

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

Сахарный диабет

Diabetes mellitus

ТОМ 24
выпуск 3 (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 08.07.2021 г.
Подписано в печать 17.09.2021 г.
Формат 60X90/8
Печать офсетная
Усл. печ. лист 8. Тираж 5000 экз.
Отпечатано с готовых диапозитивов

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

ПОДПИСКА:

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

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

Сахарный диабет

Том 24, №3

Май-Июнь

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)
НОСИКОВ В.В., д.б.н., профессор (Москва, Россия)
ПАЛЬЦЕВ М.А., д.м.н., академик РАН (Москва, Россия)
ПЕТЕРКОВА В.А., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва, Россия)
ПЕТУНИНА Н.А., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
СТАРОСТИНА Е.Г., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
СУПЛОТОВА Л.А., д.м.н., профессор (Тюмень, Россия)
ХАИТОВ Р.М., д.м.н., академик РАН (Москва, Россия)
ХАЛИМОВ Ю.Ш., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)
AVOGARO A., MD, PhD (Падуя, Италия)
BATTALINO TADEJ, MD, PhD (Любляна, Словения)
LEVIT Sh., M.D., PhD (Хадера, Израиль)
RASA I., MD, Lecturer (Рига, Латвия)

FOUNDERS & PUBLISHER

Endocrinology Research Centre,
Russian Association of Endocrinologists

INDEXATION

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

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

*Q3 in "Internal Medicine" category

EDITORIAL CONTACT

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

E-mail: journal@rae-org.ru

WEB: www.endojournals.ru

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

Fax: +7 (499) 124-6203

PRINTING HOUSE

LLC "Typography "Printing master"

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

SUBSCRIPTION

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

T20795 - subscription index

PUBLICATION ETHICS

The journal is compliant with publication ethics standards by:

ICMJE – International Committee of Medical Journal Editors

WAME – World association of medical editors

COPE – Committee on publication ethics

ORI – The office of research integrity

CSE – Council of science editors

EASE – European Association of Science Editors

See journal's code of conduct:

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

Diabetes Mellitus

Vol. 24 Issue 3

May-June

2021

BIMONTHLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

EDITOR-in-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-in-CHIEF

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

SCIENCE EDITOR

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

MANAGING EDITOR

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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)

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.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова, А.В. Железнякова, М.А. Исаков ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ САХАРНОГО ДИАБЕТА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: КЛИНИКО-СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПО ДАННЫМ ФЕДЕРАЛЬНОГО РЕГИСТРА САХАРНОГО ДИАБЕТА НА 01.01.2021	204	Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A. EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF DIABETES MELLITUS IN THE RUSSIAN FEDERATION: CLINICAL AND STATISTICAL ANALYSIS ACCORDING TO THE FEDERAL DIABETES REGISTER DATA OF 01.01.2021	
Т.Н. Маркова, М.А. Лысенко, А.А. Иванова, Е.С. Павлова, А.А. Пономарева, В.В. Чибисова, Т.К. Исаев, Д.О. Синявкин, А.М. Мкртумян РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ	222	Markova T.N., Lysenko M.A., Ivanova A.A., Pavlova E.S., Ponomareva A.A., Chibisova V.V., Isaev T.K., Sinyavkin D.O., Mkrtumyan A.M. PREVALENCE OF CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS IN PATIENTS WITH NEW CORONAVIRUS INFECTION	
Т.Ю. Демидова, К.Г. Лобанова, С.Н. Переходов, М.Б. Анциферов КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛУЧАЕМОЙ ТЕРАПИИ И НАЛИЧИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА	231	Demidova T.Y., Lobanova K.G., Perekhodov S.N., Antsiferov M.B. CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH COVID-19 DEPENDING ON THE TREATMENT RECEIVED AND THE PRESENCE OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS	
А.Н. Стулова, Н.С. Семенова, А.В. Железнякова, В.С. Акопян, Д.В. Липатов, М.В. Шестакова РАННИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА БЕЗ ВИДИМОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ	243	Stulova A.N., Semenova N.S., Zheleznyakova A.V., Akopyan V.S., Lipatov D.V., Shestakova M.V. EARLY FUNCTIONAL AND MICROCIRCULATORY CHANGES IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS AND NO APPARENT DIABETIC RETINOPATHY	
Р.В. Капустин, Е.В. Коптеева, О.Н. Аржанова, А.В. Тиселько, Н.Е. Андросова, Т.И. Опарина ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ КОАГУЛЯЦИОННОГО И СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНОГО ЗВЕНА ГЕМОСТАЗА У БЕРЕМЕННЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ САХАРНОГО ДИАБЕТА	251	Kapustin R.V., Kopteeva E.V., Arzhanova O.N., Tiselko A.V., Androsova N.E., Oparina T.I. THE HEMOSTATIC PARAMETERS IN PREGNANT WOMEN WITH DIFFERENT TYPES OF DIABETES MELLITUS	
ОБЗОРЫ		REVIEWS	
Д.Ш. Авзалетдинова, Т.В. Моругова, Л.Ф. Шарипова, О.В. Кочетова АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФНЫХ ЛОКУСОВ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К САХАРНОМУ ДИАБЕТУ 2 ТИПА В РАЗЛИЧНЫХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУППАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ	262	Avzaletdinova D.S., Morugova T.V., Sharipova L.F., Kochetova O.V. ASSOCIATION OF POLYMORPHIC LOCI OF SUSCEPTIBILITY TO DIABETES MELLITUS TYPE 2 IN VARIOUS ETHNIC GROUPS OF THE RUSSIAN FEDERATION	
М.В. Шестакова, М.Ш. Шамхалова, Г.Р. Галстян, Л.А. Рюаткина, Л.А. Суплотова ПЕРОРАЛЬНЫЙ СЕМАГЛУТИД — НОВАЯ ИННОВАЦИОННАЯ ОПЦИЯ В ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА	273	Shestakova M.V., Shamkhalova M.S., Galstyan G.R., Ruyatkina L.A., Suplotova L.A. ORAL SEMAGLUTIDE: THE INNOVATION IN TYPE 2 DIABETES MANAGEMENT	
Л.А. Суплотова, А.С. Судницына, Н.В. Романова, М.В. Шестакова ВРЕМЯ НАХОЖДЕНИЯ В ЦЕЛЕВОМ ДИАПАЗОНЕ ГЛИКЕМИИ — ИНСТРУМЕНТ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ	282	Suplotova L.A., Sudnitsyna A.S., Romanova N.V., Shestakova M.V. TIME IN RANGE IS A TOOL FOR ASSESSING THE QUALITY OF GLYCEMIC CONTROL IN DIABETES	
А.М. Мкртумян, Т.Н. Маркова, Н.К. Мищенко КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ИНГИБИТОРОВ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2 ТИПА	291	Mkrtumyan A.M., Markova T.N., Mishchenko N.K. CARDIOPROTECTIVE MECHANISMS OF SODIUM-GLUCOSE COTRANSPORTER 2 INHIBITORS	
НОВОСТИ		NEWS	
И.И. Дедов, Г.А. Франк, Н.Г. Мокрышева, М.В. Шестакова, Г.А. Мельниченко, О.В. Зайратьянц, П.Г. Мальков, А.Ю. Абросимов, О.К. Викулова, Г.Р. Галстян, А.Ю. Майоров, Е.А. Трошина, В.Ю. Калашников СОГЛАСОВАННАЯ ПОЗИЦИЯ ЭНДОКРИНОЛОГОВ И ПАТОЛОГОАНАТОМОВ О КОДИРОВАНИИ ПРИЧИН СМЕРТИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ (МНЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ)	300	Dedov I.I., Frank G.A., Mokrisheva N.G., Shestakova M.V., Melnichenko G.A., Zayratyants O.V., Malkov P.G., Abrosimov A.Y., Vikulova O.K., Galstyan G.R., Mayorov A.Y., Troshina E.A., Kalashnikov V.Y. CONSENSUS POSITION OF ENDOCRINOLOGISTS AND PATHOLOGISTS ON CODING CAUSES OF DEATH IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS (EXPERT OPINION)	

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ САХАРНОГО ДИАБЕТА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: КЛИНИКО-СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПО ДАННЫМ ФЕДЕРАЛЬНОГО РЕГИСТРА САХАРНОГО ДИАБЕТА НА 01.01.2021



© И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова*, А.В. Железнякова, М.А. Исаков

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Одним из приоритетных направлений развития системы здравоохранения является снижение медико-социального ущерба, обусловленного ростом распространенности сахарного диабета (СД), что обосновывает актуальность развития регистра СД в качестве основной информационно-аналитической платформы клинико-эпидемиологического мониторинга СД в Российской Федерации (РФ).

ЦЕЛЬ. Провести динамический (2016–2020 гг.) анализ эпидемиологических характеристик СД в РФ (распространенности, заболеваемости, смертности), распространенности осложнений, состояния углеводного обмена (по уровню гликированного гемоглобина (HbA_{1c})) и динамики структуры сахароснижающей терапии (ССТ) по данным Федерального регистра СД (ФРСД).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Объект исследования: база данных регистра СД (<http://diaregistry.ru>), включающая 84 региона РФ. Данные представлены в динамике 2016–2020 гг.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Общая численность пациентов с СД в РФ, состоящих на диспансерном учете, на 01.01.2021 г., по данным регистра, составила 4 799 552 (3,23% населения РФ), из них: СД1 — 5,5% (265,4 тыс.), СД2 — 92,5% (4,43 млн), другие типы СД — 2,0% (99,3 тыс.). Динамика распространенности составила при СД1 168,7→180,9/100 тыс. населения, при СД2 2709→3022/100 тыс. населения; заболеваемости — при СД1 10,5→7,7/100 тыс. населения, при СД2 219,6→154,2/100 тыс. населения. Половозрастные характеристики: доля мужчин при СД1 54%, при СД2 30%; наибольшая доля пациентов с СД1 в возрасте 30–39 лет, с СД2 — 65–69 лет. Смертность: СД1 3,0→2,7/100 тыс. населения, СД2 87,7→93,9/100 тыс. населения, основная доля приходится на сердечно-сосудистые причины: при СД1 38,1%, при СД2 52,0%. Средний возраст смерти при СД1 составил 53,2 года, в динамике у мужчин 50,7→50,5 года, у женщин 58,7→55,2 года; при СД2 73,5 года, у мужчин 70,2→70,1 лет, у женщин 75,7→75,4 года. Средняя длительность СД до момента смерти пациентов: при СД1 17,4→19,0 года; при СД2 11→11,4 года. Частота диабетических осложнений при СД1 и СД2: нейропатии 43,3% и 24,4%, нефропатии 25,9% и 18,4%, ретинопатии 31,7% и 13,5% соответственно. Доля пациентов с $HbA_{1c} < 7\%$: при СД1 32,3%→36,9%, при СД2 51,9%→52,1%, с $HbA_{1c} \geq 9,0\%$: при СД1 23,1%→18,7%, при СД2 8,9%→8,0%. Структура терапии при СД2: пероральные сахароснижающие препараты (ССП) — 76,2% пациентов (монотерапия — 44,1%; комбинация 2-х ССП — 28,9%, 3-х препаратов — 3,2%), инсулинотерапия — 18,8%, без медикаментозной терапии — 4,9%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Выполненный анализ демонстрирует важность динамической оценки эпидемиологических характеристик и мониторинга клинических данных о пациентах с СД посредством регистра для оценки качества оказания диабетологической помощи и перспектив ее развития.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет (СД); регистр сахарного диабета (ФРСД); распространенность; заболеваемость; смертность; сахароснижающая терапия

EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF DIABETES MELLITUS IN THE RUSSIAN FEDERATION: CLINICAL AND STATISTICAL ANALYSIS ACCORDING TO THE FEDERAL DIABETES REGISTER DATA OF 01.01.2021

© Ivan I. Dedov, Marina V. Shestakova, Olga K. Vikulova*, Anna V. Zheleznyakova, Mikhail A. Isakov

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND. One of the priority directions in the development of the health care system is to reduce the medical and social damage caused by the increase in the prevalence of diabetes mellitus (DM). From this point of view, the development of a diabetes register is very important as the main information and analytical platform for clinical and epidemiological monitoring of diabetes in the Russian Federation (RF).

AIMS. The aim of our study was to analyze a dynamic (2016–2020) of the epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation (prevalence, morbidity, mortality), the prevalence of complications, the level of HbA_{1c} and the dynamics of the structure of glucose-lowering therapy (GLT) according to the Federal Diabetes Register (FDR).



MATERIALS AND METHODS. The database of FRD (<http://diaregistry.ru>) 84 regions of the RF. The data are presented in dynamics 2016→2020.

RESULTS. The total number of DM patients in the RF as of 01.01.2021 was 4,799,552 (3.23% of the population), including: Type 1 (T1) — 5.5% (265.4 ths), T2 — 92.5% (4.43 million), other DM types — 2.0% (99.3 ths). The dynamics of prevalence was 168.7→180.9/100 ths people with T1, and 2709 → 3022/100 ths people with T2; morbidity in T1 10.5→7.7/100 ths population, in T2 219.6→154.2/100 ths population. Age and sex characteristics: the proportion of men in T1 — 54%, in T2 — 30%; the max proportion of patients with T1 at the age of 30–39 years, T2 65–69 years. Mortality: T1 3.0 → 2.7/100 ths population, T2 87.7→93.9/100 ths of the population, the main cause of death was cardiovascular: in T1 38,1% cases, in T2 — 52,0%. Life expectancy (average age of death of patients): T1 was 53.2 years, the dynamics in males 50.7 → 50.5 years, females 58.7→55.2 years; in T2 — 73.5 years, males 70.2→70.1 years, females 75.7→75.4 years. The dynamic of DM duration until the death: in T1 17.4→19.0 years; in T2 11→11.4 years. The incidence of diabetic complications in T1 and T2 patients: neuropathy 43.3% and 24.4%, nephropathy (CKD) 25.9% and 18.4%, retinopathy 31.7% and 13.5%, respectively. The proportion of patients with HbA_{1c} <7%: in T1 32.3%→36.9%, in T2 51.9%→52.1%, with HbA_{1c} ≥ 9.0% in T1 23.1%→18.7%, in T2 8.9%→8.0%. The structure GLT in T2 patients: glucose lowering medications (GLM) — 76.2% (monotherapy — 44.1%; combination of 2 GLM — 28.9%, 3 GLM — 3.2%), insulin therapy in 18,8%, without drug therapy in 4.9%.

CONCLUSIONS. The performed analysis demonstrates the importance of dynamic assessment of epidemiological characteristics and monitoring of clinical data on patients with diabetes through a registry for assessing the quality of diabetes care and the prospects for its development.

KEYWORDS: *diabetes mellitus (DM); the register of diabetes mellitus (FDR); diabetes prevalence; mortality in DM; cause of death; hypoglycemic therapy*

Сахарный диабет (СД) относится к категории социально значимых неинфекционных заболеваний с эпидемическими темпами роста распространенности. По последним данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF), количество пациентов с СД в мире достигло 463 млн, что опередило ранее прогнозируемые темпы прироста на 10–12 лет, а к 2045 г. ожидается увеличение на 51%, до 700 млн человек [1]. В Российской Федерации (РФ), как и во многих странах мира, продолжается рост распространенности СД — с 2000 г. численность пациентов с СД увеличилась более чем в 2 раза [2].

В РФ в 1996 г. в рамках Федеральной целевой программы «Сахарный диабет» был организован общенациональный Федеральный регистр пациентов с СД (ФРСД) [3]. С 2014 г. ФРСД был переведен в онлайн-формат ввода данных, что позволило осуществлять клинко-эпидемиологический мониторинг ключевых показателей заболевания в режиме реального времени в масштабах всей страны. За прошедшие 25 лет работа регистра сыграла ключевую роль в оценке распространенности СД и диабетических осложнений. Потенциал практического применения регистра связан с его использованием не только в качестве статистической системы эпидемиологических характеристик СД, но именно ключевых клинко-практических аспектов: анализа сахароснижающей терапии (ССТ), ее соответствия клиническим рекомендациям, внедрения инновационных препаратов и других клинических и организационных показателей диабетологической службы.

Опыт работы в течение 2020 г. в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) показал преимущества регистра как системы непрерывного мониторинга с СД в режиме реального времени в плане наиболее эффективной стратегии ведения пациентов для снижения риска неблагоприятных исходов [4].

Задачи регистра СД в рамках основных направлений деятельности НМИЦ включают:

- оценку распространенности СД и диабетических осложнений в России в целом и в субъектах РФ;
- анализ заболеваемости СД;
- анализ уровня и причин смертности пациентов с СД;
- оценку потребности в лекарственных препаратах и средствах самоконтроля;
- анализ соответствия ССТ в реальной клинической практике существующим клиническим рекомендациям и стандартам оказания медицинской помощи;
- анализ эффективности внедрения и доступности новых диагностических и лечебных методов.

Регистр позволяет увидеть фактическое состояние диабетологической помощи (уровень HbA_{1c}, частоту осложнений, структуру терапии, структуру смертности); оценить соответствие реальной клинической помощи стандартам ведения пациентов с СД; провести анализ причин, препятствующих достижению целевых показателей контроля СД; провести выбор приоритетных направлений развития диабетологической службы в масштабах отдельного лечебно-профилактического учреждения (ЛПУ), региона, РФ; осуществлять контроль за льготным лекарственным обеспечением на региональном и федеральном уровне.

ЦЕЛЬ

Провести динамический анализ эпидемиологических характеристик СД в РФ (распространенности, заболеваемости, смертности), распространенности осложнений, состояния углеводного обмена (по уровню гликированного гемоглобина (HbA_{1c})) и динамики структуры ССТ по данным ФРСД.

МЕТОДЫ

Объектом исследования являлась база данных ФРСД, включающая 84 региона РФ, на 01.01.2021 г.

При расчете показателей распространенности и заболеваемости СД использовались данные численности населения субъектов РФ Федеральной службы государственной статистики (Росстат) [5]. По данным Росстат также указана численность пациентов с СД в Чукотском автономном округе, не включенном в регистр.

Показатели распространенности и заболеваемости СД 1 и 2 типа (СД1 и СД2) представлены в динамике за период 2016–2020 гг.

Анализ половозрастных характеристик представлен за 2020 г.; в него включались пациенты с наличием всех необходимых параметров (пол, возраст, тип СД) и исключались пациенты с ошибочными демографическими характеристиками.

Динамика причин смерти, контроля углеводного обмена и структуры ССТ представлена по данным ФРСД (84 региона) за 2020 г. и в динамике 2016–2020 гг. Из динамического анализа ССТ исключались пациенты, у которых не заполнен раздел терапии.

Терминология

Распространенность — показатель, оценивающий количество всех случаев заболевания, зарегистрированных в текущем календарном году, рассчитывается на 100 тыс. населения соответствующей возрастной группы.

Заболеваемость (первичная, по обращаемости) — показатель, оценивающий количество новых случаев заболевания, впервые зарегистрированных в текущем календарном году, рассчитывается на 100 тыс. населения соответствующей возрастной группы.

Смертность — показатель, оценивающий количество смертей у лиц с данным заболеванием, рассчитывается на 100 тыс. населения соответствующей возрастной группы.

Дети — лица в возрасте до 15 лет (0–<15).

Подростки — лица в возрасте от 15 лет до 18 лет (15–<18).

Взрослые — лица старше 18 лет.

Этическая экспертиза

Протокол исследования №20 от 14 декабря 2016 г. был рассмотрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, принято положительное решение.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ распространенности сахарного диабета в Российской Федерации

На 01.01.2021 г. в онлайн-регистр СД включено 84 региона РФ, 4658 ЛПУ. Общая численность пациентов с СД в РФ, состоящих на диспансерном учете, на 01.01.2021 г., по данным регистра, составила 4 799 552 (3,23% населения РФ), из них: СД1 — 5,5% (265,4 тыс.), СД2 — 92,5% (4,43 млн), другие типы СД — 2,0% (99,3 тыс.) (рис. 1). Группа «другие типы СД» включала пациентов с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) — 67,3 тыс., нарушением гликемии натощак (НГН) — 12,1 тыс., гестационным СД (9,4 тыс.) и другими типами СД (10,4 тыс.).

Показатели распространенности СД1 и СД2 в РФ по данным каждого региона на 01.01.2021 г. представлены на рис. 2 и 3. Показатели распространенности СД в каждом из 85 регионов в различных возрастных группах (Чукотский АО по данным Росстат) представлены в приложении 1, табл. 1–4: все возрастные группы, дети, подростки и взрослые соответственно.

Распространенность СД1 в 2020 г. в среднем в РФ составила **180,9/100 тыс.** населения (рис. 2), наблюдались различия между регионами с присутствием «географического градиента»: большей распространенностью СД1 в северо-западных регионах нашей страны.

Распространенность СД2 в 2020 г. в среднем в РФ составила **3022,1/100 тыс.** населения (рис. 3). Выраженную вариабельность между регионами при СД2 сложно трактовать этническими и генетическими различиями. Учитывая общепопуляционные факторы развития СД2, на показатель распространенности могут влиять организационные факторы, такие как различия в скрининге СД и эффективности его выявления в группах риска.

Показатели распространенности СД1 и СД2 в динамике за период 2016–2020 гг. представлены на рис. 4 — отмечается увеличение распространенности обоих типов СД, преимущественно за счет СД2.

Анализ заболеваемости сахарным диабетом в Российской Федерации

Динамика заболеваемости СД в 2016–2020 гг. составила при СД1 10,5–7,7/100 тыс. населения, при СД2 — 219,6–154,2/100 тыс. населения, абсолютные значения представлены на рис. 5. С 2016 г. отмечался прирост более 300 тыс.

	СД 1	СД 2
Дети, n	31 407	673
Подростки, n	11 544	250
Взрослые, n	222 449	4 433 953
Всего, n	265 400	4 434 876
Другие типы СД, n	99 276	
Всего на 01.01.2021 г.	4 799 552	

Рис. 1. Общая численность пациентов (n) с сахарным диабетом в Российской Федерации на 01.01.2021.

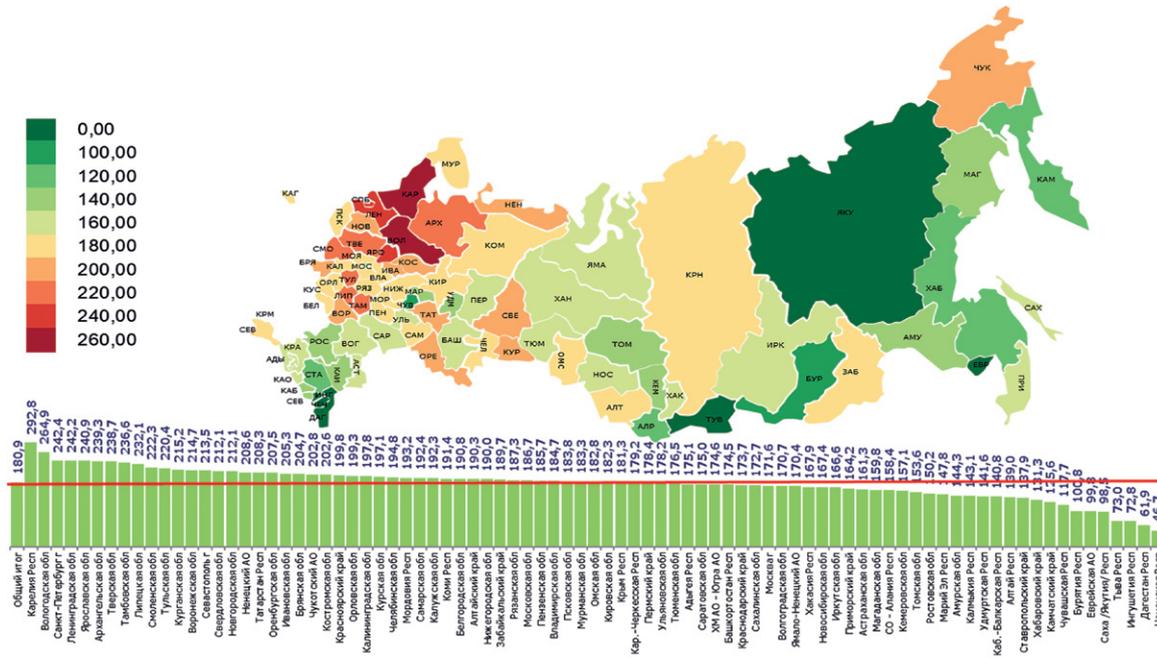


Рис. 2. Распространенность сахарного диабета 1 типа на 100 тыс. населения, 85 регионов Российской Федерации, 01.01.2021 г. (1 регион по данным Росстат).

