезистентностью без СД, ранее перенесших инсульт, снижение риска фатального и нефатального инсульта или ИМ составило 24% ($P<0,007$) [10]. При повторном анализе результатов IRIS было показано, что терапия пиоглитазоном сопровождалась снижением риска острого коронарного синдрома (ОР 0,71; 95% ДИ 0,54–0,94; $P=0,02$) [11]. Кроме того, отмечено значимое снижение риска развития ИМ 1-го типа (ИМ с подъемом сегмента ST) (ОР 0,62; 95% ДИ 0,40–0,96) и риска крупноочагового ИМ (тропонин >100) $>50\%$ снижения ОР ($P<0,02$) [11].

Основным барьером для назначения тиазолидиндионов является ОР развития СН в группе пациентов, недавно перенесших острый ИМ, имеющих сочетанную патологию почек, отечный синдром и находящихся на инсулинотерапии. Риск СН на терапии росиглитазоном и пиоглитазоном разный: на росиглитазоне ОР составляет 2,41 (95% ДИ 1,61–3,61), на терапии пиоглитазоном — 1,32 (95% ДИ 1,04–1,68) [12]. В исследовании PROactive частота госпитализаций по поводу СН была выше в группе терапии пиоглитазоном по сравнению с группой плацебо (5,7% по сравнению с 4,1%) [12]. Но в обоих случаях анализ когорты больных, у которых развилась СН, показал, что не происходит увеличения смертности, сопряженной с СН. Вместе с тем, по данным исследования PROactive, общая смертность была ниже в группе больных, получавших пиоглитазон, в сравнении

с получавшими плацебо, несмотря на увеличение частоты развития СН и тяжелое течение СН, смертность в этой группе больных оказалась меньше [13].

Еще один важный аспект терапии тиазолидиндионами — это возможная прибавка массы тела. Увеличение массы тела носит, как правило, умеренный характер и может быть связано с двумя причинами — задержкой жидкости и увеличением подкожного жира. Это отличается от ситуации, когда прибавка веса происходит за счет висцеральной жировой ткани с точки зрения более благоприятного метаболического профиля. Задержка жидкости с формированием отека происходит вследствие двух механизмов: периферической вазодилатации и увеличения реабсорбции Na в собирательных трубочках нефрона (активация эпителиальных натриевых каналов ENaC). Частота развития отеков при монотерапии тиазолидиндионами составляет в среднем 3–5%, зависит от используемой дозы, а также совместного применения инсулина или препаратов сульфонилмочевины (СМ), которые вызывают увеличение частоты данного нежелательного явления. Дополнительное назначение тиазидных или калийсберегающих диуретиков снижает частоту развития отека на фоне терапии тиазолидиндионами, а также нивелирует дополнительное увеличение объема внеклеточной жидкости и снижение гематокрита. При развитии выраженных периферических отеков или сильном увеличении веса суточная доза препарата должна быть уменьшена [13].

Пиоглитазон, наряду с улучшением чувствительности тканей к инсулину, и прежде всего на уровне жировой ткани, положительно влияет на липотоксичность, улучшает липидный спектр крови, оказывает прямое антиатерогенное действие на артериальную стенку, улучшает эндотелиальную функцию, снижает провоспалительные и некоторые антифибринолитические факторы (С-реактивный белок, фактор некроза опухоли (ФНО), интерлейкины (ИЛ-1 β , ИЛ-6), PAI-1 и т.д.), оказывает протективное действие в отношении функции β -клеток, улучшая способность миокарда к утилизации глюкозы, что отражается на функциональном состоянии миокарда, влияет положительно на диастолическую функцию [14].

Учитывая высокую частоту назначения комбинированной сахароснижающей терапии при СД2, следует рассмотреть возможность совместного использования тиазолидиндионов и ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4).