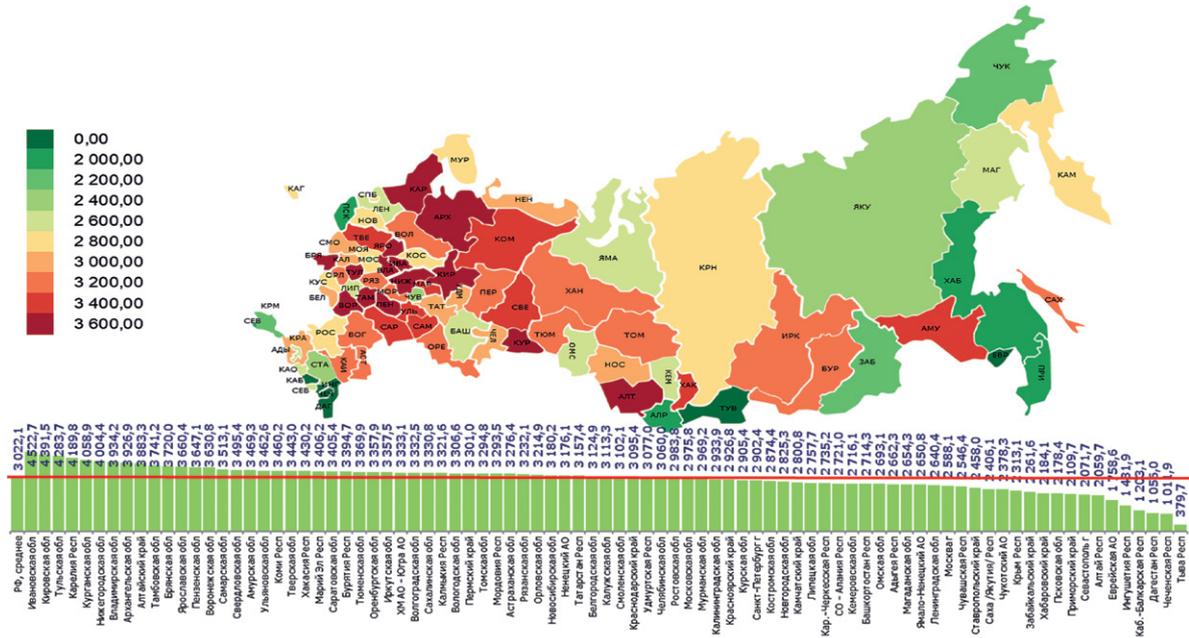


Рис. 3. Распространенность сахарного диабета 2 типа на 100 тыс. населения, 85 регионов Российской Федерации, 01.01.2021 г. (1 регион по данным Росстат).

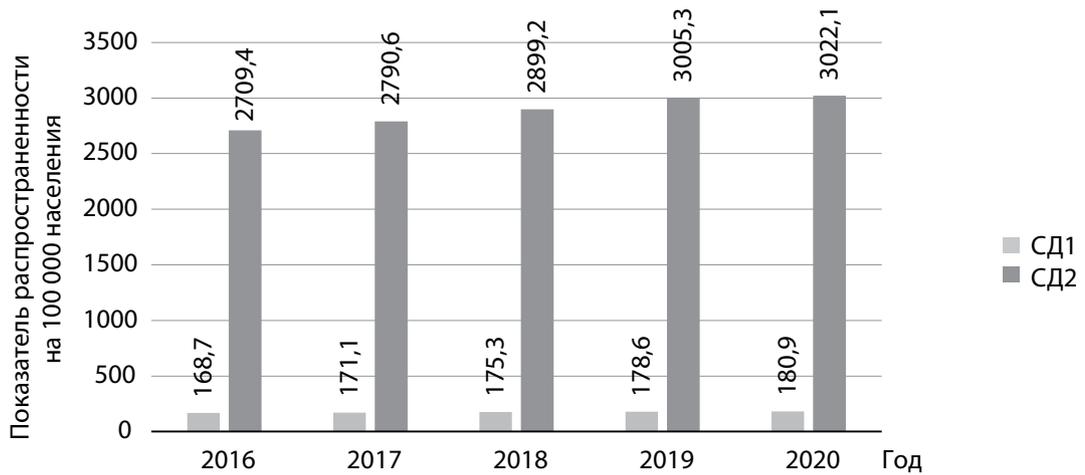


Рис. 4. Динамика распространенности сахарного диабета на 100 тыс. населения, 85 регионов Российской Федерации, 2016–2020 гг.

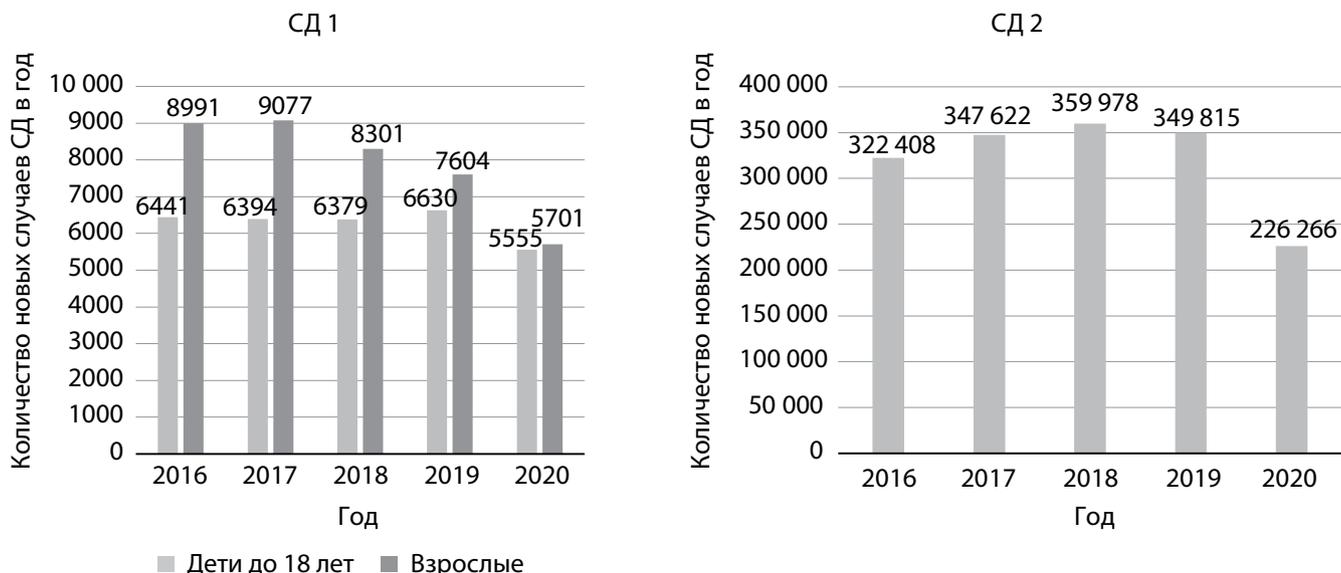


Рис. 5. Динамика заболеваемости сахарным диабетом в Российской Федерации, при сахарном диабете 1 типа выделены возрастные группы дети и подростки до 18 лет и взрослые, новые случаи сахарного диабета в год, 2016–2020 гг.

новых пациентов с СД2 и 10–15 тыс. пациентов с СД1 ежегодно (рис. 5). В 2020 г. впервые выявлено 11 256 новых случаев СД1 и 226 266 СД2, что по сравнению с 2016 г. составляет снижение на –20,9% при СД1 и –35,3% при СД2. В 2020 г. наблюдалось значительное снижение числа новых случаев впервые выявленного СД, что связано с изменением стандартной поликлинической работы на уровне первичного звена в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции и самоизоляции пациентов. Снижение регистрации впервые выявленного СД может стать фактором ухудшения гликемического контроля, вероятности несвоевременного обучения пациента и, как следствие, — повышения риска развития осложнений в перспективе.

В последние 5 лет отмечается снижение количества новых «регистрируемых» случаев СД1 среди взрослых пациентов (рис. 5), возможно, обусловленное изменением кодирования. С одной стороны, это может быть связано со снижением заболеваемости среди взрослых пациентов при стабильных показателях у детей и подростков до 18 лет. Среди возможных причин — уменьшение неправильной регистрации СД2 на инсулинотерапии, которых относили в группу пациентов с СД1

с кодами Е10, что зачастую отмечалось в более ранние периоды.

Данные по отдельным регионам представлены в приложении 2, табл. 1. Широкая вариабельность показателей заболеваемости СД в регионах свидетельствует о влиянии организационных факторов: работы по активному скринингу и выявлению СД в группах риска.

Клиническая характеристика пациентов с СД в Российской Федерации

Половозрастные характеристики

Распределение по полу среди пациентов с СД в РФ представлено на рис. 6. При СД1: 54% мужчин (143,6 тыс.) и 46% женщин (121,8 тыс.), при СД2: 30% мужчин (1 млн 331 тыс.) и 70,0% женщин (3 млн 103 тыс.).

В распределении по возрасту при СД1 (рис. 7) отмечено постепенное возрастание доли пациентов с возраста 0–4 года с пиком распространенности в возрасте 30–39 лет (24,5% мужчин и 21,8% женщин) и наибольшим количеством пациентов в возрастных группах от 26 до 50 лет как у мужчин, так и у женщин (52,7%/75,6 тыс. и 45,8%/ 55,7 тыс. соответственно). При СД2 отмечено

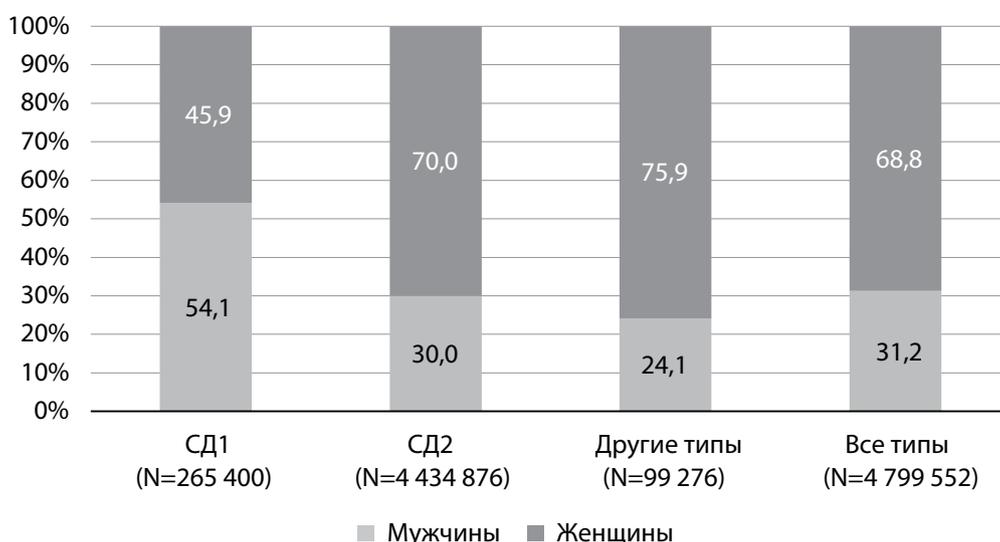


Рис. 6. Распределение по полу пациентов с сахарным диабетом в Российской Федерации, 01.01.2021.

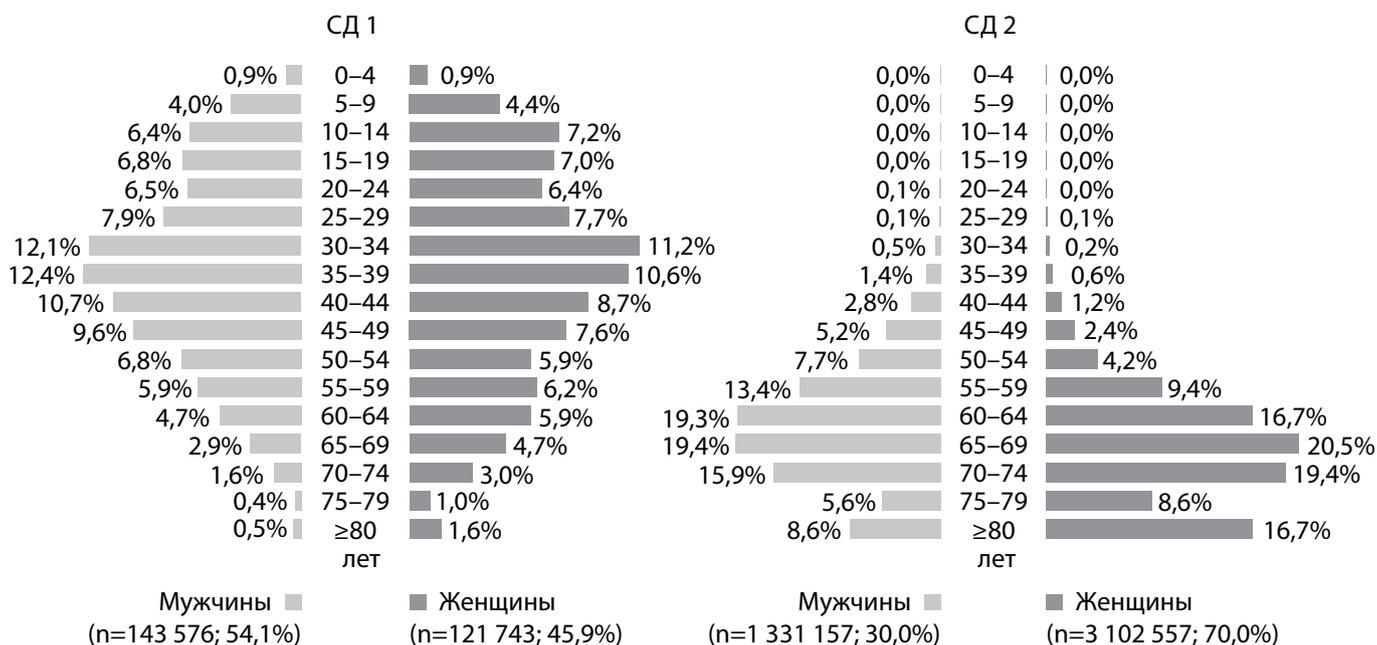


Рис. 7. Половозрастные характеристики пациентов с сахарным диабетом в Российской Федерации, 01.01.2021.

Таблица 1. Половозрастная характеристика пациентов старших возрастных групп

Категория пациентов	Всего, человек	CD 1		CD 2			
		всего, человек	% всех пациентов с CD1	из них мужчин, %	всего, человек	% всех пациентов с CD2	из них мужчин, %
Старше 65 лет	2 702 177	20 269	7,6%	38,3%	2 681 908	60,5%	24,6%
Из них 80 лет и старше	636 139	2575	1,0%	26,5%	633 564	14,3%	18,1%

постепенное увеличение количества пациентов с возрастом 30 лет с пиком распространенности в возрасте 65–69 лет у мужчин (19,4%) и женщин (20,5%) (рис. 7).

Характеристика пациентов старшей возрастной группы, включая когорту пациентов старше 80 лет, представлена в табл. 1. Общее количество пациентов старше 65 лет, по данным ФРСД на 01.01.2021, составило 2,7 млн, что составляет 7,6% от общего количества пациентов с CD1 и 60,5% — пациентов с CD2. Общее количество пациентов старше 80 лет — 636,1 тыс., что составляет 1,0% от общего количества пациентов с CD1 и 14,3% — пациентов с CD2 (табл. 1).

Анализ смертности при сахарном диабете в Российской Федерации

В 2020 г. зарегистрировано 143 323 случаев смерти пациентов с CD, из них:

- CD1: 2,7/100 тыс. населения, 3932 пациента (2,7%), динамика с 2016 г. 3,0–2,7/100 тыс. населения, что составляет -9,1%;
- CD2: 93,9/100 тыс. населения, 137 859 пациентов (96,2%), динамика с 2016 г. 87,7–93,9/100 тыс. населения, что составляет +0,7%;
- другие типы CD: 1,0/100 тыс. населения, 1532 пациента (1,1%).

Показатели смертности при CD в различных возрастных группах, по данным ФРСД по каждому из 85 регионов, представлены в Приложении 3, табл. 1.

Структура причин смерти пациентов с CD по данным ФРСД представлена на рис. 8. Среди причин смерти па-

циентов с CD ведущие позиции продолжают занимать болезни системы кровообращения (БСК) [6, 7]. Основной причиной смерти пациентов с CD являлись: инфаркт миокарда (ИМ), нарушения мозгового кровообращения (НМК), хроническая сердечно-сосудистая недостаточность и острые сердечно-сосудистые события (нарушения ритма, тромбоэмболия легочной артерии, тромбозы, внезапная сердечно-сосудистая смерть, кардиогенный шок, отек мозга), которые стали причиной смерти 38,1% пациентов с CD1 и 52,0% пациентов с CD2. Среди причин смерти, не связанных с CD, онкологическая патология сохраняет второе место после БСК в структуре смертности пациентов с CD 2 (10,1%).

При этом доля пациентов, умерших от непосредственно диабетических причин, связанных с острыми и хроническими диабетическими осложнениями (комы, гангрены, терминальная стадия диабетического поражения почек), значительно ниже — суммарно 9,4% при CD1 и 2,5% при CD2.

Динамика структуры причин смертности при обоих типах CD в 2016–2020 гг. представлена на диаграммах (рис. 9 и 10).

Отмечаются снижение доли умерших вследствие «истинных диабетических» причин: (диабетической комы (с 3,1 до 1,8% при CD1, с 0,4 до 0,2% при CD2) и относительно стабильный уровень смертности вследствие терминальной хронической почечной недостаточности (тХПН) (6,7–6,9% при CD1 и 1,6–2,0% при CD2). Отмечается увеличение доли умерших от старости при CD2 с 5,2 до 7,4%, что отражает

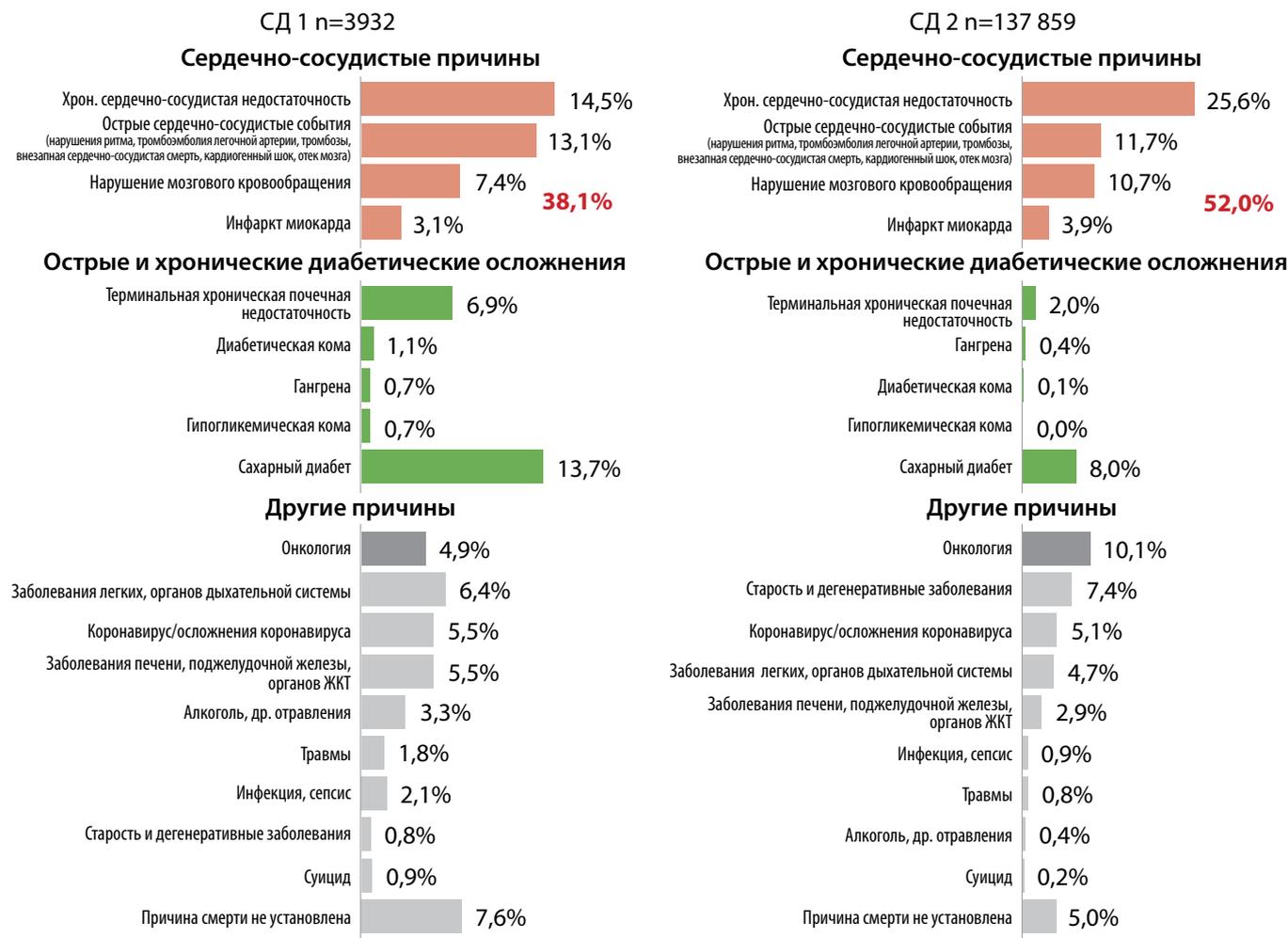


Рис. 8. Структура смертности пациентов с сахарным диабетом (по непосредственной причине смерти) по данным Федерального регистра пациентов с сахарным диабетом, 2020 г.

улучшение качества оказания медицинской помощи пациентам с СД, позволяющее дожить до естественной смерти.

В 2020 г. отмечается значительное увеличение доли умерших от других установленных причин смерти до 26,1% при СД1 и 15,3% при СД2 (рис. 9–10), что во многом обусловлено влиянием пандемии COVID-19. Так, при дополнительном анализе структуры этой графы при СД2 (рис. 11) было 5% умерших от коронавируса/ его осложнений и отмечалось увеличение доли умерших от заболеваний органов дыхания в 2 раза — до 4,73%, при этом доля других причин смерти в данном разделе не изменилась (рис. 11).

К сожалению, также увеличилась доля пациентов, у которых причина смерти указана как «сахарный диабет» без указания непосредственной причины смерти: по сравнению с 2016 г. данный показатель вырос при СД1 с 5,6 до 13,7%, при СД2 — с 2,5 до 8,0%. Данный факт не связан с истинным увеличением смертности пациентов от СД, а объясняется организационно-административными причинами, связанными с исполнением рекомендаций по кодированию смерти пациентов с СД — письмо Минздравсоцразвития РФ от 26.04.2011 N 14-9/10/2-4150 [8]. Согласно данному документу, в случае смерти пациента с СД от ИМ, острых форм цереброваскулярной болезни и сердечной недостаточности, первоначальной причиной смерти стали указывать СД, а острые формы ишемической и цереброваскулярной болезни — только его осложнениями, что значительно повлияло на структуру смертности. Тем не менее, доля БСК в структуре смертности пациентов с СД остается значи-

тельной при обоих типах СД, практически без динамики за последние 5 лет (рис. 9 и 10).

Показатели среднего возраста смерти и длительность СД до момента смерти в 2016–2020 гг. у мужчин и женщин представлены в табл. 2. Отмечено увеличение длительности СД до момента смерти как у мужчин, так и у женщин: при СД1 с 17,4 до 19,1 года, при СД2 — с 11,0 до 11,4 года.

Учитывая факт неизбежности смерти по той или иной причине, возраст смерти становится ключевым критерием, отражающим успешность мер, направленных на снижение смертности.

При анализе возраста смерти становится очевидной выраженная диссоциация в зависимости от причины смерти при обоих типах СД.

Так, средний возраст смерти при СД1 без учета пола составляет 53,2 года (табл. 2, рис. 12). В более старшем возрасте фиксируется смерть от таких причин, как старость и дегенеративные заболевания (средний возраст смерти 70,0 года), хронической сердечно-сосудистой недостаточности (60,8 года), ИМ (59,3 года), онкологии (57,9 года) и НМК (56,4 года). Ниже черты среднего возраста смерти при СД1 находятся причины, связанные с неудовлетворительным контролем СД: диабетические комы (40,6 года), гипогликемические комы (41,0 года), а также инфекции, сепсис (42,1 года). И наиболее «молодой возраст смерти» отмечался по причинам, которые можно классифицировать как следствие социальных факторов: алкоголь (42,2 года), суицид (43,3 года) и травмы (45,5 года).

При СД2 (рис. 13) старше среднего возраста смерти в 73,5 года находились такие причины, как старость

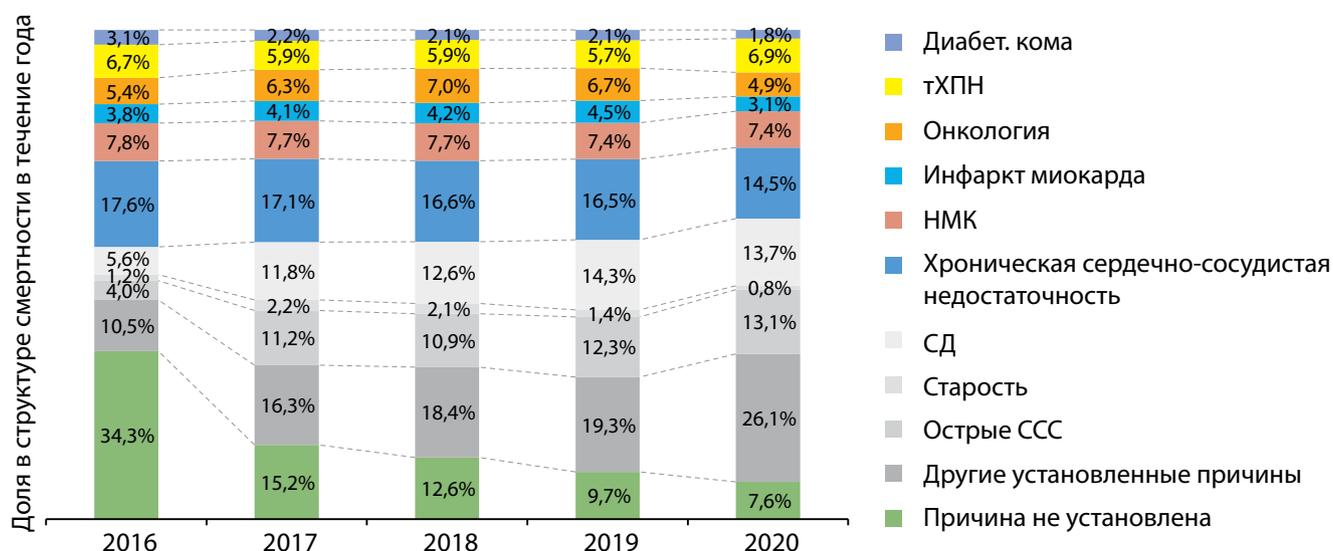


Рис. 9. Динамика структуры причин смерти при сахарном диабете 1 типа 2016–2020 гг. по данным Федерального регистра пациентов с сахарным диабетом (тХПН — терминальная хроническая почечная недостаточность; НМК — нарушение мозгового кровообращения; СД — сахарный диабет; ССС — сердечно-сосудистые события).

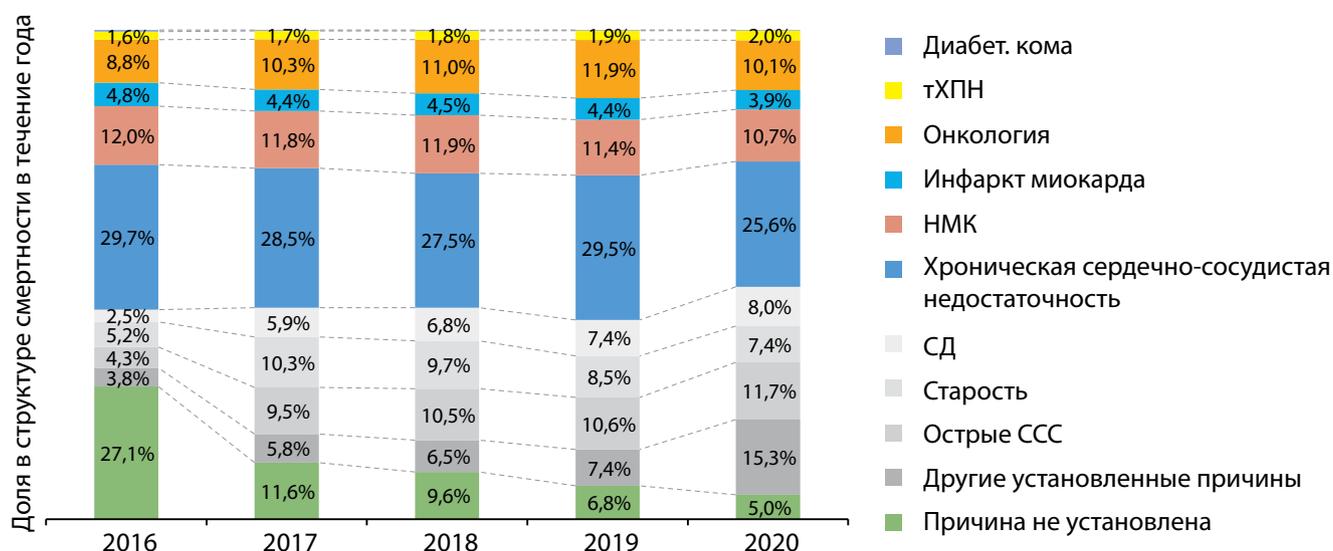


Рис. 10. Динамика структуры причин смерти при сахарном диабете 2 типа 2016–2020 гг. по данным Федерального регистра пациентов с сахарным диабетом (тХПН — терминальная хроническая почечная недостаточность; НМК — нарушение мозгового кровообращения; СД — сахарный диабет; ССС — сердечно-сосудистые события).

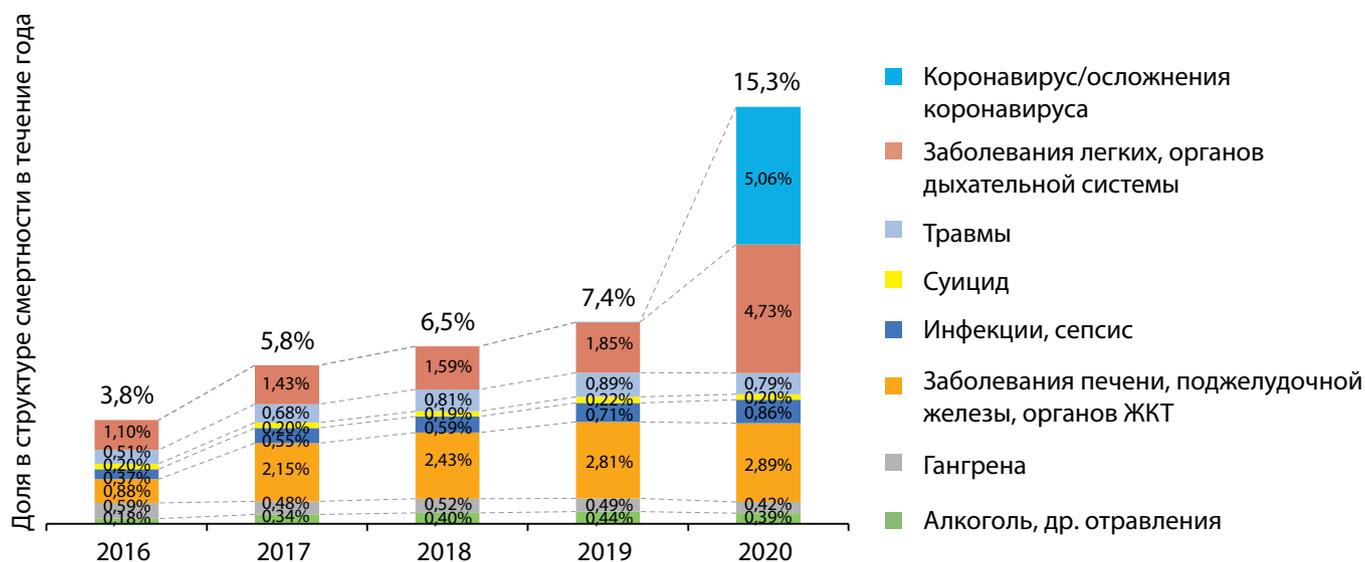


Рис. 11. Динамика структуры других установленных причин смерти при сахарном диабете 2 типа 2016–2020 гг.

Таблица 2. Средний возраст смерти пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов по данным Федерального регистра пациентов с сахарным диабетом, 2016–2020 гг.

Показатель		СД 1					СД 2				
		2016	2017	2018	2019	2020	2016	2017	2018	2019	2020
Средний возраст смерти, лет	Женщины	58,7	58,4	58,4	57,7	55,2	75,7	76,2	76,1	76,0	75,4
	Мужчины	50,7	50,7	50,5	50,9	50,5	70,2	70,5	70,4	70,3	70,1
	Все пациенты	53,9	53,8	53,5	53,6	52,3	73,9	74,3	74,2	74,1	73,5
Длительность СД до момента смерти, лет	Женщины	20,1	20,8	21,8	22,7	22,3	11,8	12,2	12,3	12,3	12,3
	Мужчины	15,6	15,9	16,4	16,7	17,1	9,2	9,5	9,5	9,5	9,6
	Все пациенты	17,4	17,9	18,4	19,0	19,1	11,0	11,3	11,4	11,4	11,4

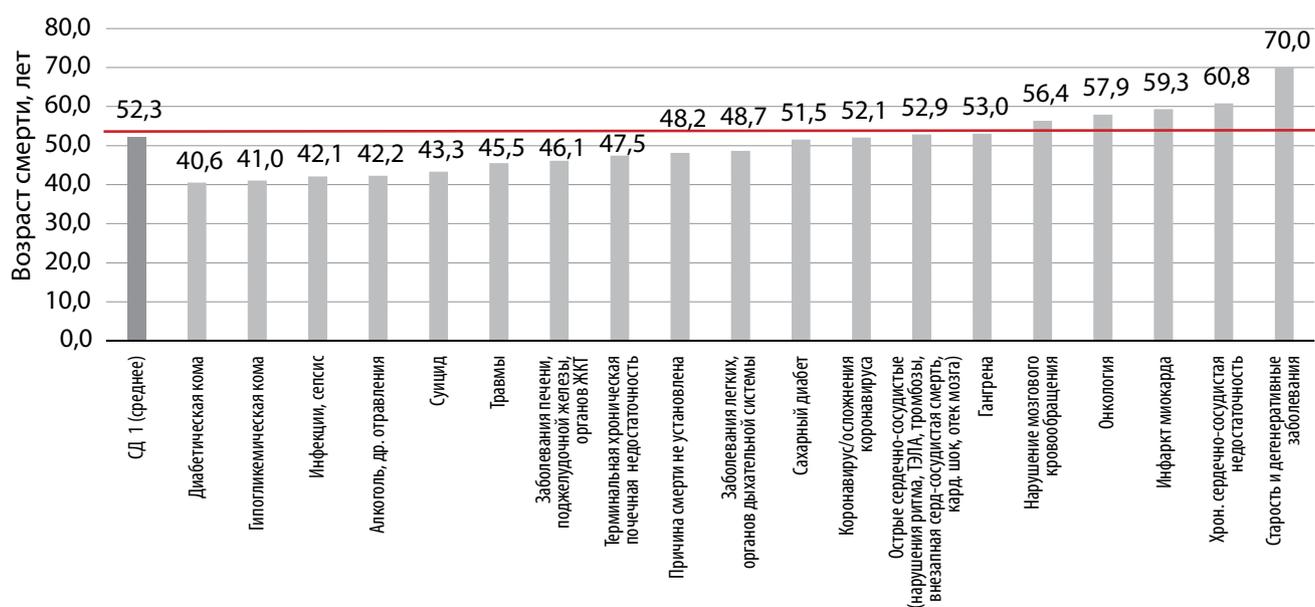


Рис. 12. Фактическая продолжительность жизни (средний возраст смерти) при сахарном диабете 1 типа в зависимости от причины смерти, 2020 г. по данным Федерального регистра пациентов с сахарным диабетом.

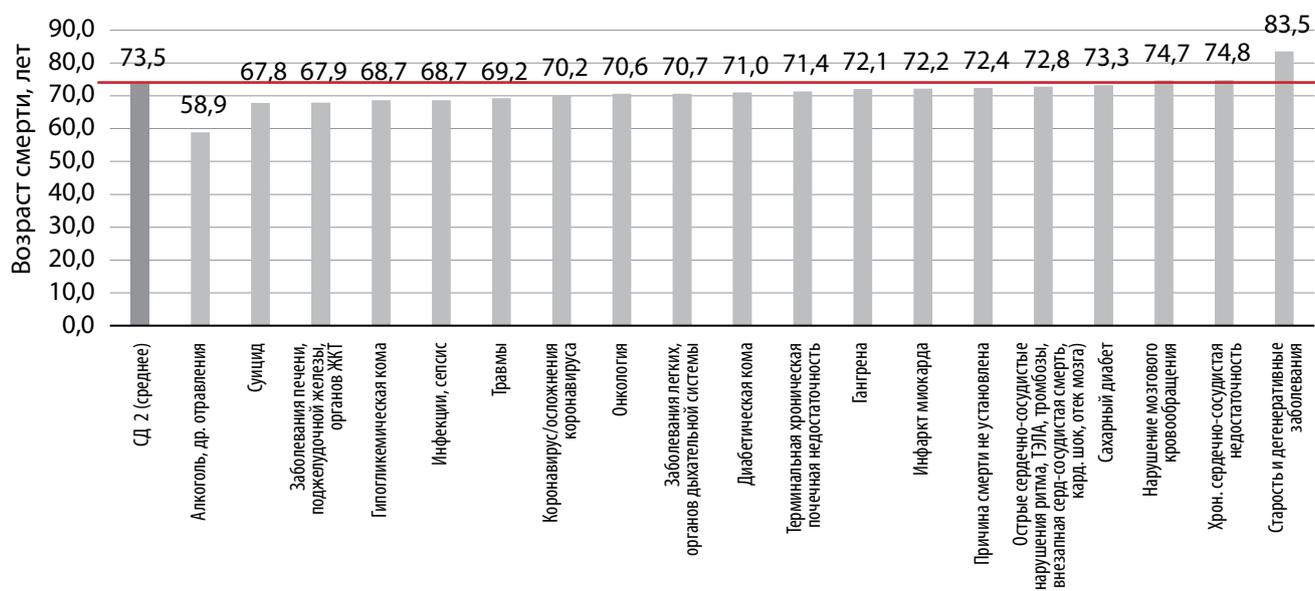


Рис. 13. Фактическая продолжительность жизни (средний возраст смерти) при сахарном диабете 2 типа в зависимости от причины смерти, 2020 г. по данным Федерального регистра пациентов с сахарным диабетом.

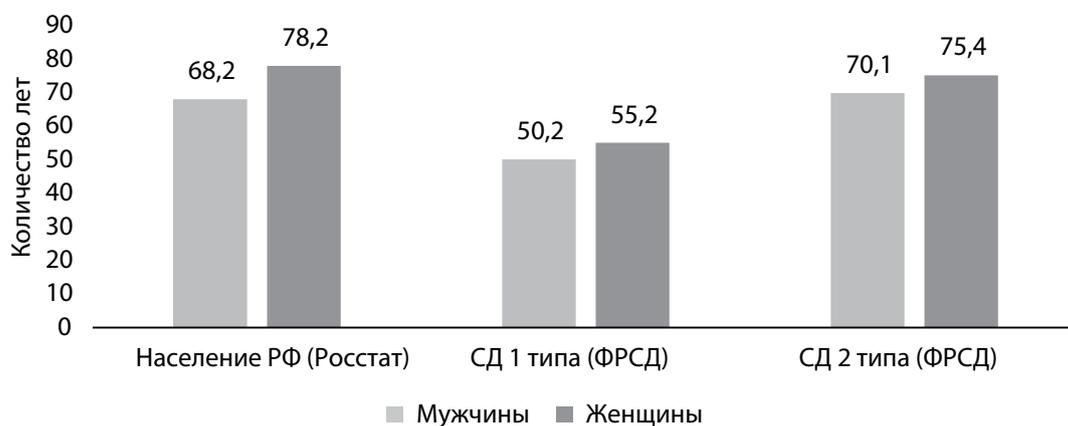


Рис. 14. Фактическая продолжительность жизни (средний возраст смерти). Данные Росстат (общая популяция, 2019 г.) и Федерального регистра пациентов с сахарным диабетом 2020 г.

и дегенеративные заболевания (83,5 года), хроническая сердечно-сосудистая недостаточность (74,8 года) и НМК (74,7 года). Возраст смерти от ИМ — 72,2 года, от гангрены — 72,1 года. Возраст смерти от диабетических причин вследствие острых (комы) и хронических осложнений (тХПН), как и при СД1, был ниже среднего возраста смерти, наиболее «молодой возраст смерти» — в группе социальных причин.

По последним имеющимся данным Росстат, средняя продолжительность жизни в общей популяции составляет у мужчин 68,2 года, у женщин — 78,2 года (рис. 14) [9]. Таким образом, фактическая продолжительность жизни пациентов с СД2 сопоставима со средними показателями общей популяции без СД2 (рис. 14).

Анализ распространенности осложнений при сахарном диабете в Российской Федерации

Регистр позволяет оценивать распространенность осложнений СД и их стадию. Наибольшая частота отмечается у микрососудистых осложнений: диабетиче-

ская нейропатия (ДН) — 43,3% и 24,4% при СД1 и СД2, диабетическая нефропатия, хроническая болезнь почек (ХБП) — 25,9% и 18,4%, диабетическая ретинопатия (ДР) — 31,7% и 13,5% соответственно (рис. 15).

В отношении макрососудистых осложнений, для которых характерно многофакторное развитие, отмечена относительно меньшая частота: при СД1/СД2 частота ИБС 2,5%/10,1%, ИМ — 1,0%/3,5%. Однако учитывая общую численность пациентов с СД2 более 4,4 млн, количество пациентов с сердечной недостаточностью, атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и ХБП превышает 1,7 млн. Стоит учитывать, что в регистре фиксируются только верифицированные диагнозы, поэтому в отсутствие специализированного обследования истинная частота может недооцениваться [10]. Так, при активном скрининге по данным Диамодуля, частота ССЗ в 1,5–2 раза выше, несмотря на тенденции к положительной динамике по сравнению с периодом выездов в 2000-х гг. в рамках Федеральной целевой программы (ФЦП) [10].

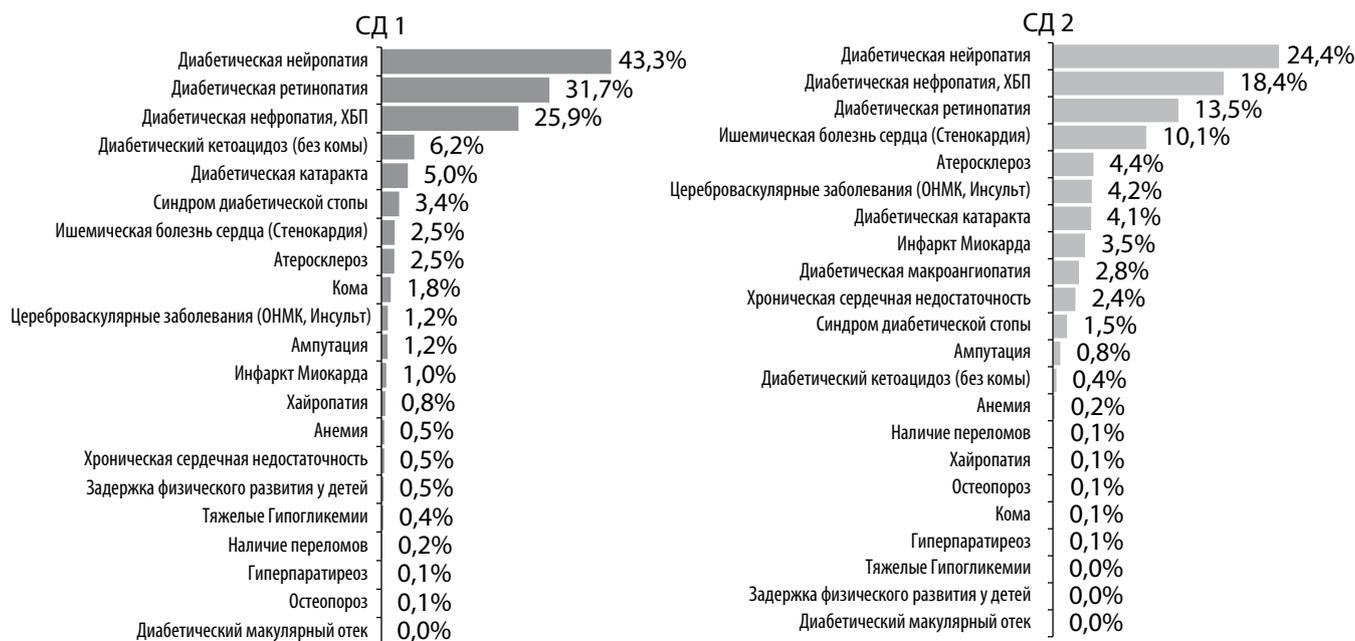


Рис. 15. Распределение частоты осложнений при сахарном диабете 1 и 2 типов в Российской Федерации на 01.01.2021 (при сахарном диабете 1 типа n=265 400, при сахарном диабете 2 типа — n=4 434 876).

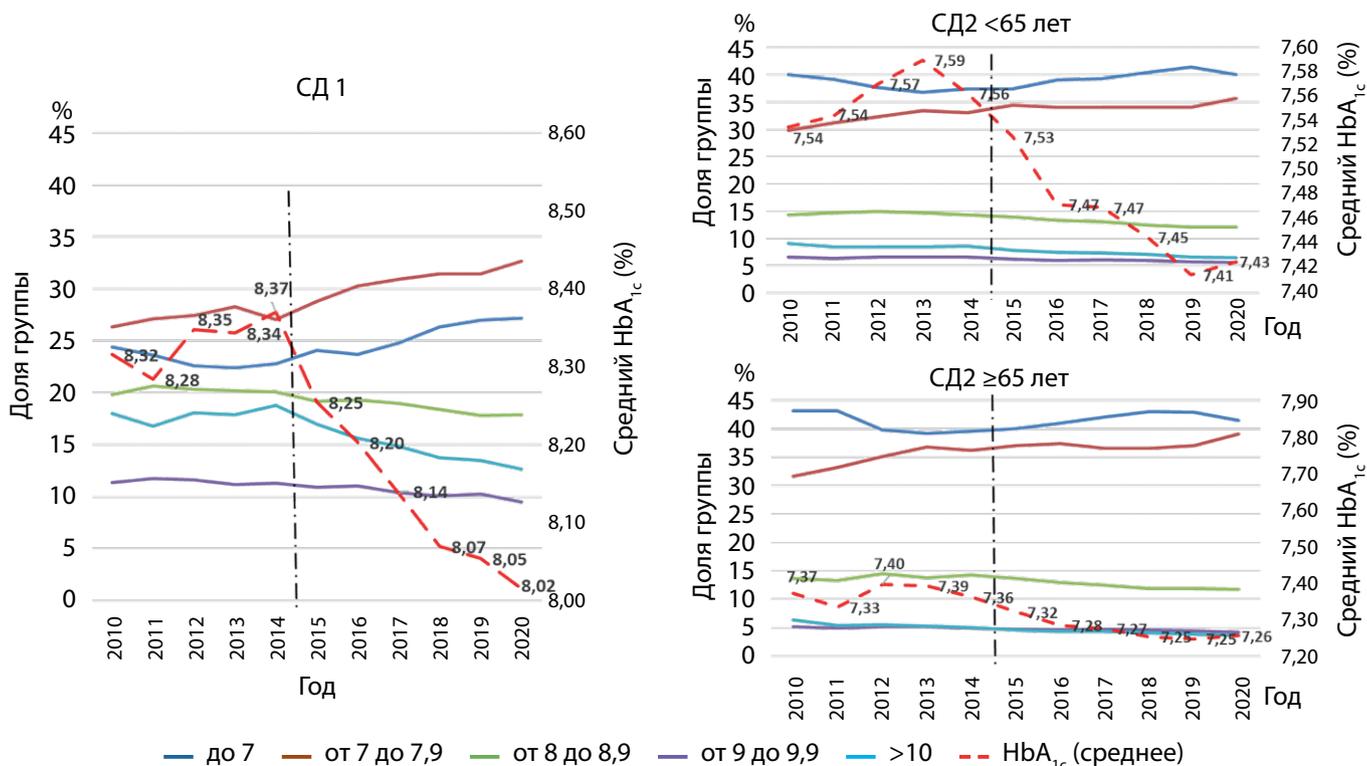


Рис. 16. Динамика гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) у пациентов с сахарным диабетом по данным Федерального регистра пациентов с сахарным диабетом в Российской Федерации 2010–2020 гг. С 2014 года начат дополнительный расчет HbA_{1c} по данным глюкозы (отмечено вертикальной пунктирной линией).

Основную угрозу представляют терминальные стадии диабетических осложнений. За последние годы отмечается положительная динамика уменьшения частоты терминальных стадий ДР (слепоты) и ХБП (диализ), а также доли высоких ампутаций [11]. В анализируемый период 2016–2020 гг. данные тенденции сохраняются: отмечается снижение

- слепоты при СД1 с 105,9 до 94,0/10 000 взрослых пациентов; при СД2 — с 17,6 до 15,3/10 000 взрослых пациентов;
- частоты ампутаций нижних конечностей при СД1 с 140,6 до 134,3/10 000 взрослых пациентов; при СД2 — с 79,0 до 76,7/10 000 взрослых пациентов;
- тХПН при СД1 с 147,05 до 137,65/10 000 взрослых пациентов; при СД2 — с 25,83 до 20,16/10 000 взрослых пациентов.

Анализ состояния компенсации углеводного обмена (уровня HbA_{1c})

Для клинической практики уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) является показателем, определяющим оценку ССТ, абсолютно необходимым для принятия решения о ее эффективности или необходимости интенсификации.

Мы провели анализ динамики контроля углеводного обмена по среднему уровню HbA_{1c} при СД1 и СД2 в период 2010–2020 гг. (рис. 16). Отмечена положительная динамика средних значений при обоих типах СД: при СД1 — с 8,51% до 8,05%, при СД2 в возрасте <65 лет — с 7,54% до 7,43%, и при СД2 в возрасте >65 лет — 7,37%–7,26%.