Алоглиптин относится к классу иДПП-4. Препараты из группы иДПП-4 подавляют активность фермента ДПП-4, в результате чего не разрушаются эндогенные инкретины, их концентрация возрастает примерно в 2–5 раз, особенно после пищевой нагрузки. Таким образом, проявляются все основные эффекты, свойственные глюкагоноподобному пептиду-1: глюкозозависимое повышение секреции инсулина и снижение секреции глюкагона, которое уменьшает продукцию глюкозы печенью. Ингибиторы ДПП-4 обеспечивают снижение гликемии постпрандиально и натощак, их сахароснижающий эффект составляет примерно 0,5–1,0% [3].

Таким образом, комбинация пиоглитазона и иДПП-4 воздействует на разные звенья патогенеза СД2 за счет усиления секреции инсулина и подавления глюкагона, улучшения инкретиновых эффектов в кишечнике,

увеличения опосредованного инсулином поглощения глюкозы в периферических тканях, снижения липолиза и подавления глюконеогенеза.

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПИОГЛИТАЗОНА В КОМБИНАЦИИ АЛОГЛИПТИНА И ПИОГЛИТАЗОНА

С целью изучения эффективности и безопасности комбинации алоглиптина и пиоглитазона было проведено несколько крупных проспективных рандомизированных клинических исследований.

В исследовании Rosenstock J. и соавт. (2010 г.) 655 пациентов с СД2 без сахароснижающей терапии и с уровнем HbA_{1c} 7,5–11% (средний HbA_{1c} исходно 8,8%) были рандомизированы в группу монотерапии алоглиптином 25 мг, пиоглитазоном 30 мг, комбинацией алоглиптина 12,5 мг и пиоглитазона 30 мг, комбинацией алоглиптина 25 мг + пиоглитазона 30 мг. На комбинации алоглиптин 25 мг + пиоглитазон 30 мг к 26-й неделе снижение HbA_{1c} составило в среднем 1,7%, что было статистически более значимым по сравнению с монотерапией алоглиптином или пиоглитазоном. Большинство пациентов на комбинации алоглиптина 25 мг + пиоглитазон 30 мг (63%) достигли $HbA_{1c} < 7\%$. В целом переносимость и отдельных препаратов, и их комбинаций была хорошей. Не было зарегистрировано ни одного случая СН за период наблюдения [15].

В исследование, проведенное Bosi E. и соавт. (2011 г.), были включены 803 пациента с СД2, получавших метформин в дозе ≥ 1500 мг + пиоглитазон 30 мг. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: в 1-й группе им добавили алоглиптин 25 мг, во 2-й — увеличили пиоглитазон до 45 мг. Добавление алоглиптина 25 мг к комбинации метформин + пиоглитазон обеспечивало значимо более выраженное снижение HbA_{1c} к 52-й неделе [динамика в сравнении с исходным, метод наименьших квадратов, $-0,70$ по сравнению с $-0,29\%$; $p < 0,001$] по сравнению с увеличением дозы пиоглитазона [16].

Еще в одно исследование, проведенное DeFronzo R.A. и соавт. (2012 г.), были включены пациенты с СД2 на монотерапии метформином в дозе ≥ 1500 мг. 1554 пациента были разделены на 12 групп: плацебо, алоглиптин 12,5 и 25 мг, пиоглитазон 15, 30 и 45 мг, комбинация алоглиптина 12,5 мг с разными дозами пиоглитазона (15, 30, 45 мг), комбинации алоглиптина 25 мг с разными дозами пиоглитазона (15, 30, 45 мг). Снижение уровня HbA_{1c} , а также глюкозы плазмы натощак при добавлении комбинации алоглиптина и пиоглитазона было более выраженным в сравнении с монотерапией пиоглитазоном. В среднем добавление алоглиптина 25 и пиоглитазона 30 мг привело к снижению HbA_{1c} на 1,4%. Помимо этого, в ходе исследования было установлено, что добавление комбинации пиоглитазона и алоглиптина сопровождалось более выраженным улучшением соотношения проинсулин/инсулин, а также улучшением функции β -клеток в модели НОМА- β [17]. Частота нежелательных явлений была сходной между монотерапией пиоглитазоном и комбинацией алоглиптин + пиоглитазон. Прибавка массы тела отмечена у 2,8% и 2,3%, отеки — у 2,6% и 3,6% пациентов в группе монотерапии пиоглитазоном и в группе комбинации алоглиптин + пиоглитазон соот-

ветственно [17]. Таким образом, комбинированная терапия алоглиптина 25 мг и пиоглитазона 30 мг обеспечивала эффективное устойчивое снижение HbA_{1c} .