Распределение пациентов по диапазонам HbA_{1c} на 01.01.2021 составило:

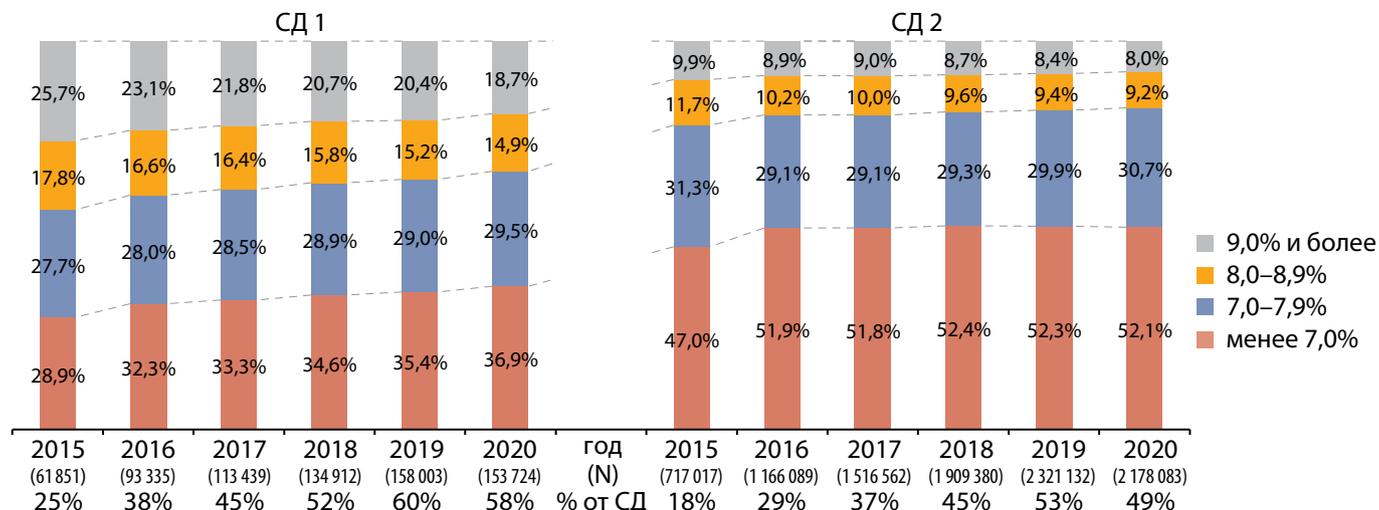


Рис. 17. Клинический статус пациентов с сахарным диабетом: гликированный гемоглобин (HbA_{1c}), 84 региона Российской Федерации, все возрастные группы, 2015–2020 гг.

Статус HbA_{1c} * Измерялся Инд. целевой HbA_{1c} 7,0 % недостижения HbA_{1c} 1,0-2,4%

HbA_{1c} (1 квартал), % 8,0 HbA_{1c} (2 квартал), % HbA_{1c} (3 квартал), %

Статус HbA_{1c} * Измерялся Инд. целевой HbA_{1c} 7,0 % недостижения HbA_{1c} Достигнут

HbA_{1c} (1 квартал), % 8,0 HbA_{1c} (2 квартал), % 7,0 HbA_{1c} (3 квартал), %

Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA_{1c}^{1,2}

Клинические характеристики/риски	Категории пациентов	Молодой возраст	Средний возраст	Пожилой возраст			
				Функционально независимые	Функционально зависимые		
					Без старческой астении и/или деменции	Старческая астения и/или деменция	Завершающий этап жизни
Нет атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний ¹ и/или риска тяжелой гипогликемии ¹		<6.5 %	<7.0 %	<7.5 %	<8.0 %	<8.5 %	Избегать гипогликемий и симптомов гипергликемии
Есть атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания и/или риск тяжелой гипогликемии		<7.0 %	<7.5 %	<8.0 %			

Рис. 18. Изображение диалогового окна регистра в разделе внесения данных гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) с возможностью выбора индивидуального целевого уровня и автоматическим расчетом процента недостижения цели.

- при СД1: уровень HbA_{1c} <7% — 36,9% пациентов, в диапазоне 7–7,9% — 29,5% пациентов, 8–8,9% — 14,9% пациентов, ≥9,0% — 18,7% пациентов;
- при СД2: уровень HbA_{1c} <7% — 52,1% пациентов, в диапазоне 7–7,9% — 30,7% пациентов, 8–8,9% — 9,2% пациентов, ≥9,0% — 8,0% пациентов (рис. 17).

Следует отметить несомненно положительную динамику охвата пациентов исследованием HbA_{1c} в период 2015–2020 гг.: при СД1 — с 25% до 58%, при СД2 — с 18% до более 49% (рис. 17). Тем не менее, согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», уровень HbA_{1c} необходимо оценивать у всех пациентов с СД [12], при этом в настоящий момент, согласно ФРСД, HbA_{1c} регистрируется только у половины пациентов. Создается впечатление, что оценка HbA_{1c} по обращаемости происходит у более активной, а соответственно, и более сохранной части пациентов. Так, по данным обследования в Диамодуле, когда исследование HbA_{1c} проводится у 100% пациентов, показатели соответствуют целевому уровню лишь у 25–28% пациентов с СД2 и 11,7–13,7% пациентов при СД1, что почти в 3 раза меньше по сравнению с данными регистра [13].

Выбор индивидуальных целей лечения зависит от множества факторов (возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни, наличия ССЗ и факторов риска тяжелых гипогликемий) [12]. В настоящее время в ФРСД введены элементы системы поддержки принятия решений, а именно — автоматический калькулятор расчета недостижения цели HbA_{1c} (рис. 18). Для большинства взрослых пациентов с СД целевым является уровень HbA_{1c} <7,0% [12], но можно установить более жесткие критерии. Изменилась возможность кратности ввода показателя: не 1 раз в год, а ежеквартально, как требуют клинические рекомендации. Существует и автоматический отчет, включающий не только средний уровень

HbA_{1c}, но и соотношение по диапазонам и поквартальную динамику данного показателя, который может сделать каждый врач, руководитель ЛПУ и главный специалист региона на конкретной когорте пациентов. Таким образом, регистр является не только системой внесения данных, но и руководством к выбору индивидуальных целевых параметров гликемического контроля в зависимости от клинического статуса пациента.

Обучение пациентов является неотъемлемой частью комплекса терапевтических мероприятий, направленных на достижение целевого гликемического контроля. Клинические рекомендации позиционируют необходимость обучения в дебюте СД и его продолжения на всем протяжении заболевания [14, 15]. Однако данные анализа ФРСД свидетельствуют, что самоконтроль не проводят около трети пациентов с СД2 (32%) и 6% с СД1, а обучение в «Школе для пациентов с СД» проходят только 46% пациентов с СД2 и 71% — с СД1 (рис. 19 и 20), что, несомненно, является лимитирующим фактором достижения целевого контроля.

Анализ структуры медикаментозной терапии сахарного диабета

После перехода регистра в онлайн-формат стала возможна оценка структуры ССТ в РФ, что является важнейшим инструментом для анализа назначения антидиабетических препаратов. Эти данные можно рассматривать в качестве основы для оптимизации алгоритмов терапии в реальной клинической практике.

Структура ССТ при СД2 в РФ на 01.01.2021 г. представлена на рис. 21. Установлено, что в структуре медикаментозной терапии СД2 преобладает назначение пероральных сахароснижающих препаратов (ССП) — у 76,2% пациентов, преимущественно в монотерапии — 44,1% пациентов; комбинацию 2 ССП получают 28,9% пациентов, 3 препаратов — 3,2% пациентов (рис. 21). Количество

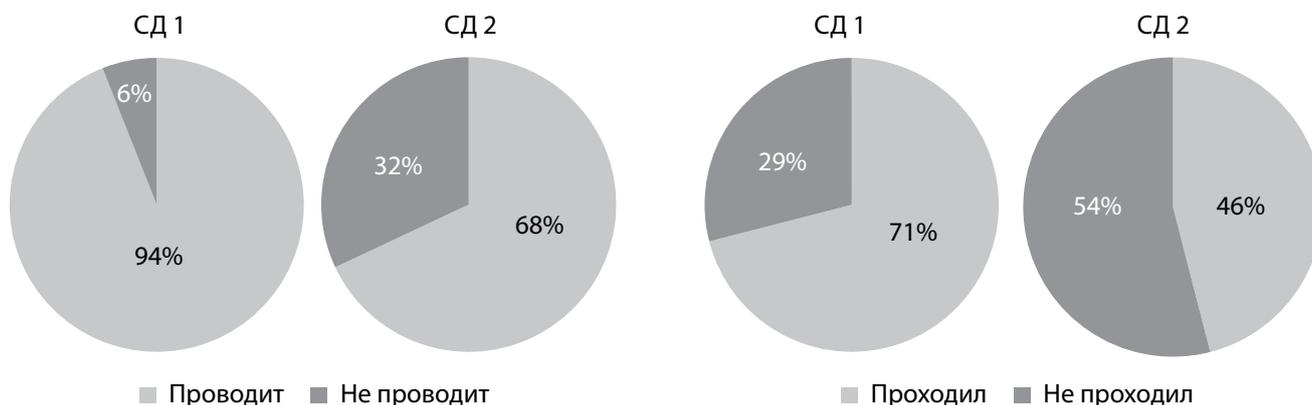


Рис. 19. Данные Федерального регистра пациентов с сахарным диабетом по проведению самоконтроля, параметр указан при сахарном диабете 1 типа у 90,9%, при сахарном диабете 2 типа у 82,1% пациентов на 01.01.2021.

Рис. 20. Данные Федерального регистра пациентов с сахарным диабетом по обучению пациентов с сахарным диабетом в школе диабета, параметр указан при сахарном диабете 1 типа у 46,9%, при сахарном диабете 2 типа у 38,3% пациентов на 01.01.2021.

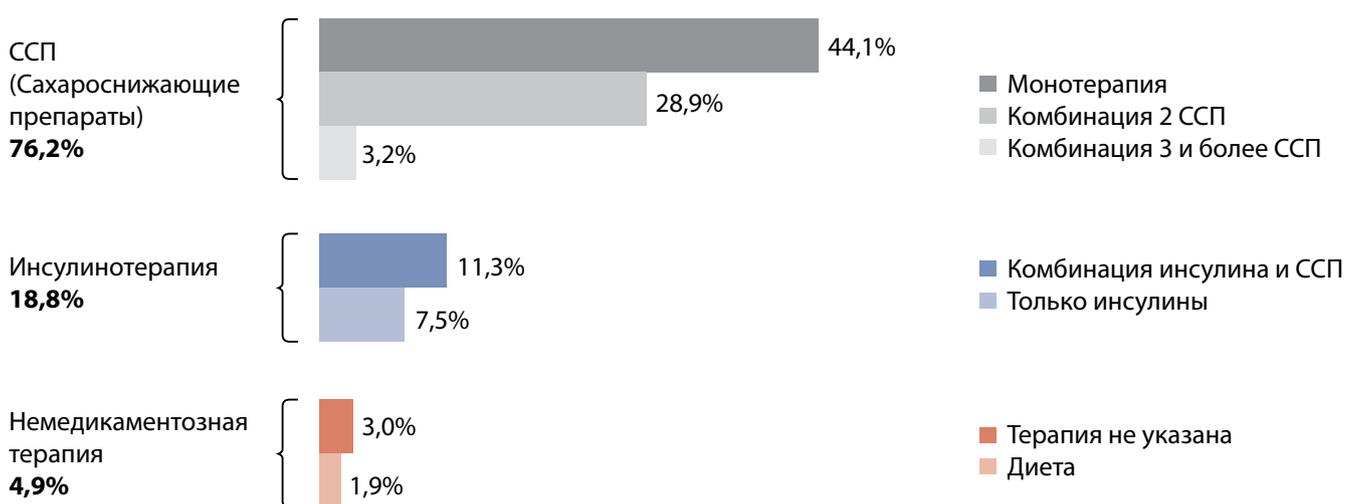


Рис. 21. Структура сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации на 01.01.2021 г.

пациентов с СД2 на инсулинотерапии составило 18,8%, из которых 11,3% пациентов получали комбинированную терапию инсулинами в сочетании с различными ССП и 7,5% — только инсулинами, 1,9% пациентов находились на монотерапии диетой, у 3,0% пациентов терапия в ФРСД была не указана.

Данные структуры терапии в динамике в период 2016–2020 гг. представлены в таблице 3. Отмечено

уменьшение доли пациентов на ССП в монотерапии с 51,5 до 46,4% с перераспределением в комбинированную терапию из 2 и более ССП, что является положительным моментом среди основных тенденций в назначении ССП в РФ. Доля пациентов на инсулинотерапии при СД2 стабильна (19–20%).

Структура распределения различных классов ССП и инъекционных неинсулиновых препаратов

Таблица 3. Структура терапии в динамике 2016–2020 гг., (% доля от пациентов с указанной медикаментозной терапией) по данным Федерального регистра пациентов с сахарным диабетом (84 региона)

Терапия	2016 г.	2017 г.	2018 г.	2019 г.	2020 г.
Количество пациентов, n	3 977 544	4 098 881	4 255 508	4 410 233	4 434 876
Из них на медикаментозной терапии, n	3 512 809	3 694 949	3 887 985	4 084 827	4 214 708
ССП, %	80,6	80,4	80,4	80,4	80,3
Из них					
Монотерапия ССП, %	51,5	50,2	49,2	47,9	46,4
Комбинация 2 ССП, %	28,1	28,8	29,3	29,9	30,4
Комбинация 3 и более ССП, %	1,0	1,4	1,9	2,6	3,4
Инсулинотерапия, %	19,4	19,6	19,6	19,6	19,7
Из них					
Только инсулины, %	8,3	8,3	8,3	8,2	7,9
Комбинация инсулины и ССП, %	11,1	11,3	11,2	11,4	11,8

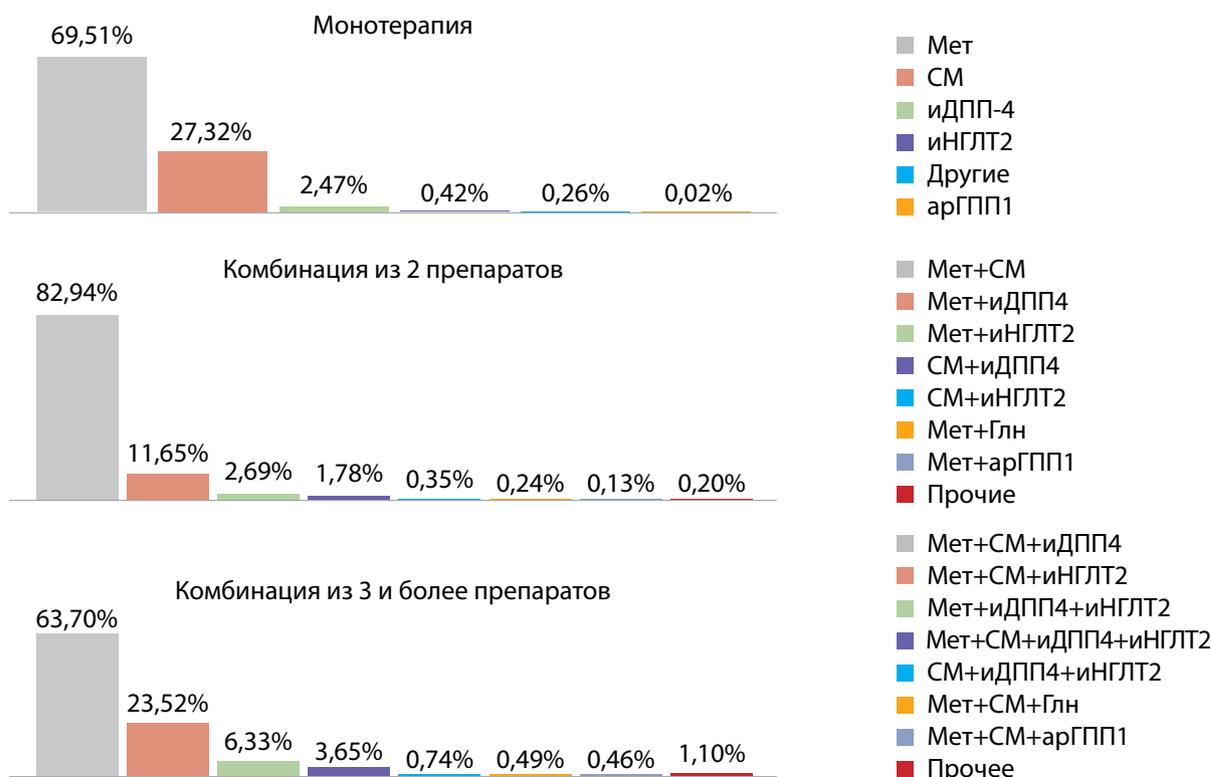


Рис. 22. Распределение неинсулиновых препаратов при сахарном диабете 2 типа при монотерапии, двойных и тройных комбинациях в Российской Федерации на 01.01.2021 г. Мет — метформин; СМ — препараты сульфонилмочевины; иДПП4 — ингибиторы дипептидилпептидазы-4; иНГЛТ2 — ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2; арГПП1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа.

в монотерапии, двойных и тройных комбинациях в 2020 г. представлена на рис. 22. В монотерапии наиболее часто назначаемыми препаратами были — метформин (Мет) (69,5%), сульфонилмочевина (СМ) (27,3%), ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) (2,5%), другие классы препаратов составили суммарно менее 1% монотерапии. Наиболее частыми двойными комбинациями были Мет+СМ 82,9%, Мет+иДПП-4—11,7%, Мет + ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 (иНГЛТ-2) — 2,7%, СМ+иДПП-4 — 1,8%, менее 1% двойных комбинаций составляли: Мет + агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа (арГПП-1) — 0,1%. Доля новых

классов препаратов возрастала в составе тройных комбинаций: Мет+СМ+иДПП-4 — 63,7%, Мет+СМ+иНГЛТ-2 — 23,5%, Мет+иДПП-4+иНГЛТ-2 — 6,3%. Таким образом, наиболее часто назначаемыми препаратами как в монотерапии, так и в комбинациях остаются традиционные препараты Мет и СМ. Доля новых препаратов (иДПП-4, иНГЛТ-2) возрастает преимущественно в составе 3 комбинаций, в то время как назначение арГПП-1 остается без существенной динамики.

Нами также выполнен анализ динамики назначения различных классов препаратов при СД2, включая инсулины, в период 2016–2020 гг. (рис. 23). Выявлено, что

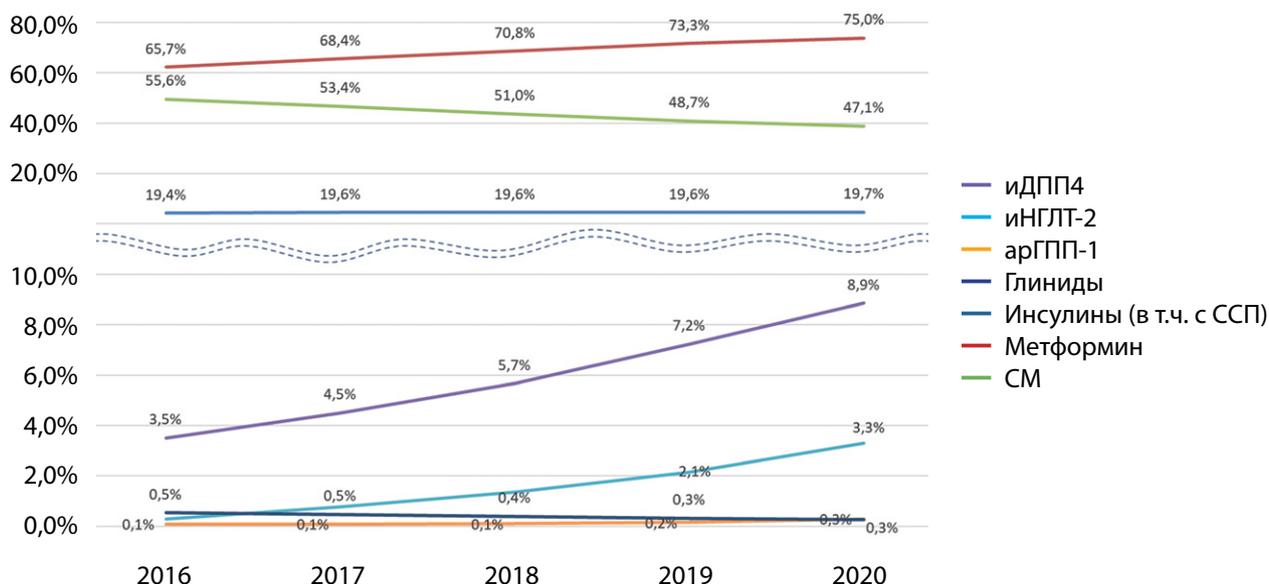


Рис. 23. Динамика назначения различных классов сахароснижающих препаратов и инсулинотерапии при сахарном диабете 2 типа по данным Федерального регистра пациентов с сахарным диабетом в Российской Федерации, 2016–2020 гг.

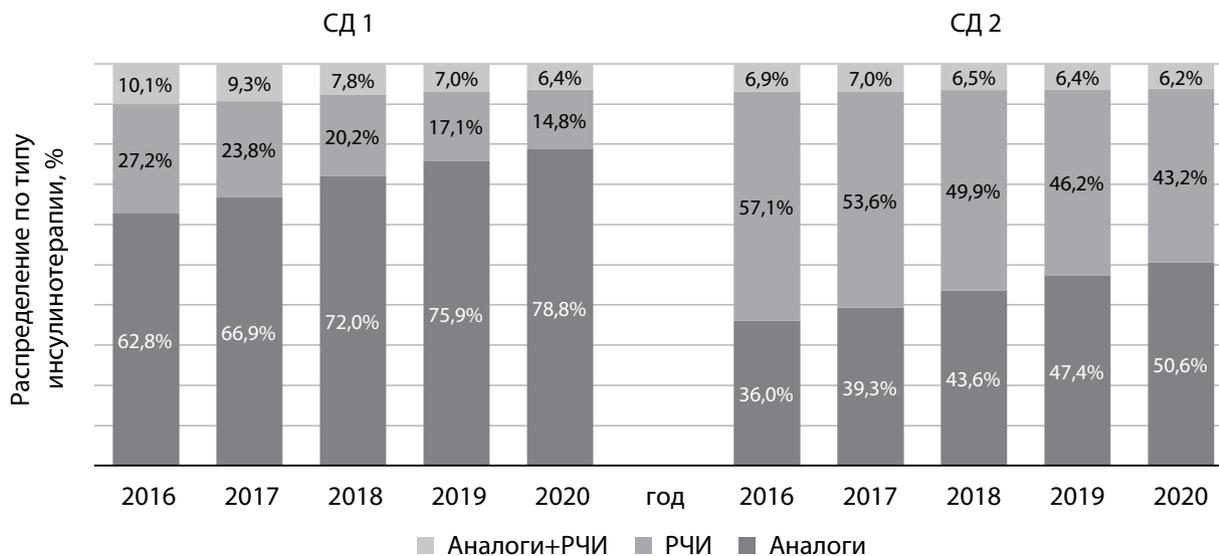


Рис. 24. Динамика структуры инсулинотерапии (аналоги инсулина человека, рекомбинантных человеческих инсулинов (РЧИ), их комбинация) у пациентов с сахарным диабетом по данным Федерального регистра пациентов с сахарным диабетом, 2016–2020 гг.

в динамике за период 2016–2020 гг. уменьшилось использование препаратов СМ с 55,6 до 47,1% (–8,5%), назначение метформина возросло с 65,7 до 75,0% (+9,3%), количество пациентов с СД2 на инсулинотерапии в динамике достаточно стабильно 19,4–19,7%. Среди новых классов ССП наиболее заметно увеличилась доля иДПП-4, более чем в 2 раза, с 3,5 до 8,9% и иНГЛТ-2 — с 0,1% до 3,3%. Доля пациентов на терапии аргПП-1 осталась без существенной динамики — 0,1–0,3%.

Выбор грамотной ССТ, направленной на достижение индивидуальных целей гликемического контроля и профилактики рисков развития диабетических осложнений, определяет долгосрочный прогноз пациента.

При этом важнейшим аспектом является ранняя интенсификация терапии на самых начальных этапах течения СД с целью первичной профилактики развития осложнений. При уровне $HbA_{1c} > 1\%$ индивидуальных целевых значений уже в дебюте заболевания или в кратчайшие сроки после его развития (не более 6 месяцев) рекомендуется назначение комбинированной терапии. Учитывая гетерогенность и многофакторность механизмов повышения гликемии при СД2, предпочтительно использование ССП с различными механизмами действия. В настоящее время, согласно современным клиническим рекомендациям, основанным на результатах масштабных клинических исследований, происходит изменение парадигмы подходов к ССТ: мы уходим от глюкозо-центрической модели терапии, учитывающей только сахароснижающую эффективность, ключевым приоритетом выбора становится применение препаратов с доказанными преимуществами снижения рисков развития сердечно-сосудистых и почечных исходов [12, 15].

К сожалению, на данном этапе, несмотря на положительную динамику уменьшения доли пациентов на монотерапии, согласно анализу ФРСД, становится очевиден факт недостаточной интенсификации ССТ в целом, в том числе с использованием инновационных препаратов, что требует изменения подходов к выбору терапии в условиях реальной клинической практики.

Аспекты безопасности ССТ, в том числе риски развития гипогликемий, имеют приоритетное значение при выборе препарата. Ранее по данным регистра нами

было показано, что при уменьшении общего количества ком в последние годы отмечается перераспределение соотношения кетоацидотических и гипогликемических ком с увеличением доли гипогликемических состояний, особенно выраженное при СД2 [16]. Этот факт требует внимания со стороны практического здравоохранения и заставляет задуматься о том, что при выборе ССТ мы, безусловно, должны отдавать предпочтение тем препаратам, которые обладают меньшим риском развития гипогликемий.

На рис. 24 показана структура инсулинотерапии — применение различных видов инсулинов в динамике 2016–2020 гг. у пациентов с СД1 и СД2: рекомбинантных человеческих инсулинов (РЧИ), аналогов инсулина или их сочетанное использование. Отмечено увеличение доли аналогов инсулина человека с 62,8 до 78,8% при СД1 и с 36,0 до 50,6% при СД2, уменьшение доли РЧИ с 27,2 до 14,8% при СД1 и с 57,1 до 43,2% при СД2.