В проведенном 16-недельном исследовании с участием 71 пациента с СД2 с хорошим гликемическим контролем (HbA_{1c} $6,7 \pm 0,1\%$), получавших алоглиптин 25 мг и пиоглитазон 30 мг или монотерапию алоглиптином 25 мг или плацебо, изучали влияние этих препаратов на функцию β -клеток [18]. Комбинированная терапия алоглиптином и пиоглитазоном приводила к значимому повышению чувствительности β -клеток к глюкозе, а также повышению уровня секреции инсулина натощак (в сравнении с плацебо; $P = 0,001$), тогда как монотерапия алоглиптином сопровождалась умеренным улучшением функции β -клеток [18].

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИИ АЛОГЛИПТИН + ПИОГЛИТАЗОН

СД2 — прогрессирующее заболевание, и пациентам со временем требуется интенсификация терапии: перевод с монотерапии на двух-, трехкомпонентную терапию, назначение инсулинотерапии. С учетом механизма действия препаратов, входящих в состав фиксированной комбинации, — иДПП-4 (алоглиптина) и тиазолидиниона (пиоглитазона), назначение данного препарата возможно вне зависимости от длительности СД2. В то же время пациенты, дебют СД2 у которых был менее 5 лет, могут получить максимальную выгоду, поскольку у них сохранена функциональная активность β -клеток. Фиксированная комбинация алоглиптина и пиоглитазона может быть рекомендована пациентам в дебюте СД2 и в первые годы заболевания, особенно пациентам с инсулинорезистентностью, при условии сохранной функции почек и отсутствия хронической СН. Кроме того, пациенты с СД2 и перенесенным инсультом могут рассматриваться в качестве приоритетных, независимо от длительности диабета.

Назначение комбинированной терапии алоглиптин + пиоглитазон целесообразно при отсутствии противопоказаний к назначению и показаний к инсулинотерапии; при непереносимости метформина и наличии потребности в стартовой комбинированной терапии; при монотерапии метформином в случае, если уровень гликированного гемоглобина превышает целевой более чем на 1,0%; при замене комбинации иДПП-4 + метформин на алоглиптин + пиоглитазон + метформин в случае неэффективности первой. В случае риска гипогликемии назначение возможно при переводе с комбинации производные сульфонилмочевины (в особенности — в субмаксимальной и максимальной дозе) + метформин на комбинацию алоглиптин + пиоглитазон и метформин.

Кроме того, при назначении комбинированной терапии алоглиптин + пиоглитазон возможны все комбинации, обозначенные в Алгоритмах Российской ассоциации эндокринологов как целесообразные, в частности, с ингибиторами натрийглюкозного котранспортера-2, в случае неэффективности моно- или комбинированной терапии (в виде трехкомпонентной терапии) [3].

Назначение дозы пиоглитазона 15 или 30 мг для комбинации алоглиптин + пиоглитазон зависит от гликемии натощак, уровня HbA_{1c} , степени инсулинорезистентности

(НОМА-R), целевого значения HbA_{1c} предполагаемого варианта достижения цели (двух- или трехкомпонентная терапия), необходимости ограничить риски побочных эффектов. Вероятно, использование дозы 30 мг принесет больше пользы, так как профили безопасности пиоглитазона в обеих дозах схожи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы все больше внимания уделяется раннему назначению комбинированной сахароснижающей терапии для лечения СД2. В настоящее время доступно достаточно большое количество комбинаций препаратов. Вместе с тем предпочтительнее использовать при лечении пациентов с СД2 комбинации препаратов, которые могут воздействовать на большую часть звеньев патогенеза СД2, способствовать сохранению функции β -клеток, а также обладать кардиопротективными свойствами.