При анализе данных регистра важнейшее значение имеет оценка эффективности внедрения новых диагностических и терапевтических методов, в том числе использования помповой инсулинотерапии. Мы проанализировали частоту использования аналогов инсулина и помп в группе детей и подростков (возраст до 18 лет) при СД1. Доля назначения аналогов инсулина в этой группе увеличилась за последние 5 лет с 91,4 до 97,3% (рис. 25); отмечена положительная динамика применения помповой инсулинотерапии: с 2016 г. прирост составил 5% (с 14 до 19%), что в абсолютных значениях означает увеличение с 4549 до 8238 человек, таким образом, продолжается позитивная тенденция по увеличению охвата детей и подростков самыми современными видами инсулинотерапии [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФРСД является уникальной информационно-аналитической платформой для осуществления клинико-эпидемиологического мониторинга СД, анализа и развития службы диабетологической помощи в РФ на основе данных реальной клинической практики, ключевым инструментом в структуре систематизации эпидемиологических

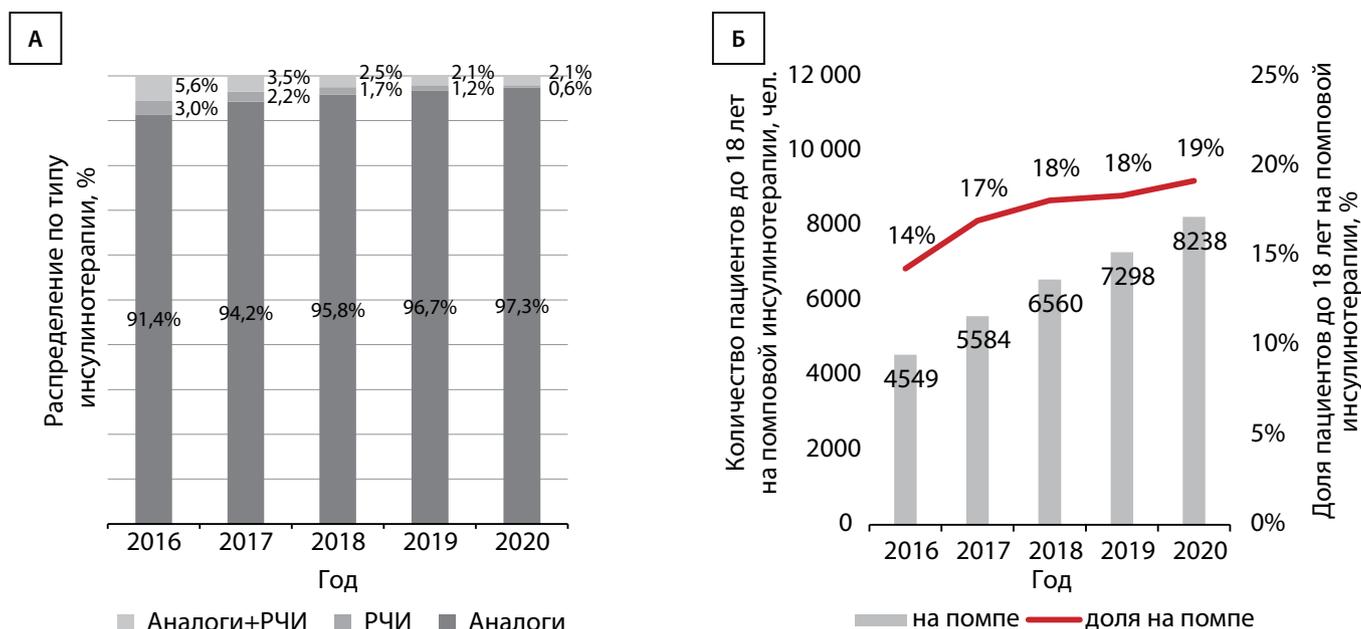


Рис. 25. Динамика структуры инсулинотерапии (аналоги, рекомбинантные человеческие инсулины (РЧИ), их сочетание) (А) и данные помповой инсулинотерапии у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа (до 18 лет) (Б) по данным Федерального регистра пациентов с сахарным диабетом, 2016–2020 гг.

и клинических характеристик пациентов с СД на федеральном и региональном уровнях.

В статье представлены динамический анализ эпидемиологических показателей СД в РФ, распространенности осложнений, состояния углеводного обмена и динамика структуры ССТ – данных, необходимых для оценки качества оказания медицинской помощи и планирования развития диабетологической службы в РФ, в том числе с целью мониторинга регионов в рамках деятельности НМИЦ для решения задач, поставленных Национальным проектом «Здравоохранение».

Анализ ФРСД дает возможность оценивать параметры и динамику уровня HbA_{1c} , который, согласно Приказу №203н от 10 мая 2017 г. «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи», регламентируется как обязательный показатель для включения в обследование пациентов с СД с целью оптимизации ССТ. В ключевые параметры документа входят также расчет индивидуального целевого уровня HbA_{1c} и целевые значения гликемии. Усилия по обеспечению исследованием HbA_{1c} 100% пациентов с СД должны стать приоритетным направлением работы службы в каждом регионе. С 2020 г. показатель HbA_{1c} внедрен во второй этап диспансеризации групп риска.

В последние два года в систему ФРСД были введены элементы автоматизированного контроля, обеспечивающего правильность установления типа СД и своевременной диагностики ряда осложнений. Создана система поддержки принятия решений и оценки качества оказания медицинской помощи для обеспечения рациональной, соответствующей клиническим рекомендациям терапии и тактики ведения этого социально значимого заболевания. Возможности онлайн-регистра по оценке терапии:

- пофамильные списки пациентов по виду терапии (ССП, арГПП1, инсулины, помповая терапия);
- списки пациентов по федеральной и региональной льготам;
- автоматический расчет индивидуальной потребности в упаковках препарата на квартал и на год (раздел

автоматически заполняется в таблице при внесении дозы препарата);

- отчет о потребности в лекарственных препаратах по ТН и МНН;
- формирование «Протокола врачебной комиссии» на значимой лекарственной терапии (подтверждение дозы и конкретного наименования препарата);
- формирование карты диспансерного учета;
- формирование пофамильных списков пациентов, имеющих показания для изменения терапии, — резерв лекарственной заявки.

В условиях нового времени ФРСД представляет собой яркий пример информатизации на уровне первичного звена, обеспечивающего дистанционный контроль клинических данных пациентов с СД на федеральном и региональном уровнях. Расширение и совершенствование автоматизированной поддержки принятия клинических решений в перспективе должно обеспечить реализацию нового подхода к функциям ФРСД как системе контроля стратегических рисков заболевания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Финансирование работы. Работа проведена в рамках выполнения Государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации No AAAA-A19-119060690023-7.

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

Участие авторов. Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. — анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста статьи; Дедов И.И. — финальный анализ результатов и редактирование текста рукописи.

Благодарности. АО «Астон Консалтинг» за техническое сопровождение регистра СД в онлайн-формате.

Всем медицинским специалистам (врачам, медицинским сестрам, регистраторам данных), ведущим активную работу по заполнению базы данных регистра СД.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. IDF Diabetes Atlas, 9th edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2019; Available from: <https://www.diabetesatlas.org/en/>
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г. // Сахарный диабет. — 2019. — № 22(2S). — 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(2S):4-61. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12208>
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития // Сахарный диабет. — 2015. — Т. 18. — №3. — С. 5-22. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. National register of diabetes mellitus in Russian Federation: status on 2014. *Diabetes mellitus*. 2015;18(3):5-23. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM201535-22>
4. Шестакова М.В., Викулова О.К., Исаков М.А., Дедов И.И. Сахарный диабет и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра сахарного диабета Российской Федерации // Проблемы эндокринологии. — 2020. — Т. 66. — № 1. — С. 35-46. [Shestakova MV, Vikulova OK, Isakov MA, Dedov II. Diabetes and COVID-19: analysis of the clinical outcomes according to the data of the Russian Diabetes Registry. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(1):35-46. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12458>
5. Федеральная служба государственной статистики. Доступно по: gks.ru. [Russian Federal State Statistics Service. Available from: www.gks.ru. (In Russ.)].
6. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета // Сахарный диабет. — 2017. — Т. 20. — №1. — С. 13-41. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. Epidemiology of diabetes mellitus in Russian Federation: clinical and statistical report according to the federal diabetes registry. *Diabetes mellitus*. 2017;20(1):13-41. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM8664>
7. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. // Сахарный диабет. — 2018. — Т. 21. — №3. — С. 144-159. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of hypoglycaemic therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(3):144-159. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM9686>
8. Письмо Минздравсоцразвития РФ от 26.04.2011 №14-9/10/2-4150 Доступно по: <http://base.garant.ru/4192897/> [Pis'mo Minzdravsotsrazvitiya RF ot 26.04.2011 №14-9/10/2-4150 Available from: <http://base.garant.ru/4192897/> (In Russ.)].
9. Данные Росстата, Демографический ежегодник России. 2019. Доступно по: <https://gks.ru/folder/210/document/13207>. [Dannye Rosstata, Demograficheskiy ezhegodnik Rossii. 2019. Available from: <https://gks.ru/folder/210/document/13207> (In Russ.)].
10. Железнякова А.В., Викулова О.К., Серков А.А., и др. Динамический мониторинг сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом по данным обследования в мобильном медицинском центре (Диамодуль) в регионах России // Consilium Medicum. — 2020. — Т. 22. — №10. — С. 39-44. [Zheleznyakova AV, Vikulova OK, Serkov AA, et al. Dynamic monitoring of cardiovascular diseases in patients with diabetes mellitus according to mobile medical center (Diamodule) in the regions of Russia. *Consilium Medicum*. 2020;22(10):39-44. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.10.200323>
11. Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., и др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? // Терапевтический архив. — 2019. — Т. 91. — №10. — С. 4-13. [Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Diabetes epidemiology in Russia: what has changed over the decade? *Therapeutic Archive*. 2019;91(10):4-13. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.10.000364>
12. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: Клинические рекомендации (Вып. 9) // Сахарный диабет. — 2019. — Т. 22. — №51. — С. 1-144. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. 9th edition. *Diabetes Mellit*. 2019;22(1S1):1-121. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM221S1>
13. Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., и др. Динамический анализ состояния углеводного обмена в субъектах Российской Федерации по данным мобильного медицинского центра (Диамодуль) и регистра сахарного диабета Российской Федерации // Сахарный диабет. — 2020. — Т. 23. — №2. — С. 104-112. [Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA, et al. Dynamic analysis of glycaemic control parameters in the regions of Russia according to the data of the mobile medical centre (Diamodul) and Federal Diabetes Register. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(2):104-112. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12327>
14. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Сахарный диабет 1 типа у взрослых. Клинические рекомендации // Сахарный диабет. — 2020. — Т. 23. — №1S. — С. 42-114. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Diabetes mellitus type 1 in adults. *Diabetes mellitus*. 2020;23(1S):42-114. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12505>
15. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические рекомендации // Сахарный диабет. — 2020. — Т. 23. — №2S. — С. 4-102. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Diabetes mellitus type 2 in adults. *Diabetes mellitus*. 2020;23(2S):4-102. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12507>
16. Майоров А.Ю., Викулова О.К., Железнякова А.В., и др. Эпидемиология острых осложнений (комы) по данным Федерального регистра больных сахарным диабетом Российской Федерации (2013–2016 гг.) // Сахарный диабет. — 2018. — Т. 21. — №6. — С. 444-454. [Mayorov AY, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Epidemiology of acute diabetes complications (coma) according to the Federal Diabetes register of the Russian Federation (2013–2016). *Diabetes Mellitus*. 2018;21(6):444-454. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10028>
17. Дедов И.И., Шестакова М.В., Петеркова В.А., и др. Сахарный диабет у детей и подростков по данным Федерального регистра Российской Федерации: динамика основных эпидемиологических характеристик за 2013–2016 гг. // Сахарный диабет. — 2017. — Т. 20. — №6. — С. 392-402. [Dedov II, Shestakova MV, Peterkova VA et al. Diabetes mellitus in children and adolescents according to the Federal diabetes registry in the Russian Federation: dynamics of major epidemiological characteristics for 2013–2016. *Diabetes mellitus*. 2017;20(6):392-402. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM9460>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Викулова Ольга Константиновна**, к.м.н., доцент [Olga K. Vikulova, MD, PhD, associate professor];
адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм.Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];
eLibrary SPIN: 9790-2665; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0571-8882>; e-mail: [gos.registr@endocrincentr.ru](mailto:gос.registr@endocrincentr.ru)

Дедов Иван Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН [Ivan I. Dedov, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8175-7886>; eLibrary SPIN: 5873-2280; e-mail: dedov@endocrincentr.ru
Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3893-9972>; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: nephro@endocrincentr.ru

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

Исаков Михаил Андреевич, к.б.н. [Mikhail A. Isakov, PhD in Biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9760-1117>; eLibrary SPIN: 5870-8933, e-mail: m.isakov@aston-health.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета на 01.01.2021 // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №3. — С. 204-221. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12759>

TO CITE THIS ARTICLE:

Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(3):204-221. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12759>

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Таблица 1. Распространенность сахарного диабета во всех возрастных группах в 85 регионах Российской Федерации на 01.01.2021 (начало таблицы)

Регион	Кол-во человек				На 100 000 населения			
	СД1	СД2	Другие типы диабета	Всего	СД1	СД2	Другие типы диабета	Всего
РФ 85 регионов	265 400	4 434 876	99 276	4 799 552	180,9	3 022,1	67,7	3 270,6
Адыгея Респ.	811	12 329	420	13 560	175,1	2 662,3	90,7	2 928,2
Алтай Респ.	306	4 535	103	4 944	139,0	2 059,7	46,8	2 245,4
Алтайский край	4 410	89 983	1 054	95 447	190,3	3 883,3	45,5	4 119,1
Амурская обл.	1 140	27 409	699	29 248	144,3	3 469,3	88,5	3 702,1
Архангельская обл.	2 614	42 898	6 850	52 362	239,3	3 926,9	627,0	4 793,2
Астраханская обл.	1 622	32 953	1 124	35 699	161,3	3 276,4	111,8	3 549,4
Башкортостан Респ.	7 047	109 608	261	116 916	174,5	2 714,3	6,5	2 895,3
Белгородская обл.	2 956	48 409	671	52 036	190,8	3 124,9	43,3	3 359,0
Брянская обл.	2 441	44 361	352	47 154	204,7	3 720,0	29,5	3 954,2
Бурятия Респ.	994	33 470	254	34 718	100,8	3 394,7	25,8	3 521,3
Владимирская обл.	2 509	53 443	509	56 461	184,7	3 934,2	37,5	4 156,4
Волгоградская обл.	4 252	83 014	604	87 870	170,7	3 332,5	24,2	3 527,4
Вологодская обл.	3 074	38 371	1 195	42 640	264,9	3 306,6	103,0	3 674,5
Воронежская обл.	4 989	84 388	21 869	111 246	214,7	3 630,8	940,9	4 786,4
Дагестан Респ.	1 925	32 850	190	34 965	61,9	1 056,0	6,1	1 124,0
Еврейская АО	158	2 784	2	2 944	99,8	1 758,6	1,3	1 859,7
Забайкальский край	2 010	23 966	221	26 197	189,7	2 261,6	20,9	2 472,1
Ивановская обл.	2 047	45 097	1 902	49 046	205,3	4 522,7	190,7	4 918,7
Ингушетия Респ.	369	7 514	20	7 903	72,8	1 481,9	3,9	1 558,6
Иркутская обл.	3 983	80 284	1 717	85 984	166,6	3 357,5	71,8	3 595,9
Кабардино-Балкарская Респ.	1 223	10 447	27	11 697	140,8	1 203,1	3,1	1 347,0
Калининградская обл.	2 003	29 706	323	32 032	197,8	2 933,9	31,9	3 163,6
Калмыкия Респ.	388	9 006	317	9 711	143,1	3 321,6	116,9	3 581,6
Калужская обл.	1 928	31 213	144	33 285	192,3	3 113,3	14,4	3 320,0
Камчатский край	393	8 767	197	9 357	125,6	2 800,8	62,9	2 989,3
Карачаево-Черкесская Респ.	834	12 733	248	13 815	179,2	2 735,2	53,3	2 967,6
Карелия Респ.	1 798	25 728	1 092	28 618	292,8	4 189,8	177,8	4 660,4
Кемеровская обл.	4 175	72 190	1 327	77 692	157,1	2 716,1	49,9	2 923,1
Кировская обл.	2 301	55 439	6 155	63 895	182,3	4 391,5	487,6	5 061,4
Коми Респ.	1 570	28 390	3 639	33 599	191,4	3 460,2	443,5	4 095,1
Костромская обл.	1 283	18 206	26	19 515	202,6	2 874,4	4,1	3 081,1
Краснодарский край	9 857	175 680	3 047	188 584	173,7	3 095,4	53,7	3 322,8
Красноярский край	5 726	83 890	3 293	92 909	199,8	2 926,8	114,9	3 241,5
Крым Респ.	3 467	44 240	232	47 939	181,3	2 313,1	12,1	2 506,5
Курганская обл.	1 780	33 574	271	35 625	215,2	4 058,9	32,8	4 306,9
Курская обл.	2 176	32 076	454	34 706	197,1	2 905,4	41,1	3 143,6
Ленинградская обл.	4 543	49 531	224	54 298	242,2	2 640,4	11,9	2 894,5
Липецкая обл.	2 644	31 421	189	34 254	232,1	2 757,7	16,6	3 006,4
Магаданская обл.	224	3 720	45	3 989	159,8	2 654,3	32,1	2 846,3
Марий Эл Респ.	1 004	23 142	43	24 189	147,8	3 406,2	6,3	3 560,3
Мордовия Респ.	1 527	26 025	11	27 563	193,2	3 293,5	1,4	3 488,1

Окончание таблицы 1

Регион	Кол-во человек				На 100 000 населения			
	СД1	СД2	Другие типы диабета	Всего	СД1	СД2	Другие типы диабета	Всего
Москва г	21 758	328 121	1 062	350 941	171,6	2 588,1	8,4	2 768,1
Московская обл.	14 356	228 868	4 139	247 363	186,7	2 975,8	53,8	3 216,3
Мурманская обл.	1 359	22 014	220	23 593	183,3	2 969,2	29,7	3 182,2
Ненецкий АО	92	1 401	384	1 877	208,6	3 176,1	870,5	4 255,2
Нижегородская обл.	6 086	128 259	5 375	139 720	190,0	4 004,4	167,8	4 362,2
Новгородская обл.	1 265	16 853	86	18 204	212,1	2 825,3	14,4	3 051,8
Новосибирская обл.	4 685	88 988	2 666	96 339	167,4	3 180,2	95,3	3 442,9
Омская обл.	3 521	51 887	519	55 927	182,8	2 693,1	26,9	2 902,8
Оренбургская обл.	4 060	65 708	380	70 148	207,5	3 357,9	19,4	3 584,8
Орловская обл.	1 462	23 581	114	25 157	199,3	3 214,9	15,5	3 429,7
Пензенская обл.	2 424	47 615	540	50 579	185,7	3 647,1	41,4	3 874,1
Пермский край	4 637	85 801	1 499	91 937	178,4	3 301,0	57,7	3 537,0
Приморский край	3 113	39 998	3 102	46 213	164,2	2 109,7	163,6	2 437,6
Псковская обл.	1 151	13 639	89	14 879	183,8	2 178,4	14,2	2 376,4
Ростовская обл.	6 307	125 255	521	132 083	150,2	2 983,8	12,4	3 146,5
Рязанская обл.	2 077	35 839	1 225	39 141	187,3	3 232,1	110,5	3 529,9
Самарская обл.	6 118	111 700	805	118 623	192,4	3 513,1	25,3	3 730,8
Санкт-Петербург г	13 084	156 675	4 018	173 777	242,4	2 902,4	74,4	3 219,2
Саратовская обл.	4 239	82 475	121	86 835	175,0	3 405,4	5,0	3 585,4
Саха /Якутия/ Респ.	957	23 387	67	24 411	98,5	2 406,1	6,9	2 511,4
Сахалинская обл.	843	16 263	35	17 141	172,7	3 330,8	7,2	3 510,7
Свердловская обл.	9 143	150 676	554	160 373	212,1	3 495,4	12,9	3 720,4
Севастополь г	959	9 305	124	10 388	213,5	2 071,7	27,6	2 312,9
Сев. Осетия- Алания Респ.	1 104	18 961	54	20 119	158,4	2 721,0	7,7	2 887,2
Смоленская обл.	2 078	29 001	415	31 494	222,3	3 102,1	44,4	3 368,7
Ставропольский край	3 866	68 913	1 868	74 647	137,9	2 458,0	66,6	2 662,6
Тамбовская обл.	2 382	37 664	723	40 769	236,6	3 741,2	71,8	4 049,6
Татарстан Респ.	8 131	123 229	737	132 097	208,3	3 157,4	18,9	3 384,6
Тверская обл.	3 009	43 395	592	46 996	238,7	3 443,0	47,0	3 728,7
Томская обл.	1 658	35 560	322	37 540	153,6	3 294,8	29,8	3 478,3
Тульская обл.	3 232	62 804	734	66 770	220,4	4 283,7	50,1	4 554,2
Тыва Респ.	239	1 243	8	1 490	73,0	379,7	2,4	455,1
Тюменская обл.	2 713	51 810	1 168	55 691	176,5	3 369,9	76,0	3 622,4
Удмуртская Респ.	2 125	46 184	349	48 658	141,6	3 077,0	23,3	3 241,8
Ульяновская обл.	2 191	42 584	284	45 059	178,2	3 462,6	23,1	3 663,9
Хабаровский край	1 728	28 735	237	30 700	131,3	2 184,1	18,0	2 333,5
Хакасия Респ.	897	18 326	67	19 290	167,9	3 430,2	12,5	3 610,6
ХМАО — Югра АО	2 924	55 819	1 078	59 821	174,6	3 333,1	64,4	3 572,1
Челябинская обл.	6 754	106 070	787	113 611	194,8	3 060,0	22,7	3 277,5
Чеченская Респ.	690	14 963	91	15 744	46,7	1 011,9	6,2	1 064,7
Чувашская Респ.	1 433	31 010	463	32 906	117,7	2 546,4	38,0	2 702,0
Чукот. АО (Росстат 2019)	102	1 196	0	1 298	202,8	2 378,3	0,0	2 581,1
Ямало-Ненецкий АО	928	14 432	295	15 655	170,4	2 650,8	54,2	2 875,4
Ярославская обл.	3 019	45 879	38	48 936	240,9	3 660,4	3,0	3 904,3

Таблица 2. Распространенность сахарного диабета в возрастной группе «дети» в 85 регионах Российской Федерации на 01.01.2021 (начало таблицы)

Регион	Кол-во человек				На 100 000 населения			
	СД1	СД2	Другие типы диабета	Всего	СД1	СД2	Другие типы диабета	Всего
РФ 85 регионов	31 407	673	486	32 566	121,1	2,6	1,9	125,6
Адыгея Респ.	78	5	5	88	90,4	5,8	5,8	101,9
Алтай Респ.	27	2	0	29	46,6	3,4	0,0	50,0
Алтайский край	545	4	4	553	131,4	1,0	1,0	133,4
Амурская обл.	169	1	8	178	112,2	0,7	5,3	118,2
Архангельская обл.	304	0	4	308	159,5	0,0	2,1	161,6
Астраханская обл.	221	8	3	232	113,2	4,1	1,5	118,8
Башкортостан Респ.	1 101	4	18	1 123	141,1	0,5	2,3	143,9
Белгородская обл.	368	2	2	372	148,9	0,8	0,8	150,5
Брянская обл.	293	15	2	310	153,1	7,8	1,0	162,0
Бурятия Респ.	143	3	4	150	62,4	1,3	1,7	65,4
Владимирская обл.	174	19	7	200	81,9	8,9	3,3	94,1
Волгоградская обл.	553	8	6	567	137,1	2,0	1,5	140,6
Вологодская обл.	356	1	11	368	167,3	0,5	5,2	173,0
Воронежская обл.	551	11	54	616	158,1	3,2	15,5	176,8
Дагестан Респ.	256	25	2	283	34,3	3,3	0,3	37,9
Еврейская АО	10	0	0	10	32,2	0,0	0,0	32,2
Забайкальский край	261	2	6	269	114,8	0,9	2,6	118,3
Ивановская обл.	203	0	0	203	130,9	0,0	0,0	130,9
Ингушетия Респ.	95	1	0	96	70,9	0,7	0,0	71,7
Иркутская обл.	527	4	3	534	106,1	0,8	0,6	107,5
Кабардино-Балкарская Респ.	179	4	0	183	100,9	2,3	0,0	103,2
Калининградская обл.	187	20	1	208	110,0	11,8	0,6	122,4
Калмыкия Респ.	23	0	0	23	41,6	0,0	0,0	41,6
Калужская обл.	220	1	2	223	137,2	0,6	1,2	139,1
Камчатский край	74	1	4	79	132,7	1,8	7,2	141,7
Карачаево-Черкесская Респ.	117	2	3	122	131,7	2,3	3,4	137,3
Карелия Респ.	186	1	3	190	175,3	0,9	2,8	179,1
Кемеровская обл.	559	4	15	578	114,4	0,8	3,1	118,3
Кировская обл.	298	3	9	310	137,0	1,4	4,1	142,6
Коми Респ.	215	1	8	224	138,1	0,6	5,1	143,8
Костромская обл.	142	1	2	145	128,9	0,9	1,8	131,6
Краснодарский край	1 257	29	10	1 296	124,3	2,9	1,0	128,2
Красноярский край	584	19	22	625	108,0	3,5	4,1	115,6
Крым Респ.	317	29	2	348	95,3	8,7	0,6	104,6
Курганская обл.	283	8	2	293	186,9	5,3	1,3	193,5
Курская обл.	247	0	3	250	140,5	0,0	1,7	142,2
Ленинградская обл.	284	27	2	313	103,5	9,8	0,7	114,1
Липецкая обл.	163	2	2	167	88,5	1,1	1,1	90,7
Магаданская обл.	34	0	0	34	138,2	0,0	0,0	138,2
Марий Эл Респ.	144	0	0	144	113,3	0,0	0,0	113,3
Мордовия Респ.	173	4	1	178	154,5	3,6	0,9	159,0
Москва г	2 962	39	64	3 065	159,3	2,1	3,4	164,9

Регион	Кол-во человек				На 100 000 населения			
	СД1	СД2	Другие типы диабета	Всего	СД1	СД2	Другие типы диабета	Всего
Московская обл.	1 739	24	23	1 786	131,9	1,8	1,7	135,5
Мурманская обл.	174	6	2	182	133,4	4,6	1,5	139,6
Ненецкий АО	10	1	0	11	97,9	9,8	0,0	107,7
Нижегородская обл.	747	0	11	758	144,1	0,0	2,1	146,2
Новгородская обл.	57	7	0	64	57,1	7,0	0,0	64,1
Новосибирская обл.	689	5	19	713	136,5	1,0	3,8	141,2
Омская обл.	487	8	2	497	136,0	2,2	0,6	138,7
Оренбургская обл.	492	2	4	498	131,9	0,5	1,1	133,5
Орловская обл.	43	1	0	44	37,9	0,9	0,0	38,8
Пензенская обл.	298	1	4	303	151,5	0,5	2,0	154,0
Пермский край	541	9	4	554	108,2	1,8	0,8	110,8
Приморский край	332	0	10	342	103,8	0,0	3,1	106,9
Псковская обл.	69	2	0	71	70,3	2,0	0,0	72,3
Ростовская обл.	771	21	6	798	114,5	3,1	0,9	118,5
Рязанская обл.	163	21	0	184	97,4	12,5	0,0	109,9
Самарская обл.	566	52	2	620	107,7	9,9	0,4	118,0
Санкт-Петербург г	1 501	47	22	1 570	182,1	5,7	2,7	190,4
Саратовская обл.	504	3	0	507	132,0	0,8	0,0	132,8
Саха /Якутия/ Респ.	50	17	1	68	22,3	7,6	0,4	30,3
Сахалинская обл.	73	0	1	74	80,1	0,0	1,1	81,2
Свердловская обл.	1 144	12	21	1 177	142,0	1,5	2,6	146,1
Севастополь г	116	15	1	132	157,3	20,3	1,4	179,0
Сев. Осетия- Алания Респ.	166	0	1	167	118,9	0,0	0,7	119,6
Смоленская обл.	152	16	3	171	110,4	11,6	2,2	124,2
Ставропольский край	543	9	3	555	109,0	1,8	0,6	111,4
Тамбовская обл.	192	1	0	193	134,6	0,7	0,0	135,3
Татарстан Респ.	875	9	2	886	120,4	1,2	0,3	121,9
Тверская обл.	239	7	2	248	119,4	3,5	1,0	123,9
Томская обл.	205	1	0	206	105,3	0,5	0,0	105,8
Тульская обл.	336	5	1	342	162,5	2,4	0,5	165,4
Тыва Респ.	0	0	0	0	0,0	0,0	0,0	0,0
Тюменская обл.	391	1	6	398	122,5	0,3	1,9	124,7
Удмуртская Респ.	322	9	8	339	110,9	3,1	2,8	116,8
Ульяновская обл.	233	1	0	234	120,4	0,5	0,0	120,9
Хабаровский край	213	9	3	225	88,9	3,8	1,3	93,9
Хакасия Респ.	126	0	0	126	113,7	0,0	0,0	113,7
ХМАО — Югра АО	423	1	8	432	115,9	0,3	2,2	118,4
Челябинская обл.	698	20	12	730	109,0	3,1	1,9	114,0
Чеченская Респ.	145	3	0	148	31,1	0,6	0,0	31,8
Чувашская Респ.	191	1	8	200	86,3	0,5	3,6	90,3
Чукот. АО (Росстат2019)	9	7	0	16	85,8	66,8	0,0	152,6
Ямало-Ненецкий АО	136	5	1	142	111,0	4,1	0,8	115,9
Ярославская обл.	363	4	1	368	176,3	1,9	0,5	178,7

Таблица 3. Распространенность сахарного диабета в возрастной группе «подростки» в 85 регионах Российской Федерации на 01.01.2021 (начало таблицы)

Регион	Кол-во человек				На 100 000 населения			
	СД1	СД2	Другие типы диабета	Всего	СД1	СД2	Другие типы диабета	Всего
РФ 85 регионов	11 544	250	163	11 957	260,4	5,6	3,7	269,7
Адыгея Респ.	43	0	0	43	285,4	0,0	0,0	285,4
Алтай Респ.	12	0	0	12	126,8	0,0	0,0	126,8
Алтайский край	197	2	0	199	260,8	2,6	0,0	263,5
Амурская обл.	64	0	2	66	227,9	0,0	7,1	235,0
Архангельская обл.	134	2	3	139	376,0	5,6	8,4	390,1
Астраханская обл.	64	3	0	67	198,6	9,3	0,0	207,9
Башкортостан Респ.	341	4	3	348	258,5	3,0	2,3	263,8
Белгородская обл.	94	2	1	97	215,7	4,6	2,3	222,5
Брянская обл.	95	1	1	97	272,3	2,9	2,9	278,1
Бурятия Респ.	29	0	1	30	79,0	0,0	2,7	81,7
Владимирская обл.	75	7	1	83	194,5	18,2	2,6	215,2
Волгоградская обл.	211	2	2	215	288,8	2,7	2,7	294,3
Вологодская обл.	140	0	3	143	379,7	0,0	8,1	387,9
Воронежская обл.	183	10	8	201	296,9	16,2	13,0	326,1
Дагестан Респ.	97	10	0	107	71,3	7,3	0,0	78,6
Еврейская АО	13	0	0	13	229,6	0,0	0,0	229,6
Забайкальский край	121	3	5	129	303,7	7,5	12,5	323,7
Ивановская обл.	92	1	0	93	327,4	3,6	0,0	331,0
Ингушетия Респ.	25	1	0	26	103,1	4,1	0,0	107,3
Иркутская обл.	225	2	1	228	272,0	2,4	1,2	275,6
Кабардино-Балкарская Респ.	40	1	0	41	135,8	3,4	0,0	139,2
Калининградская обл.	68	4	1	73	230,3	13,5	3,4	247,2
Калмыкия Респ.	5	2	0	7	50,9	20,4	0,0	71,2
Калужская обл.	79	0	0	79	290,5	0,0	0,0	290,5
Камчатский край	26	1	0	27	264,2	10,2	0,0	274,4
Карачаево-Черкесская Респ.	29	0	1	30	174,1	0,0	6,0	180,1
Карелия Респ.	52	7	3	62	261,3	35,2	15,1	311,6
Кемеровская обл.	212	5	8	225	242,8	5,7	9,2	257,7
Кировская обл.	113	5	3	121	309,3	13,7	8,2	331,2
Коми Респ.	76	3	3	82	264,7	10,4	10,4	285,6
Костромская обл.	50	2	0	52	256,4	10,3	0,0	266,6
Краснодарский край	472	10	4	486	270,4	5,7	2,3	278,4
Красноярский край	254	10	8	272	274,5	10,8	8,6	293,9
Крым Респ.	99	2	0	101	189,9	3,8	0,0	193,8
Курганская обл.	91	3	1	95	343,5	11,3	3,8	358,6
Курская обл.	95	3	0	98	308,2	9,7	0,0	318,0
Ленинградская обл.	89	4	1	94	174,9	7,9	2,0	184,7
Липецкая обл.	71	1	0	72	214,4	3,0	0,0	217,4
Магаданская обл.	7	0	0	7	145,0	0,0	0,0	145,0
Марий Эл Респ.	52	2	0	54	247,2	9,5	0,0	256,7
Мордовия Респ.	68	0	0	68	316,6	0,0	0,0	316,6
Москва г	1 062	15	22	1 099	345,6	4,9	7,2	357,6

Регион	Кол-во человек				На 100 000 населения			
	СД1	СД2	Другие типы диабета	Всего	СД1	СД2	Другие типы диабета	Всего
Московская обл.	672	7	9	688	326,9	3,4	4,4	334,7
Мурманская обл.	56	0	0	56	234,7	0,0	0,0	234,7
Ненецкий АО	5	0	0	5	282,2	0,0	0,0	282,2
Нижегородская обл.	280	1	2	283	316,4	1,1	2,3	319,8
Новгородская обл.	31	0	0	31	173,5	0,0	0,0	173,5
Новосибирская обл.	258	5	8	271	315,6	6,1	9,8	331,5
Омская обл.	168	1	0	169	284,8	1,7	0,0	286,5
Оренбургская обл.	170	2	0	172	268,4	3,2	0,0	271,6
Орловская обл.	19	1	0	20	89,8	4,7	0,0	94,6
Пензенская обл.	93	1	0	94	265,3	2,9	0,0	268,1
Пермский край	239	7	2	248	275,9	8,1	2,3	286,3
Приморский край	130	2	5	137	229,6	3,5	8,8	242,0
Псковская обл.	24	1	0	25	131,1	5,5	0,0	136,6
Ростовская обл.	314	2	0	316	259,1	1,7	0,0	260,8
Рязанская обл.	75	2	0	77	254,7	6,8	0,0	261,5
Самарская обл.	218	4	1	223	241,4	4,4	1,1	246,9
Санкт-Петербург г	580	6	16	602	473,2	4,9	13,1	491,1
Саратовская обл.	164	2	1	167	236,2	2,9	1,4	240,6
Саха /Якутия/ Респ.	22	4	1	27	55,6	10,1	2,5	68,2
Сахалинская обл.	29	0	0	29	185,3	0,0	0,0	185,3
Свердловская обл.	424	13	4	441	321,8	9,9	3,0	334,7
Севастополь г	41	0	0	41	339,7	0,0	0,0	339,7
Сев. Осетия- Алания Респ.	68	0	0	68	281,1	0,0	0,0	281,1
Смоленская обл.	69	1	0	70	273,3	4,0	0,0	277,2
Ставропольский край	190	2	2	194	214,1	2,3	2,3	218,6
Тамбовская обл.	81	1	0	82	291,8	3,6	0,0	295,4
Татарстан Респ.	290	5	1	296	247,7	4,3	0,9	252,9
Тверская обл.	84	5	1	90	235,3	14,0	2,8	252,1
Томская обл.	83	4	0	87	249,8	12,0	0,0	261,8
Тульская обл.	134	1	0	135	352,7	2,6	0,0	355,3
Тыва Респ.	0	0	0	0	0,0	0,0	0,0	0,0
Тюменская обл.	150	6	0	156	313,2	12,5	0,0	325,7
Удмуртская Респ.	110	11	2	123	219,5	21,9	4,0	245,4
Ульяновская обл.	82	0	2	84	244,2	0,0	6,0	250,2
Хабаровский край	74	0	1	75	191,6	0,0	2,6	194,2
Хакасия Респ.	36	0	0	36	197,4	0,0	0,0	197,4
ХМАО — Югра АО	150	5	9	164	243,8	8,1	14,6	266,5
Челябинская обл.	244	4	3	251	227,7	3,7	2,8	234,2
Чеченская Респ.	53	2	0	55	64,4	2,4	0,0	66,8
Чувашская Респ.	68	2	6	76	181,5	5,3	16,0	202,8
Чукот. АО (Росстат2019)	2	0	0	2	93,6	0,0	0,0	93,6
Ямало-Ненецкий АО	65	2	1	68	306,3	9,4	4,7	320,4
Ярославская обл.	134	8	0	142	367,1	21,9	0,0	389,1

Таблица 4. Распространенность СД в возрастной группе «взрослые» в 85 регионах Российской Федерации на 01.01.2021 (начало таблицы)

Регион	Кол-во человек				На 100 000 населения			
	СД1	СД2	Другие типы диабета	Всего	СД1	СД2	Другие типы диабета	Всего
РФ 85 регионов	222 449	4 433 953	98 627	4 755 029	191,1	3 810,0	84,7	4 085,8
Адыгея Респ.	690	12 324	415	13 429	190,8	3 407,2	114,7	3 712,7
Алтай Респ.	267	4 533	103	4 903	174,8	2 968,2	67,4	3 210,4
Алтайский край	3 668	89 977	1 050	94 695	200,8	4 924,8	57,5	5 183,1
Амурская обл.	907	27 408	689	29 004	148,4	4 483,3	112,7	4 744,3
Архангельская обл.	2 176	42 896	6 843	51 915	251,2	4 952,2	790,0	5 993,4
Астраханская обл.	1 337	32 942	1 121	35 400	171,8	4 232,7	144,0	4 548,5
Башкортостан Респ.	5 605	109 600	240	115 445	179,3	3 506,3	7,7	3 693,3
Белгородская обл.	2 494	48 405	668	51 567	198,2	3 846,4	53,1	4 097,6
Брянская обл.	2 053	44 345	349	46 747	212,5	4 589,2	36,1	4 837,8
Бурятия Респ.	822	33 467	249	34 538	114,2	4 648,9	34,6	4 797,7
Владимирская обл.	2 260	53 417	501	56 178	204,1	4 824,0	45,2	5 073,3
Волгоградская обл.	3 488	83 004	596	87 088	173,1	4 119,8	29,6	4 322,5
Вологодская обл.	2 578	38 370	1 181	42 129	283,0	4 212,6	129,7	4 625,3
Воронежская обл.	4 255	84 367	21 807	110 429	222,3	4 407,6	1 139,3	5 769,1
Дагестан Респ.	1 572	32 815	188	34 575	70,6	1 473,0	8,4	1 552,0
Еврейская АО	135	2 784	2	2 921	111,0	2 290,0	1,6	2 402,7
Забайкальский край	1 628	23 961	210	25 799	205,4	3 023,5	26,5	3 255,5
Ивановская обл.	1 752	45 096	1 902	48 750	215,2	5 540,3	233,7	5 989,2
Ингушетия Респ.	249	7 512	20	7 781	71,4	2 153,0	5,7	2 230,1
Иркутская обл.	3 231	80 278	1 713	85 222	178,3	4 431,1	94,6	4 704,0
Кабардино-Балкарская Респ.	1 004	10 442	27	11 473	151,8	1 578,5	4,1	1 734,3
Калининградская обл.	1 748	29 682	321	31 751	215,0	3 651,0	39,5	3 905,5
Калмыкия Респ.	360	9 004	317	9 681	174,7	4 370,3	153,9	4 698,9
Калужская обл.	1 629	31 212	142	32 983	199,9	3 829,3	17,4	4 046,6
Камчатский край	293	8 765	193	9 251	118,4	3 542,5	78,0	3 738,9
Карачаево-Черкесская Респ.	688	12 731	244	13 663	191,1	3 536,1	67,8	3 795,0
Карелия Респ.	1 560	25 720	1 086	28 366	319,6	5 269,6	222,5	5 811,7
Кемеровская обл.	3 404	72 181	1 304	76 889	163,5	3 467,0	62,6	3 693,2
Кировская обл.	1 890	55 431	6 143	63 464	187,4	5 496,9	609,2	6 293,5
Коми Респ.	1 279	28 386	3 628	33 293	201,1	4 463,0	570,4	5 234,5
Костромская обл.	1 091	18 203	24	19 318	216,6	3 613,9	4,8	3 835,3
Краснодарский край	8 128	175 641	3 033	186 802	181,0	3 912,0	67,6	4 160,6
Красноярский край	4 888	83 861	3 263	92 012	218,9	3 755,4	146,1	4 120,4
Крым Респ.	3 051	44 209	230	47 490	199,7	2 893,5	15,1	3 108,2
Курганская обл.	1 406	33 563	268	35 237	216,6	5 169,6	41,3	5 427,5
Курская обл.	1 834	32 073	451	34 358	204,4	3 574,2	50,3	3 828,9
Ленинградская обл.	4 170	49 500	221	53 891	268,9	3 192,3	14,3	3 475,5
Липецкая обл.	2 410	31 418	187	34 015	261,3	3 407,0	20,3	3 688,6
Магаданская обл.	183	3 720	45	3 948	165,3	3 359,9	40,6	3 565,8
Марий Эл Респ.	808	23 140	43	23 991	152,1	4 355,8	8,1	4 516,0
Мордовия Респ.	1 286	26 021	10	27 317	195,8	3 962,0	1,5	4 159,3
Москва г	17 734	328 067	976	346 777	168,7	3 121,0	9,3	3 299,0

Регион	Кол-во человек				На 100 000 населения			
	СД1	СД2	Другие типы диабета	Всего	СД1	СД2	Другие типы диабета	Всего
Московская обл.	11 945	228 837	4 107	244 889	193,7	3 710,6	66,6	3 970,9
Мурманская обл.	1 129	22 008	218	23 355	192,3	3 748,4	37,1	3 977,8
Ненецкий АО	77	1 400	384	1 861	239,7	4 357,6	1 195,2	5 792,5
Нижегородская обл.	5 059	128 258	5 362	138 679	194,9	4 940,7	206,6	5 342,1
Новгородская обл.	1 177	16 846	86	18 109	245,8	3 518,5	18,0	3 782,3
Новосибирская обл.	3 738	88 978	2 639	95 355	169,0	4 023,2	119,3	4 311,5
Омская обл.	2 866	51 878	517	55 261	189,9	3 436,8	34,3	3 660,9
Оренбургская обл.	3 398	65 704	376	69 478	223,5	4 321,1	24,7	4 569,3
Орловская обл.	1 400	23 579	114	25 093	233,8	3 937,2	19,0	4 190,0
Пензенская обл.	2 033	47 613	536	50 182	189,3	4 434,3	49,9	4 673,5
Пермский край	3 857	85 785	1 493	91 135	191,6	4 262,3	74,2	4 528,2
Приморский край	2 651	39 996	3 087	45 734	174,5	2 632,6	203,2	3 010,2
Псковская обл.	1 058	13 636	89	14 783	207,6	2 675,7	17,5	2 900,8
Ростовская обл.	5 222	125 232	515	130 969	153,4	3 679,7	15,1	3 848,3
Рязанская обл.	1 839	35 816	1 225	38 880	201,6	3 927,1	134,3	4 263,0
Самарская обл.	5 334	111 644	802	117 780	208,1	4 354,8	31,3	4 594,1
Санкт-Петербург г	11 003	156 622	3 980	171 605	247,2	3 518,8	89,4	3 855,4
Саратовская обл.	3 571	82 470	120	86 161	181,2	4 184,8	6,1	4 372,1
Саха /Якутия/ Респ.	885	23 366	65	24 316	125,0	3 301,0	9,2	3 435,2
Сахалинская обл.	741	16 263	34	17 038	194,2	4 262,8	8,9	4 466,0
Свердловская обл.	7 575	150 651	529	158 755	224,6	4 465,8	15,7	4 706,1
Севастополь г	802	9 290	123	10 215	220,7	2 557,0	33,9	2 811,6
Сев. Осетия- Алания Респ.	870	18 961	53	19 884	163,2	3 557,3	9,9	3 730,5
Смоленская обл.	1 857	28 984	412	31 253	240,5	3 754,4	53,4	4 048,3
Ставропольский край	3 133	68 902	1 863	73 898	141,3	3 108,2	84,0	3 333,6
Тамбовская обл.	2 109	37 662	723	40 494	252,2	4 503,4	86,5	4 842,0
Татарстан Респ.	6 966	123 215	734	130 915	227,7	4 027,7	24,0	4 279,4
Тверская обл.	2 686	43 383	589	46 658	262,2	4 234,5	57,5	4 554,1
Томская обл.	1 370	35 555	322	37 247	160,9	4 176,4	37,8	4 375,1
Тульская обл.	2 762	62 798	733	66 293	226,1	5 141,7	60,0	5 427,8
Тыва Респ.	239	1 243	8	1 490	116,5	605,7	3,9	726,0
Тюменская обл.	2 172	51 803	1 162	55 137	185,6	4 425,9	99,3	4 710,8
Удмуртская Респ.	1 693	46 164	339	48 196	145,9	3 977,9	29,2	4 153,0
Ульяновская обл.	1 876	42 583	282	44 741	187,1	4 246,9	28,1	4 462,1
Хабаровский край	1 441	28 726	233	30 400	138,9	2 768,9	22,5	2 930,3
Хакасия Респ.	735	18 326	67	19 128	181,4	4 522,2	16,5	4 720,1
ХМАО — Югра АО	2 351	55 813	1 061	59 225	188,4	4 471,7	85,0	4 745,0
Челябинская обл.	5 812	106 046	772	112 630	213,8	3 900,3	28,4	4 142,4
Чеченская Респ.	492	14 958	91	15 541	52,9	1 607,9	9,8	1 670,6
Чувашская Респ.	1 174	31 007	449	32 630	122,4	3 233,6	46,8	3 402,8
Чукот. АО (Росстатм2019)	91	1 189	0	1 280	241,6	3 156,7	0,0	3 398,3
Ямало-Ненецкий АО	727	14 425	293	15 445	181,5	3 600,4	73,1	3 855,0
Ярославская обл.	2 522	45 867	37	48 426	249,5	4 537,0	3,7	4 790,2

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Таблица 1. Заболеваемость сахарным диабетом в 85 регионах Российской Федерации на 01.01.2021 (начало таблицы)

Регион	Кол-во человек				На 100 000 населения			
	СД1	СД2	Другие типы диабета	Всего	СД1	СД2	Другие типы диабета	Всего
РФ 85 регионов	11256	226266	19795	257317	7,7	154,2	13,5	175,3
Адыгея Респ.	25	542	51	618	5,4	117,0	11,0	133,5
Алтай Респ.	9	162	1	172	4,1	73,6	0,5	78,1
Алтайский край	217	4624	222	5063	9,4	199,6	9,6	218,5
Амурская обл.	74	1758	225	2057	9,4	222,5	28,5	260,4
Архангельская обл.	134	2907	1064	4105	12,3	266,1	97,4	375,8
Астраханская обл.	61	1890	126	2077	6,1	187,9	12,5	206,5
Башкортостан Респ.	530	7808	301	8639	13,1	193,4	7,5	213,9
Белгородская обл.	118	3085	57	3260	7,6	199,1	3,7	210,4
Брянская обл.	98	2398	41	2537	8,2	201,1	3,4	212,7
Бурятия Респ.	56	2468	139	2663	5,7	250,3	14,1	270,1
Владимирская обл.	82	2092	104	2278	6,0	154,0	7,7	167,7
Волгоградская обл.	152	4234	457	4843	6,1	170,0	18,3	194,4
Вологодская обл.	139	2226	342	2707	12,0	191,8	29,5	233,3
Воронежская обл.	255	5670	2627	8552	11,0	244,0	113,0	368,0
Дагестан Респ.	101	1666	45	1812	3,2	53,6	1,4	58,2
Еврейская АО	0	0	0	0	0,0	0,0	0,0	0,0
Забайкальский край	78	812	9	899	7,4	76,6	0,8	84,8
Ивановская обл.	70	2052	135	2257	7,0	205,8	13,5	226,3
Ингушетия Респ.	24	318	1	343	4,7	62,7	0,2	67,6
Иркутская обл.	227	4596	632	5455	9,5	192,2	26,4	228,1
Кабардино-Балкарская Респ.	29	330	3	362	3,3	38,0	0,3	41,7
Калининградская обл.	88	1251	38	1377	8,7	123,6	3,8	136,0
Калмыкия Респ.	12	209	14	235	4,4	77,1	5,2	86,7
Калужская обл.	98	1729	17	1844	9,8	172,5	1,7	183,9
Камчатский край	19	559	99	677	6,1	178,6	31,6	216,3
Карачаево-Черкесская Респ.	36	530	70	636	7,7	113,8	15,0	136,6
Карелия Респ.	92	1472	218	1782	15,0	239,7	35,5	290,2
Кемеровская обл.	220	3567	339	4126	8,3	134,2	12,8	155,2
Кировская обл.	116	3658	821	4595	9,2	289,8	65,0	364,0
Коми Респ.	75	1668	868	2611	9,1	203,3	105,8	318,2
Костромская обл.	56	1094	4	1154	8,8	172,7	0,6	182,2
Краснодарский край	397	8565	826	9788	7,0	150,9	14,6	172,5
Красноярский край	194	4578	1789	6561	6,8	159,7	62,4	228,9
Крым Респ.	87	2344	27	2458	4,5	122,6	1,4	128,5
Курганская обл.	75	1301	63	1439	9,1	157,3	7,6	174,0
Курская обл.	91	2192	148	2431	8,2	198,5	13,4	220,2
Ленинградская обл.	85	1405	31	1521	4,5	74,9	1,7	81,1
Липецкая обл.	58	884	21	963	5,1	77,6	1,8	84,5
Магаданская обл.	13	84	9	106	9,3	59,9	6,4	75,6
Марий Эл Респ.	64	1276	10	1350	9,4	187,8	1,5	198,7
Мордовия Респ.	69	1274	2	1345	8,7	161,2	0,3	170,2