Как было показано, пиоглитазон оказывает устойчивое сахароснижающее действие, обладает плеiotропным эффектом в отношении множества кардиоваскулярных факторов риска, а также способствует сохранению функции β -клеток. Алоглиптин также обеспечивает устойчивое сахароснижающее действие и безопасен в отношении риска сердечно-сосудистых заболеваний даже у пациентов, недавно перенесших острый коронарный синдром. Алоглиптин также имеет положительное воздействие на функцию β -клеток, что подтверждает целесообразность использования комбинации этих препаратов.

Применение комбинации алоглиптина и пиоглитазона, особенно на ранних стадиях СД2, оправдано с точки зрения патогенеза заболевания, поскольку механизм действия обоих препаратов обеспечивает устойчивое взаимодополняющее сахароснижающее действие, а также потенциальное кардиопротективное влияние при благоприятном профиле безопасности и переносимости.

Фиксированная комбинация алоглиптина и пиоглитазона может быть рекомендована пациентам с СД2 независимо от длительности заболевания при отсутствии противопоказаний, что позволит повысить приверженность пациентов к терапии, а также снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Все авторы статьи принимали участие в совете экспертов по возможности применения комбинации алоглиптина и пиоглитазона для пациентов с СД2, который проводился при поддержке АО «Нижфарм», входящее в группу компаний STADA AG, и результаты которого легли в основу этой статьи.

Финансирование работы. Совет экспертов, результаты которого легли в основу этой статьи, проводился при поддержке АО «Нижфарм».

Участие авторов. Шестакова М.В. — концепция, редактирование и финальное утверждение рукописи; Анциферов М.Б., Аметов А.С., Галстян Г.Р., Демидова Т.Ю., Мкртумян А.М., Петунина Н.А. — редактирование и финальное утверждение рукописи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Diabetes epidemiology in Russia: What has changed over the decade? *Ter Arkh.* 2019;91(10):4-13. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.10.000364>
2. Waugh J, Keating GM, Plosker GL, et al. Pioglitazone: A review of its use in type 2 diabetes mellitus. *Drugs.* 2006;66(1):85-109. doi: <https://doi.org/10.2165/00003495-200666010-00005>
3. 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 AYU, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus.* 2019;22(51):1-144 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM22151>
4. Tan MH, Baksi A, Krahulec B, et al. Comparison of pioglitazone and gliclazide in sustaining glycemic control over 2 years in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28(3):544-550. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.28.3.544>
5. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspectivepioglitazone clinical trial in macroVascular events): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9493):1279-1289. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67528-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67528-9)
6. Feng J, Zhang Z, Wallace MB, et al. Discovery of alogliptin: a potent, selective, bioavailable, and efficacious inhibitor of dipeptidyl peptidase IV. *J Med Chem.* 2007;50(10):2297-2300. doi: <https://doi.org/10.1021/jm070104l>
7. Erdmann E, Dormandy JA, Charbonnel B, et al. The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: results from the PROactive (PROactive 05) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(17):1772-1780. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.12.048>
8. Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, et al. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspectivepioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke.* 2007;38(3):865-73. doi: <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000257974.06317.49>
9. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized trials. *J Am Med Assoc.* 2007;298(10):1180-1188. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.298.10.1180>
10. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med.* 2016;374(14):1321-1331. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506930>
11. Young LH, Viscoli CM, Curtis JP, et al. Cardiac Outcomes After Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *Circulation.* 2017;135(20):1882-1893. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024863>
12. Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet.* 2007;370(9593):1129-1136. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61514-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61514-1)
13. Eldor R, DeFronzo RA, Abdul-Ghani M. In vivo actions of peroxisome proliferator-activated receptors: Glycemic control, insulin sensitivity, and insulin secretion. *Diabetes Care.* 2013;36(2):S162. doi: <https://doi.org/10.2337/dcS13-2003>
14. Clarke GD, Solis-Herrera C, Molina-Wilkins M, et al. Pioglitazone improves left ventricular diastolic function in subjects with diabetes. *Diabetes Care.* 2017;40(11):1530-1536. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-0078>
15. Rosenstock J, Inzucchi SE, Seufert J, et al. Initial combination therapy with alogliptin and pioglitazone in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33(11):2406-2408. doi: <https://doi.org/10.2337/dc10-0159>