Окончание таблицы

Регион	Кол-во человек				На 100 000 населения			
	СД1	СД2	Другие типы диабета	Всего	СД1	СД2	Другие типы диабета	Всего
Москва г	891	14017	299	15207	7,0	110,6	2,4	119,9
Московская обл.	551	10900	539	11990	7,2	141,7	7,0	155,9
Мурманская обл.	43	854	9	906	5,8	115,2	1,2	122,2
Ненецкий АО	2	62	27	91	4,5	140,6	61,2	206,3
Нижегородская обл.	284	5886	498	6668	8,9	183,8	15,5	208,2
Новгородская обл.	15	512	14	541	2,5	85,8	2,3	90,7
Новосибирская обл.	210	4436	953	5599	7,5	158,5	34,1	200,1
Омская обл.	204	2489	51	2744	10,6	129,2	2,6	142,4
Оренбургская обл.	187	3829	69	4085	9,6	195,7	3,5	208,8
Орловская обл.	15	432	2	449	2,0	58,9	0,3	61,2
Пензенская обл.	125	2635	121	2881	9,6	201,8	9,3	220,7
Пермский край	185	4310	416	4911	7,1	165,8	16,0	188,9
Приморский край	183	1821	464	2468	9,7	96,1	24,5	130,2
Псковская обл.	2	163	1	166	0,3	26,0	0,2	26,5
Ростовская обл.	271	6184	361	6816	6,5	147,3	8,6	162,4
Рязанская обл.	37	1192	14	1243	3,3	107,5	1,3	112,1
Самарская обл.	198	6246	444	6888	6,2	196,4	14,0	216,6
Санкт-Петербург г	408	4934	308	5650	7,6	91,4	5,7	104,7
Саратовская обл.	211	6178	67	6456	8,7	255,1	2,8	266,6
Саха /Якутия/ Респ.	23	804	8	835	2,4	82,7	0,8	85,9
Сахалинская обл.	23	703	7	733	4,7	144,0	1,4	150,1
Свердловская обл.	509	7702	226	8437	11,8	178,7	5,2	195,7
Севастополь г	36	504	21	561	8,0	112,2	4,7	124,9
Сев. Осетия- Алания Респ.	59	767	3	829	8,5	110,1	0,4	119,0
Смоленская обл.	91	1592	24	1707	9,7	170,3	2,6	182,6
Ставропольский край	181	4095	402	4678	6,5	146,1	14,3	166,9
Тамбовская обл.	16	714	7	737	1,6	70,9	0,7	73,2
Татарстан Респ.	468	7537	222	8227	12,0	193,1	5,7	210,8
Тверская обл.	82	1908	54	2044	6,5	151,4	4,3	162,2
Томская обл.	77	1328	39	1444	7,1	123,0	3,6	133,8
Тульская обл.	134	3504	235	3873	9,1	239,0	16,0	264,2
Тыва Респ.	0	0	0	0	0,0	0,0	0,0	0,0
Тюменская обл.	131	3104	212	3447	8,5	201,9	13,8	224,2
Удмуртская Респ.	103	3149	353	3605	6,9	209,8	23,5	240,2
Ульяновская обл.	85	2564	102	2751	6,9	208,5	8,3	223,7
Хабаровский край	62	1105	55	1222	4,7	84,0	4,2	92,9
Хакасия Респ.	45	1058	1	1104	8,4	198,0	0,2	206,6
ХМАО — Югра АО	122	3476	528	4126	7,3	207,6	31,5	246,4
Челябинская обл.	234	5588	242	6064	6,8	161,2	7,0	174,9
Чеченская Респ.	41	622	20	683	2,8	42,1	1,4	46,2
Чувашская Респ.	88	2233	287	2608	7,2	183,4	23,6	214,2
Чукот. АО (Росстат2019)	11	107	0	118	21,9	212,8	0,0	234,6
Ямало-Ненецкий АО	32	830	5	867	5,9	152,4	0,9	159,2
Ярославская обл.	157	2914	89	3160	12,5	232,5	7,1	252,1

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

Таблица 1. Смертность при сахарном диабете в 85 регионах Российской Федерации на 01.01.2021 (начало таблицы)

Регион	Кол-во человек				На 100 000 населения			
	СД1	СД2	Другие типы диабета	Всего	СД1	СД2	Другие типы диабета	Всего
РФ 85 регионов	3 932	137 859	1 532	143 323	2,7	93,9	1,0	97,7
Адыгея Респ.	9	334	4	347	1,9	72,1	0,9	74,9
Алтай Респ.	10	102	1	113	4,5	46,3	0,5	51,3
Алтайский край	95	3 909	23	4 027	4,1	168,7	1,0	173,8
Амурская обл.	22	1 176	11	1 209	2,8	148,9	1,4	153,0
Архангельская обл.	48	1 660	132	1 840	4,4	152,0	12,1	168,4
Астраханская обл.	29	1 184	18	1 231	2,9	117,7	1,8	122,4
Башкортостан Респ.	190	5 284	2	5 476	4,7	130,9	0,0	135,6
Белгородская обл.	73	2 331	10	2 414	4,7	150,5	0,6	155,8
Брянская обл.	58	1 562	18	1 638	4,9	131,0	1,5	137,4
Бурятия Респ.	13	725	3	741	1,3	73,5	0,3	75,2
Владимирская обл.	29	1 089	3	1 121	2,1	80,2	0,2	82,5
Волгоградская обл.	64	2 960	3	3 027	2,6	118,8	0,1	121,5
Вологодская обл.	50	955	5	1 010	4,3	82,3	0,4	87,0
Воронежская обл.	116	3 530	285	3 931	5,0	151,9	12,3	169,1
Дагестан Респ.	9	355	0	364	0,3	11,4	0,0	11,7
Еврейская АО	0	0	0	0	0,0	0,0	0,0	0,0
Забайкальский край	28	421	3	452	2,6	39,7	0,3	42,7
Ивановская обл.	26	964	21	1 011	2,6	96,7	2,1	101,4
Ингушетия Респ.	5	118	0	123	1,0	23,3	0,0	24,3
Иркутская обл.	78	3 169	32	3 279	3,3	132,5	1,3	137,1
Кабардино-Балкарская Респ.	6	89	0	95	0,7	10,2	0,0	10,9
Калининградская обл.	9	396	1	406	0,9	39,1	0,1	40,1
Калмыкия Респ.	5	335	6	346	1,8	123,6	2,2	127,6
Калужская обл.	28	980	9	1 017	2,8	97,7	0,9	101,4
Камчатский край	0	218	6	224	0,0	69,6	1,9	71,6
Карачаево-Черкесская Респ.	18	197	0	215	3,9	42,3	0,0	46,2
Карелия Респ.	46	893	20	959	7,5	145,4	3,3	156,2
Кемеровская обл.	64	2 464	27	2 555	2,4	92,7	1,0	96,1
Кировская обл.	38	2 478	131	2 647	3,0	196,3	10,4	209,7
Коми Респ.	38	1 318	78	1 434	4,6	160,6	9,5	174,8
Костромская обл.	25	660	1	686	3,9	104,2	0,2	108,3
Краснодарский край	151	5 897	49	6 097	2,7	103,9	0,9	107,4
Красноярский край	98	2 834	52	2 984	3,4	98,9	1,8	104,1
Крым Респ.	41	705	3	749	2,1	36,9	0,2	39,2
Курганская обл.	19	360	1	380	2,3	43,5	0,1	45,9
Курская обл.	52	1 450	11	1 513	4,7	131,3	1,0	137,0
Ленинградская обл.	37	631	4	672	2,0	33,6	0,2	35,8
Липецкая обл.	49	785	1	835	4,3	68,9	0,1	73,3
Магаданская обл.	1	25	0	26	0,7	17,8	0,0	18,6
Марий Эл Респ.	21	872	3	896	3,1	128,3	0,4	131,9
Мордовия Респ.	31	804	0	835	3,9	101,7	0,0	105,7

Окончание таблицы

Регион	Кол-во человек				На 100 000 населения			
	СД1	СД2	Другие типы диабета	Всего	СД1	СД2	Другие типы диабета	Всего
Москва г	166	7 088	12	7 266	1,3	55,9	0,1	57,3
Московская обл.	148	5 707	48	5 903	1,9	74,2	0,6	76,8
Мурманская обл.	13	674	4	691	1,8	90,9	0,5	93,2
Ненецкий АО	2	39	4	45	4,5	88,4	9,1	102,0
Нижегородская обл.	116	4 727	91	4 934	3,6	147,6	2,8	154,0
Новгородская обл.	15	312	0	327	2,5	52,3	0,0	54,8
Новосибирская обл.	73	3 534	65	3 672	2,6	126,3	2,3	131,2
Омская обл.	41	1 493	8	1 542	2,1	77,5	0,4	80,0
Оренбургская обл.	97	2 625	14	2 736	5,0	134,1	0,7	139,8
Орловская обл.	10	204	1	215	1,4	27,8	0,1	29,3
Пензенская обл.	67	2 137	12	2 216	5,1	163,7	0,9	169,7
Пермский край	90	3 314	31	3 435	3,5	127,5	1,2	132,2
Приморский край	68	2 258	84	2 410	3,6	119,1	4,4	127,1
Псковская обл.	3	66	0	69	0,5	10,5	0,0	11,0
Ростовская обл.	96	4 515	3	4 614	2,3	107,6	0,1	109,9
Рязанская обл.	27	677	19	723	2,4	61,1	1,7	65,2
Самарская обл.	115	4 564	2	4 681	3,6	143,5	0,1	147,2
Санкт-Петербург г	1	82	4	87	0,0	1,5	0,1	1,6
Саратовская обл.	86	4 127	7	4 220	3,6	170,4	0,3	174,2
Саха /Якутия/ Респ.	6	209	0	215	0,6	21,5	0,0	22,1
Сахалинская обл.	6	137	0	143	1,2	28,1	0,0	29,3
Свердловская обл.	107	4 409	11	4 527	2,5	102,3	0,3	105,0
Севастополь г	8	167	0	175	1,8	37,2	0,0	39,0
Сев. Осетия- Алания Респ.	14	584	0	598	2,0	83,8	0,0	85,8
Смоленская обл.	35	929	14	978	3,7	99,4	1,5	104,6
Ставропольский край	50	2 180	33	2 263	1,8	77,8	1,2	80,7
Тамбовская обл.	10	480	0	490	1,0	47,7	0,0	48,7
Татарстан Респ.	167	4 457	4	4 628	4,3	114,2	0,1	118,6
Тверская обл.	59	1 229	8	1 296	4,7	97,5	0,6	102,8
Томская обл.	16	856	13	885	1,5	79,3	1,2	82,0
Тульская обл.	79	2 082	9	2 170	5,4	142,0	0,6	148,0
Тыва Респ.	0	0	0	0	0,0	0,0	0,0	0,0
Тюменская обл.	42	1 868	16	1 926	2,7	121,5	1,0	125,3
Удмуртская Респ.	33	1 836	2	1 871	2,2	122,3	0,1	124,7
Ульяновская обл.	40	1 996	3	2 039	3,3	162,3	0,2	165,8
Хабаровский край	8	557	5	570	0,6	42,3	0,4	43,3
Хакасия Респ.	18	668	2	688	3,4	125,0	0,4	128,8
ХМАО — Югра АО	29	1 026	12	1 067	1,7	61,3	0,7	63,7
Челябинская обл.	121	3 296	8	3 425	3,5	95,1	0,2	98,8
Чеченская Респ.	12	662	0	674	0,8	44,8	0,0	45,6
Чувашская Респ.	38	1 647	4	1 689	3,1	135,2	0,3	138,7
Чукот. АО (Росстат 2019)	0	0	0	0	0,0	0,0	0,0	0,0
Ямало-Ненецкий АО	5	118	0	123	0,9	21,7	0,0	22,6
Ярославская обл.	66	2 104	2	2 172	5,3	167,9	0,2	173,3

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ



© Т.Н. Маркова^{1,2}, М.А. Лысенко^{2,3}, А.А. Иванова¹, Е.С. Павлова¹, А.А. Пономарева^{1*}, В.В. Чибисова², Т.К. Исаев², Д.О. Синявкин², А.М. Мкртумян¹

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

²Городская клиническая больница № 52, Москва

³Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Существуют данные о многофакторном влиянии SARS-CoV2 на углеводный обмен с развитием гипергликемии и утяжелением COVID-19 даже у лиц без сахарного диабета (СД).

ЦЕЛЬ. Оценить распространенность нарушений углеводного обмена (НУО) у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией без СД в анамнезе.

МЕТОДЫ. Обследованы госпитализированные в стационар пациенты с ПЦР-подтвержденным диагнозом COVID-19 18–75 лет (n=72) без СД в анамнезе. Наблюдение проводилось от момента госпитализации до выписки. Осуществляли сбор данных анамнеза, лабораторно-инструментальные исследования, оценивали уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), глюкозу плазмы натощак (ГПН), постпрандиальную гликемию у всех пациентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Распространенность НУО (HbA_{1c} ≥6%) у 72 пациентов с COVID-19 без СД в анамнезе составила 41,7%, при этом HbA_{1c} ≥6,5% имели 8,3%. Медиана HbA_{1c} в группе среднетяжелого течения составила 5,7% [5,3–6,0], а в группе тяжелого течения — 6,0% [5,8–6,2] (p=0,008). Участники были распределены на группы по уровням HbA_{1c}: ≥6% и <6%. Выявлена высокая распространенность факторов риска развития СД: возраст старше 45 лет — 83,3%, сердечно-сосудистые заболевания — 46,3%, ожирение — 50%. По факторам риска развития СД исследуемые группы статистически не различались. В группе с HbA_{1c} ≥6% по сравнению с пациентами, имеющими HbA_{1c} <6%, ГПН ≥6,1 ммоль/л и постпрандиальная гликемия ≥7,8 ммоль/л на 2-е сутки госпитализации наблюдались в большем числе случаев: 39,1% vs 12,9%, p=0,051 и 47,8% vs 3,2%, p=0,0001 соответственно. Распространенность НУО по уровню HbA_{1c} была выше, чем по данным ГПН (41,7% vs 29,2%, p=0,006). На 7-е сутки число пациентов с ГПН ≥6,1 ммоль/л в 1-й группе уменьшилось с 39,1 до 4,4% (p=0,01), а во 2-й — с 12,9 до 9,7% (p=1,0). Выявлены прямая корреляционная связь между уровнями HbA_{1c} и С-реактивного белка (r=0,271; p=0,048) и обратная корреляционная связь с содержанием лимфоцитов в крови (r=-0,25; p=0,068).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. У пациентов с новой коронавирусной инфекцией без СД в анамнезе выявлена высокая распространенность НУО — 41,7%. На фоне сопоставимости исследуемых групп по факторам риска развития СД повышение HbA_{1c}, ГПН и постпрандиальной гликемии является проявлением транзиторной гипергликемии. Учитывая высокую распространенность НУО, можно предположить, что SARS-CoV2 обладает диабетогенными свойствами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19; SARS-CoV2; сахарный диабет; нарушения углеводного обмена; HbA_{1c}; гипергликемия.

PREVALENCE OF CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS IN PATIENTS WITH NEW CORONAVIRUS INFECTION

© Tatyana N. Markova^{1,2}, Mar' yana A. Lysenko^{2,3}, Anastasia A. Ivanova¹, Elizaveta S. Pavlova¹, Anastasia A. Ponomareva^{1*}, Valentina V. Chibisova², Teymur K. Isaev², Dmitriy O. Sinyavkin², Ashot M. Mkrtyumyan¹

¹A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

²City Clinical Hospital 52, Moscow, Russia

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

BACKGROUND: There is evidence of a multifactorial effect of SARS-CoV2 on carbohydrate metabolism with the development of hyperglycemia and the weighting of COVID19 even in people without DM.

AIMS: Assess the prevalence of disorders carbohydrate metabolism (DCM) in hospitalized patients with a new coronavirus infection without a history of DM.

MATERIALS AND METHODS: Patients with PCR-confirmed diagnosis of COVID19 aged 18-75 years (n=72) without a history of diabetes were examined. Observation was carried out from the moment of hospitalization to discharge. Patients were collected anamnesis data, laboratory and instrumental studies, HbA_{1c}, fasting plasma glucose (FPG), postprandial glycemia.

RESULTS: The prevalence of DCM ($HbA_{1c} \geq 6\%$) in 72 patients with COVID-19 without a history of diabetes admitted to the hospital was 41,7%, while $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ had 8,3%. The median HbA_{1c} in the moderate-flow group was 5,7% [5,3–6,0], and in the severe-flow group it was 6,0% [5,8–6,2] ($p=0,008$). Participants were divided into groups according to the level of $HbA_{1c} \geq 6\%$ and $< 6\%$. The examined patients showed a high prevalence of risk factors for developing DM: age over 45 years — 83,3%, cardiovascular diseases — 46,3%, obesity — 50%. The study groups didn't differ statistically in terms of risk factors for DM. In the group with $HbA_{1c} \geq 6\%$, FPG $\geq 6,1$ mmol / l on the second day and postprandial glycemia $\geq 7,8$ mmol/l were observed in more cases than in the group with $HbA_{1c} < 6\%$ (39,1% vs 12,9%, $p=0,051$ and 47,8% vs 3,2%, $p=0,0001$, respectively). The prevalence of DCM in HbA_{1c} was higher than in FPG (41,7% vs 29,2%, $p=0,006$). On the seventh day, the number of patients with FPG $\geq 6,1$ mmol / l in the first group decreased from 39,1% to 4,4% ($p=0,01$), and in the second group—from 12,9% to 9,7% ($p=1,0$). There was a direct correlation between the level of HbA_{1c} and C-reactive protein ($r=0,271$; $p=0,048$), and an inverse correlation with the content of lymphocytes in the blood ($r=-0,25$; $p=0,068$).

CONCLUSIONS: In patients with a new coronavirus infection without a history of DM, a high prevalence of DCM was detected — 41,7%. Against the background of comparability of the studied groups by risk factors for DM, an increase in HbA_{1c} , FPG and postprandial glycemia is a manifestation of transient hyperglycemia. Given the high prevalence of DCM, it can be assumed that SARS-CoV2 has diabetogenic properties.

KEYWORDS: COVID-19; SARS-CoV2; Diabetes Mellitus; disorders of carbohydrate metabolism; HbA_{1c} ; hyperglycemia.

Всемирная организация здравоохранения признала новую коронавирусную инфекцию пандемией [1]. По состоянию на начало октября 2020 г. число зараженных во всем мире составило более 37 млн человек [2]. В Российской Федерации распространенность инфицированных вирусом SARS-CoV2 — около 1,3 млн человек [2].

По данным ВОЗ, в структуре заболеваемости новой коронавирусной инфекцией преобладают лица пожилого возраста и пациенты, имеющие сопутствующие заболевания, среди которых наиболее часто встречаются заболевания сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет (СД), ожирение, хронические заболевания легких, онкологическая патология [3–5]. Причем СД занимает одно из ведущих мест среди сопутствующих заболеваний. Так, в одном из исследований из 41 госпитализированного пациента в Ухане (Китай) 20% имели СД [4]. В другом ретроспективном когортном исследовании из 191 пациента СД присутствовал у 19% [5]. Среди 122 653 лабораторно подтвержденных диагнозов коронавирусной инфекции в США у 10,9% отмечался СД [6].

Кроме того, пациенты с установленным диагнозом COVID-19 с сопутствующим СД в анамнезе имеют более высокий риск тяжелого течения инфекции [3]. Такие пациенты чаще госпитализируются в отделение интенсивной терапии, более подвержены искусственной вентиляции легких, для них характерна более высокая смертность [7].

Известно, что для вируса SARS-CoV2 основными органами-мишенями являются эпителиальные клетки слизистой оболочки дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта [8]. Однако вирус SARS-CoV2 для проникновения в клетку использует рецептор ACE2, который экспрессируется не только в легких, но и во многих других органах и тканях, в том числе и в поджелудочной железе, как в экзокринной ее части, так и в островках Лангерганса [9]. По данным исследований Yan Y. и соавт., связывание вируса с ACE2-рецептором на бета-клетках поджелудочной железы может привести к нарушению ее функции и развитию гипергликемии [7]. С другой стороны, предполагается, что неконтролируемая гипергликемия приводит к гликозилированию вирусного

белка-спайка и рецептора ACE2, тем самым увеличивая количество сайтов связывания SARS-CoV2 с клетками-мишенями, что объясняет более высокий процент пациентов с нарушениями углеводного обмена (НУО), в том числе с СД, инфицированных SARS-CoV2 и имеющих более тяжелое течение [10].

Также для пациентов с COVID-19 и СД по сравнению с пациентами без НУО были характерны более высокие показатели сывороточных биомаркеров, связанных с воспалением, таких как ИЛ-6, С-реактивный белок, сывороточный ферритин, D-димер, что свидетельствует о большей роли гипергликемии в потенцировании воспалительной реакции вплоть до развития «цитокинового шторма» [7]. В то же время провоспалительные цитокины способствуют снижению чувствительности к инсулину, тем самым приводя к повышению инсулинорезистентности периферических тканей и усугублению гипергликемии [11].

Кроме того, одной из причин НУО при COVID-19 является стрессовая гипергликемия, обусловленная выбросом контринсулярных гормонов, которая наблюдается как при инфекционных заболеваниях, так и на фоне острых патологических состояний [12–14]. По данным MacIntyre E. и соавт., распространенность стрессовой гипергликемии среди 2124 госпитализированных пациентов с пневмонией в Канаде в 2012 г. составляла 67%, а через 5 лет у 14% из них был диагностирован СД [12]. В исследовании Ilias I. и соавт. среди 36 пациентов с SARS-CoV2 без СД в анамнезе, госпитализированных в отделение интенсивной терапии в Афинах (Греция), у 55,5% была выявлена гипергликемия [13].

Таким образом, представляет научный и клинический интерес изучение распространенности НУО у пациентов с COVID-19 без СД в анамнезе.

ЦЕЛЬ

Оценить распространенность НУО у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией среднетяжелого и тяжелого течения, не имеющих в анамнезе СД.

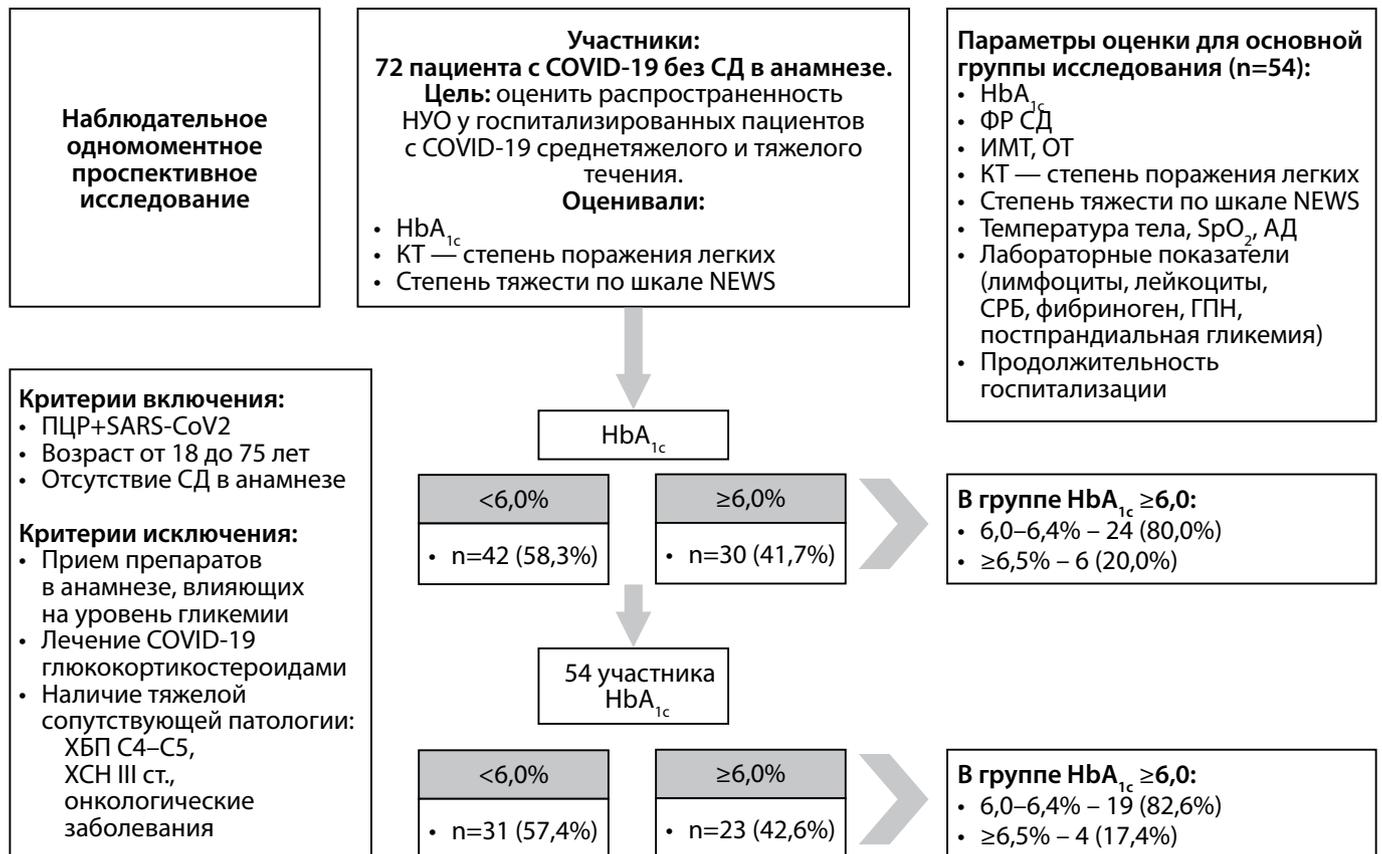


Рис. 1. Дизайн исследования.