16. Bosi E, Ellis GC, Wilson CA, Fleck PR. Alogliptin as a third oral antidiabetic drug in patients with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control on metformin and pioglitazone: a 52-week, randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group study. *Diabetes, Obes Metab*. 2011;13(12):1088-1096. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01463.x>
17. DeFronzo RA, Burant CF, Fleck P, et al. Efficacy and Tolerability of the DPP-4 Inhibitor Alogliptin Combined with Pioglitazone, in Metformin-Treated Patients with Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(5):1615-1622. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2243>
18. Van Raalte DH, van Genugten RE, Eliasson B, et al. The effect of alogliptin and pioglitazone combination therapy on various aspects of β -cell function in patients with recent-onset type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(4):565-574. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0639>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

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

Анциферов Михаил Борисович, д.м.н., профессор [Mikhail B. Antsiferov, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/000-0002-9944-2997>; eLibrary SPIN: 1035-4773; e-mail: antsiferov@rambler.ru

Аметов Александр Сергеевич, д.м.н., профессор [Alexander S. Ametov, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7936-7619>; eLibrary SPIN: 9511-1413; e-mail: alexander.ametov@gmail.com

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

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

Демидова Татьяна Юльевна, д.м.н., профессор [Tatiana Y. Demidova, MD, PhD, Professor];

Researcher ID: D-3425-2018; Author ID: 7003771623; eLibrary SPIN: 9600-9796; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

Мкртумян Ашот Мусаелович, д.м.н., профессор [Ashot M. Mkrtumyan, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1316-5245>; Author ID: 513441; eLibrary SPIN: 1980-8700; e-mail: vagrashot@mail.ru

Петунина Нина Александровна, д.м.н., профессор [Nina A. Petunina, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9390-1200>; eLibrary SPIN: 9784-3616; e-mail: napetunina@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Шестакова М.В., Анциферов М.Б., Аметов А.С., Галстян Г.Р., Демидова Т.Ю., Мкртумян А.М., Петунина Н.А. Возможности применения фиксированной комбинации алоглиптина и пиоглитазона в условиях современной парадигмы лечения сахарного диабета 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №2. — С. 193-197. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12757>

TO CITE THIS ARTICLE:

Shestakova MV, Antsiferov MB, Ametov AS, Galstyan GR, Demidova TY, Mkrtumyan AM, Petunina NA. Possibilities of application a fixed combination of alogliptin and pioglitazone for type 2 diabetes mellitus treatment. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(2):193-197. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12757>

ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ

При рассмотрении рукописей журнал «Сахарный диабет» руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), разработанными Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors).

Полные и подробные правила оформления рукописей можно найти на сайте журнала по URL: <https://www.dia-endojournals.ru/jour/about/submissions>

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

и форматирования рукописей перед отправкой в редакцию, документ можно загрузить со страницы правил оформления.

При подаче рукописи в редакцию журнала необходимо дополнительно загрузить файлы, содержащие сканированные изображения заполненных и заверенных сопроводительных документов (в формате *.pdf). К сопроводительным документам относится сопроводительное письмо от авторского коллектива, содержащее подписи всех авторов. Желательно представить сопроводительное письмо на бланке организации (место работы руководителя авторского коллектива) с печатью и подписью руководителя организации.

Публикация рукописей осуществляется на бесплатной основе для всех авторов.

РУКОПИСИ для публикации следует подавать ЧЕРЕЗ САЙТ.
<https://www.dia-endojournals.ru/>

Редакция журнала "Сахарный диабет"
Тел./факс: +7 (499) 124-62-03
Адрес: 117036, Россия, Москва, ул. Дм.Ульянова, 11
e-mail: journal@rae-org.ru

ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Журнал «Сахарный диабет» выходит 6 раз в год – каждые 2 месяца – в печатной и электронной форме.

ПОДПИСКА НА ПЕЧАТНУЮ ВЕРСИЮ ЖУРНАЛА

Подписаться на печатную версию журнала можно в любом отделении Почты России по каталогу «Пресса России», а также 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.