Примечание. СД — сахарный диабет; НУО — нарушения углеводного обмена; КТ — компьютерная томография; ПЦР — полимеразная цепная реакция; ХБП — хроническая болезнь почек; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ФР СД — факторы риска сахарного диабета; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; АД — артериальное давление; СРБ — С-реактивный белок; ГПН — глюкоза плазмы натощак.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

С апреля по июль 2020 г. на базе ГБУЗ г. Москвы «ГКБ №52 ДЗМ» проводилось наблюдательное одномоментное проспективное исследование госпитализированных в стационар пациентов с ПЦР-подтвержденным диагнозом новой коронавирусной инфекции среднетяжелого и тяжелого течения, в возрасте от 18 до 75 лет (n=72), не имеющих в анамнезе СД (рис. 1).

Критерии соответствия

Критериями включения в исследование являлись: ПЦР-положительный результат исследования мазка из носо- и ротоглотки на вирус SARS-CoV2, возраст от 18 до 75 лет, отсутствие СД в анамнезе. Из исследования исключались пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями (ХСН III ст., ХБП С4–5, онкологическими заболеваниями), а также получавшие глюкокортикостероидную терапию и терапию диабетогенными препаратами.

Условия проведения

Исследование проводилось в ГБУЗ г. Москвы «ГКБ № 52 ДЗМ». Были включены пациенты из эндокринологического, терапевтического, урологического, хирургического отделений, перепрофилированных для оказания помощи больным новой коронавирусной инфекцией.

Продолжительность исследования

Срок проведения исследования — с апреля по июль 2020 г. Пациенты наблюдались от момента госпитализации в стационар до момента выписки. В каждой группе проводилась оценка изучаемых параметров при поступлении пациента и далее в трех контрольных точках: на 2-е, 3-и и 7-е сутки.

Описание медицинского вмешательства

Осуществляли сбор данных анамнеза пациентов о наличии основных факторов риска развития СД, согласно клиническим рекомендациям «Сахарный диабет 2 типа у взрослых», утвержденным Научно-практическим советом МЗ РФ [15], а именно: возраст старше 45 лет, избыточная масса тела (рассчитываемая по индексу массы тела (ИМТ) ≥ 25 кг/м²), ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²), семейный анамнез СД, артериальная гипертензия (при артериальном давлении (АД) $\geq 140/90$ мм рт.ст. или приеме антигипертензивных препаратов), наличие в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), гестационного СД, гиподинамии (оценивалась по опроснику определения физической активности), а также курения. При поступлении в стационар оценивалась тяжесть состояния пациента по шкале NEWS, включающей следующие критерии: частота дыхания за 1 мин, насыщение крови кислородом, температура тела, систолическое артериальное давление, частота сердечных сокращений в 1 мин, изменение уровня сознания, наличие

лабораторно подтвержденного диагноза COVID-19. Сумма баллов от 1 до 4 расценивалась как низкий балл, от 5 до 6 — как средний балл и необходимость оценки витальных функций пациента, более 7 — высокий балл. Также проводилось измерение окружности талии (ОТ), температуры тела, сатурации кислорода, АД. Изучались показатели лабораторных исследований: гликированный гемоглобин (HbA_{1c}), фибриноген, гликемический профиль при поступлении, клинический анализ сыворотки крови (лимфоциты) и биохимический анализ сыворотки крови (глюкоза плазмы натощак (ГПН), С-реактивный белок) в трех контрольных точках. За НУО принимались изменения уровня $HbA_{1c} \geq 6,0\%$ ввиду более стабильного показателя, чем повышение ГПН. Осуществлялась оценка степени поражения легочной ткани новой коронавирусной инфекцией по данным компьютерной томографии (КТ) при поступлении и в трех контрольных точках. Тяжесть заболевания устанавливалась согласно критериям классификации COVID-19 по степени тяжести, изложенной во временных методических рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекцией, версия 7, включающих клинико-лабораторные показатели и данные КТ. Все пациенты получали лечение по стандартному протоколу терапии новой коронавирусной инфекции, утвержденному во временных методических рекомендациях [16].

Основной исход исследования

В обследуемых группах оценивались показатели углеводного обмена: HbA_{1c} , ГПН на 2-е и 7-е сутки, постпрандиальная гликемия через 2 ч после завтрака на 2-е сутки госпитализации. Исход: выписка пациентов из стационара с данными о наличии либо отсутствии НУО, согласно критериям выписки, утвержденным во временных методических рекомендациях [16].

Дополнительные исходы исследования

Проводилась оценка исходов госпитализации по результатам динамического наблюдения: в соответствии с критериями шкалы NEWS, по уровню лимфоцитов, С-реактивного белка, фибриногена, продолжительности госпитализации.

Анализ в подгруппах

Всего в статистический анализ были включены 72 пациента для оценки распространенности НУО, из них 54 пациента составили основной статистический кластер динамического наблюдения.

Пациенты разделены на две группы в зависимости от уровня HbA_{1c} .

Первая группа: уровень $HbA_{1c} \geq 6\%$ (23 (42,6%)), из них мужчин — 69,6% (16 пациентов), женщин — 30,4% (7 пациентов). Медиана возраста составила 58 [55,5–65,0] лет, медиана HbA_{1c} — 6,1% [6,0–6,4]. При этом HbA_{1c} в диапазоне от 6,0% до 6,4% имели 19 пациентов (82,6%), более 6,5% — 4 пациента (17,4%).

Вторая (контрольная) группа: показатель $HbA_{1c} < 6\%$ (31 (57,4%)), из них мужчин — 58,1% (18 пациентов), женщин — 41,9% (13 пациентов). Медиана возраста составила 53 [46,0–57,0] года, медиана HbA_{1c} — 5,6% [5,3–5,8].

Методы регистрации исходов

Определение HbA_{1c} проводилось методом иммуно-турбидиметрии с помощью анализатора Beckman Coulter AU 480/680. ГПН определялась глюкозооксидазным методом, постпрандиальная гликемия — с помощью глюкометра OneTouch Verio Pro+.

Факторы риска развития СД оценивали по данным анамнеза и медицинской документации. Степень тяжести COVID-19 и степень поражения легочной ткани по результатам КТ диагностировались согласно временным методическим рекомендациям [16]. Состояние пациента при поступлении оценивалось по шкале NEWS. Содержание лимфоцитов, фибриногена, С-реактивного белка в крови определяли по стандартной методике.

Этическая экспертиза

Не проводилась. Исследование являлось наблюдательным с оценкой результатов рутинных методов исследования. Отсутствовало дополнительное медикаментозное вмешательство вне протокола ведения пациентов.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Полученные данные были занесены в электронную базу данных Microsoft Office Excel 2017 (Microsoft Corp., США). Для статистической обработки использовались программы Microsoft Office Excel 2017 (Microsoft Corp., США) и STATISTICA 10.0 (Stat Soft Inc., США). Количественные показатели представлены в виде медианы и 25 и 75 квартилей [Me (Q25; Q75)], качественные как процент (абс.). Оценка различий качественных показателей выполнена при использовании критерия Хи-квадрат для таблиц вида 2x2 или точного критерия Фишера при количестве наблюдений в одной из ячеек четырехпольной таблицы <5. Различия количественных показателей представлены с помощью вычисления U-критерия Манна-Уитни ввиду небольшой выборки. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Проводился множественный корреляционный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Обследованы пациенты с ПЦР-подтвержденным диагнозом новой коронавирусной инфекции, госпитализированные в стационар со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19, в возрасте 18–75 лет ($n=72$). Медиана возраста составила 55 [46–60] лет. Доля мужчин — 59,7% (43 человека), доля женщин — 40,3% (29 человек). Медиана HbA_{1c} — 5,8% [5,5–6,1].

Из 72 пациентов уровень $HbA_{1c} < 6,0\%$ имели 58,3% (42 пациента), 6,0–6,4% — 33,3% (24 пациента), более 6,5 — 8,3% (6 пациентов), и, соответственно, распространенность НУО составила 41,7% (30 пациентов). Данные представлены на рис. 2. ГПН $\geq 6,1$ ммоль/л на 2-е сутки госпитализации выявлена у 29,2% (21 пациента), а $< 6,1$ ммоль/л — у 70,8% (51 пациента). Распространенность НУО по уровню HbA_{1c} была выше, чем по данным ГПН (41,7% vs 29,2%; $p=0,006$).

По шкале NEWS участники исследования распределились следующим образом: низкий балл имели

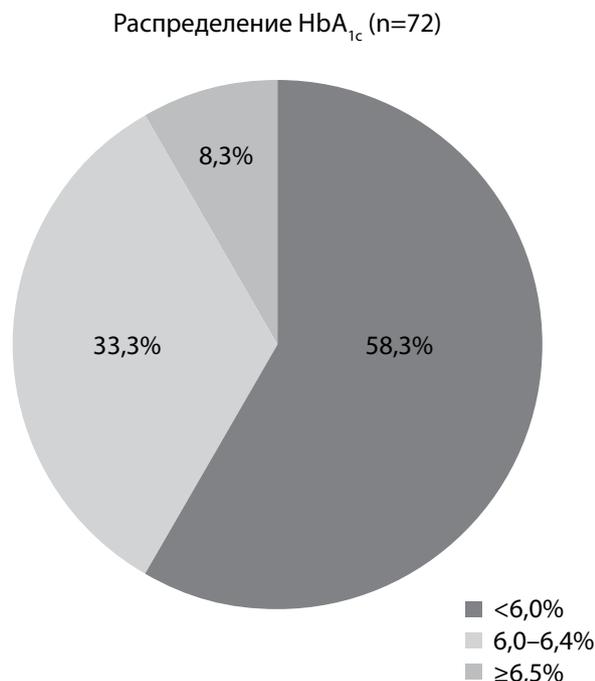


Рис. 2. Распределение уровней гликированного гемоглобина в группе больных с нарушениями углеводного обмена без сахарного диабета в анамнезе (n=72).

64 пациента (88,9%), средний балл — 6 пациентов (8,3%), высокий балл — 2 пациента (2,8%). По данным КТ у 11,1% (8 пациентов) определялась легкая степень поражения (КТ1), у 54,2% (39 пациентов) — умеренная степень (КТ2), у 33,3% (24 пациентов) — среднетяжелая степень (КТ3) и у 1,4% (1 пациент) — тяжелая степень (КТ4). Среднетяжелое течение COVID-19 наблюдалось у 45,8% (33 пациента) пациентов, тяжелое течение — у 54,2% (39 пациентов). Медиана HbA_{1c} в группе среднетяжелого течения составила 5,7% [5,3–6,0], а в группе тяжелого течения — 6,0% [5,8–6,2] (p=0,008). Медиана ГПН на 2-е сутки достоверно не различалась у пациентов в зависимости от степени тяжести COVID-19 (5,5 ммоль/л vs 5,6 ммоль/л; p=0,360).

Динамический анализ показателей проводили у 54 из 72 участников исследования. Медиана возраста в данной выборке составила 55,5 года [47,3–60]. Доля мужчин — 63,0% (34 человека), женщин — 37,0% (20 человек). Медиана HbA_{1c} — 5,8% [5,5–6,1]. При этом HbA_{1c} ≤5,9% имели 57,4% (31 пациент), 6,0–6,4% — 35,2% (19 пациентов), более 6,5% — 7,4% (4 пациента). Сохранялась такая же тенденция распространенности НУО — 42,6% (23 пациента), и, аналогично, ГПН ≥6,1 ммоль/л на 2-е сутки имели 24,1% (13 пациентов), а <6,1 ммоль/л — 75,9% (41 пациент).

Среднетяжелое течение COVID-19 наблюдалось у 37,0% (20 пациентов), тяжелое течение — у 63,0% (34 пациента). Низкий балл по шкале NEWS при поступлении выявлен у 90,7% (49 пациентов), средний балл имели 5,6% (3 пациента), высокий балл — 3,7% (2 пациента). Степень поражения легочной ткани по данным КТ в данной выборке распределилась следующим образом: КТ1 наблюдалась у 7,4% (4 пациента), КТ2 — у 50% (27 пациентов), КТ3 — у 40,7% (22 пациента), КТ4 — у 1,9% (1 пациент).

Основные результаты исследования

Характеристика исследуемых групп представлена в табл. 1 и 2.

Исследуемые группы с уровнем HbA_{1c} ≥6,0% и <6,0% статистически не различались по полу, факторам риска развития СД, степени поражения легочной ткани по данным КТ и тяжести состояния по шкале NEWS при поступлении. Однако в группе с HbA_{1c} ≥6,0% медиана возраста была выше, чем в группе с HbA_{1c} <6,0% (58 лет vs 53 года; p=0,005).

Распространенность НУО среди 72 участников составила 41,7%. Аналогичные данные получены и для 54 пациентов — 42,6%. В обеих группах преобладали мужчины.

При проведении оценки распространенности факторов риска развития СД в основной статистической группе анализа (n=54) были получены следующие результаты: артериальная гипертензия встречалась у 53,7% пациентов, ССЗ в анамнезе — у 46,3% (25 пациентов), избыточная масса тела — у 38,9% (21 пациент), ожирение — у 50% (27 пациентов). Возраст старше 45 лет имели 83,3% (45 человек), отягощенную наследственность по сахарному диабету — 1,9% (1 пациент), курение — 7,4% (4 человека), а гиподинамию — 83,3% (45 человек). Таким образом, обследуемая выборка пациентов имела исходно высокую распространенность факторов риска развития СД (возраст старше 45 лет, избыток массы тела и ожирение, артериальная гипертензия), однако группа с НУО и группа контроля статистически не различались по распространенности факторов риска. В то же время пациенты с HbA_{1c} ≥6% были старше, чем в сравниваемой группе (p=0,005) (табл. 2).

В группе с HbA_{1c} ≥6% по сравнению с пациентами, имеющими HbA_{1c} <6%, ГПН ≥6,1 ммоль/л на 2-е сутки госпитализации наблюдалась в большем числе случаев: 39,1% vs 12,9%; p=0,051. Аналогичные данные получены по показателю постпрандиальной гликемии ≥7,8 ммоль/л на 2-е сутки госпитализации (47,8% vs 3,2%; p=0,0001). Кроме того, в исследуемых группах выявлена статистически достоверная разница медианы уровня ГПН (5,7 ммоль/л vs 5,1 ммоль/л; p=0,003) и постпрандиальной гликемии на 2-е сутки госпитализации (7,5 ммоль/л vs 5,7 ммоль/л; p=0,017), с более высокими показателями в группе с HbA_{1c} ≥6,0%.

На 7-е сутки число пациентов, имевших ГПН ≥6,1 ммоль/л, в группе с HbA_{1c} ≥6,0% уменьшилось с 39,1 до 4,4% (p=0,01), а в группе с HbA_{1c} <6,0% — с 12,9 до 9,7% (p=1,0), при этом не было отмечено ни одного случая повышения уровня ГПН ≥7,0 ммоль/л в обеих группах.

Дополнительные результаты исследования

Группы сравнения по уровню лимфоцитов, С-реактивного белка, фибриногена, а также продолжительности госпитализации статистически значимых различий не имели. Доли пациентов, имеющих улучшение или утяжеление степени поражения легких по данным КТ в динамике, в исследуемых группах были сопоставимы. По данным статистического анализа имелась прямая корреляционная связь с уровнями HbA_{1c} и С-реактивного белка (r=0,271; p=0,048) и обратная корреляционная связь — с содержанием лимфоцитов в крови (r=-0,25; p=0,068) на 3-и сутки госпитализации.

Нежелательные явления

Нежелательные явления в ходе исследования не выявлены.

Таблица 1. Характеристика качественных показателей для групп пациентов с уровнями гликированного гемоглобина $\geq 6\%$ и $< 6\%$

Показатель, n/%	Группа 1 (HbA _{1c} $\geq 6\%$), n=23	Группа 2 (HbA _{1c} $< 6\%$), n=31	p
Мужчины	16/69,6	18/58,1	0,387
Женщины	7/30,4	13/41,9	0,387
Артериальная гипертензия	12/52,2	17/54,8	0,846
Возраст старше 45 лет	21/91,3	24/77,4	0,273
Семейный анамнез СД	1/4,4	0/0	0,426
ИМТ ≥ 25 кг/м ²	22/95,7	26/83,9	0,224
ИМТ ≥ 30 кг/м ²	12/52,2	15/48,4	0,783
Наличие ССЗ	10/43,5	15/48,4	0,721
Курение	3/13	1/3,2	0,301
Гиподинамия	22/95,7	23/74,2	0,062
Другая эндокринная патология	1/4,4	3/9,7	0,628
Среднетяжелое течение	6/26,1	14/45,2	0,152
Тяжелое течение	17/73,9	17/54,8	0,152
КТ1	0/0	4/12,9	0,128
КТ2	12/52,2	15/48,4	0,783
КТ3	10/43,5	12/38,7	0,724
КТ4	1/4,4	0/0	0,426
NEWS 1–4 балла	22/95,7	27/87,1	0,380
NEWS 5–6 баллов	1/4,4	2/6,5	1,0
NEWS ≥ 7	0/0	2/6,5	0,502
Глюкоза плазмы натощак на 2-е сутки, $\geq 6,1$ ммоль/л	9/39,1	4/12,9	0,051
$< 6,1$ ммоль/л	14/60,9	27/87,1	0,051
$\geq 7,0$ ммоль/л	5/21,7	0/0	0,011
$< 7,0$ ммоль/л	18/78,3	31/100	0,011
Глюкоза плазмы натощак на 7-е сутки, $\geq 6,1$ ммоль/л	1/4,4	3/9,7	0,628
$< 6,1$ ммоль/л	22/95,7	28/90,3	0,628
$\geq 7,0$ ммоль/л	0/0	0/0	1,0
$< 7,0$ ммоль/л	23/100	31/100	1,0
Постпрандиальная гликемия, $\geq 7,8$ ммоль/л	11/47,8	1/3,2	0,0001
$< 7,8$ ммоль/л	12/52,2	30/96,8	0,0001
Исходы КТ, улучшение	5/21,7	5/16,1	0,600
без изменений	10/43,5	15/48,4	0,721
ухудшение	8/34,8	11/35,5	0,957

Примечание. КТ1 — легкая степень тяжести пневмонии по данным КТ; КТ2 — умеренная степень тяжести пневмонии по данным КТ; КТ3 — среднетяжелая степень тяжести пневмонии по данным КТ; КТ4 — тяжелая степень тяжести пневмонии по данным КТ; NEWS — шкала оценки тяжести состояния пациента.

Таблица 2. Характеристика количественных показателей для групп пациентов с уровнями гликированного гемоглобина $\geq 6\%$ и $< 6\%$

Показатель	Группа 1 (HbA _{1c} $\geq 6\%$) n=23	Группа 2 (HbA _{1c} $< 6\%$) n=31	p
HbA _{1c} , %	6,1 (6,0; 6,35)	5,6 (5,3; 5,8)	0
Возраст, годы	58 (55,5; 65)	53 (46,0; 57,0)	0,005
ИМТ, кг/м ²	30 (28,7; 34,6)	29,4 (26,9; 34,2)	0,372
ОТ, см	103 (100,5; 115)	101 (95,0; 114,0)	0,286
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,0 (0,75; 1,4)	1,2 (0,9; 1,5)	0,286
СРБ, мг/л	80,4 (48,4; 121,4)	55,1 (19,9; 118,7)	0,363
Фибриноген, г/л	7,5 (6,1; 8,2)	6,4 (5,2; 7,7)	0,113
Продолжительность госпитализации, койко-дней	10,0 (8,5; 13,5)	9,0 (8,0; 13,0)	0,372
Глюкоза плазмы натощак на 2-е сутки, ммоль/л	5,7 (5,4; 6,7)	5,1 (4,7; 5,9)	0,003
Глюкоза плазмы натощак на 7-е сутки, ммоль/л	5,1 (4,8; 5,6)	5,1 (4,7; 5,4)	0,937
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	7,5 (5,4; 8,1)	5,7 (5,2; 6,9)	0,017

Примечание. ОТ — окружность талии; СРБ — С-реактивный белок.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В исследуемой популяционной выборке распространенность НУО у пациентов с ПЦР-подтвержденным диагнозом новой коронавирусной инфекции составляла 41,7%. В группах с HbA_{1c} $\geq 6\%$ и $< 6\%$ выявлена высокая распространенность факторов риска развития СД. После разрешения инфекционного процесса на 7-е сутки госпитализации у пациентов отмечалась нормализация показателей ГПН. На фоне сопоставимости исследуемых групп по факторам риска развития СД результаты исследования демонстрируют, что SARS-CoV2 вызывает развитие транзиторной гипергликемии в высоком проценте случаев. Гипергликемия является фактором, утяжеляющим течение COVID-19 даже у больных без СД.

Обсуждение основного результата исследования

НУО занимают одно из ведущих мест среди патологических состояний при новой коронавирусной инфекции. Так, из 5700 госпитализированных пациентов в больницы Нью-Йорка 33,8% имели СД [17]. А из 7337 проанализированных пациентов с COVID-19 в провинции Хубэй (Китай) распространенность СД составляла 13,0% [18]. По данным другого многоцентрового когортного ретроспективного исследования, из 312 госпитализированных пациентов с COVID-19 в Ухане СД имели 27%, а нарушенную гликемию натощак — 20% [19]. По результатам нашего исследования НУО выявлены у 41,7% больных без СД в анамнезе, но выявленная гипергликемия носила транзиторный характер.

Известно, что на фоне тяжелого состояния, обусловленного соматическим или инфекционным заболеванием, у госпитализированных пациентов без предшествовавшего СД наблюдается НУО, определяемое как стрессовая или транзиторная гипергликемия. Так, у 536 пациентов без СД в анамнезе, госпитализированных в ОРИТ больниц Бхопала (Индия) с инсультом, синдромом полиорганной недостаточности, хронической болезнью почек и др., частота стрессовой гипергликемии составляла 20,3% [20]. Согласно консенсусному определению American Diabetes Association (ADA), стрессовая гипергликемия — это повышение уровня ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л или случайный уровень

глюкозы крови $\geq 11,1$ ммоль/л, возникающие во время госпитализации и приходящие к норме после выписки из больницы [14, 21]. Одной из причин развития транзиторной гипергликемии считается активация синтеза глюкокортикоидов и других контринсулярных гормонов в ответ на стресс [14, 22]. Также сообщается, что стрессовая гипергликемия у недиабетических пациентов при внебольничной пневмонии ассоциирована с более выраженной воспалительной реакцией с повышением уровня СРБ и лейкоцитов и, соответственно, неблагоприятным клиническим исходом, большей частотой госпитализаций в ОРИТ и смертностью в сравнении с пациентами с уже установленным диагнозом СД [23]. В исследовании German community acquired pneumonia competence network (CAPNETZ), включавшем 6891 пациента с внебольничной пневмонией, смертность через 90 дней с момента установки диагноза у участников без СД, но с высоким уровнем глюкозы составляла 10%, в то время как у пациентов с нормальным уровнем глюкозы — 3% [24]. По другим данным, смертность среди пациентов с COVID-19 и неконтролируемой гипергликемией зафиксирована у 41,7% по сравнению с 14,8% среди пациентов с компенсированным СД [25]. В проспективном когортном исследовании в Петах-Тиква, Израиль среди госпитализированных с инфекционными заболеваниями без СД в анамнезе риск смертности возрастал на 45% при уровне гликемии 70–140 мг/дл, на 66% — при гликемии 140–180 мг/дл и на 81% — при гликемии выше 180 мг/дл [26].

Повышение HbA_{1c} даже в рамках транзиторной гипергликемии способствует усугублению системного воспаления при коронавирусной инфекции. Результаты нашего исследования продемонстрировали, что повышение уровня HbA_{1c} ассоциировано с более высокими показателями С-реактивного белка и развитием лимфопении во второй контрольной точке. Кроме того, медиана HbA_{1c} у пациентов со среднетяжелым течением была достоверно ниже, чем у больных с тяжелым течением заболевания. В исследовании, проведенном Wang Z. и соавт., также подтверждается связь между повышением HbA_{1c} и СРБ. Помимо этого, авторы показывают линейную отрицательную взаимосвязь между HbA_{1c} и SpO₂ и положительную — с фибриногеном [27]. Учитывая данную

связь, можно предположить, что именно гипергликемия, а не исходное повреждение органов-мишеней при СД приводит к усугублению системного воспаления.

Причины развития НУО при COVID-19 многогранны и объясняются не только стрессовой гипергликемией при остром инфекционном заболевании, но и непосредственно поражением SARS-CoV2 островковых клеток поджелудочной железы с их дегенеративными изменениями. Повреждение эндокринной части поджелудочной железы вирусом SARS-CoV2 связано с экспрессией на островковых клетках рецепторов ACE2, которые использует вирус для проникновения в клетку [9].

По сравнению с пандемией COVID-19, при пандемии гриппа А(Н1N1) в 2009 г. распространенность НУО, в том числе СД, у госпитализированных пациентов была ниже. Allard R. и соавт. сообщают, что из 239 госпитализированных пациентов с гриппом А(Н1N1) 14% имели СД [28]. В то же время существуют данные о развитии НУО в исходно перенесенной вирусной инфекции. Так, например, частота впервые выявленного СД 2 типа в группе больных цитомегаловирусной инфекцией была выше по сравнению с группой здоровых пациентов [29].

Известно, что HbA_{1c} является объективным критерием для определения НУО у больных COVID-19. Kazmi N.H. и соавт. доказали, что существует линейная положительная корреляция между уровнями HbA_{1c} и случайным уровнем глюкозы крови [30]. В оцениваемой нами группе с повышенным уровнем HbA_{1c} высокие уровни ГПН и постпрандиальной гликемии выявлены в большем проценте случаев, чем в сравниваемой группе. Этот факт позволяет говорить о том, что определение HbA_{1c} объективно отражает уровень гликемии у пациентов с COVID-19 без СД в анамнезе.

Ограничения исследования

Исследование носило наблюдательный характер. Ограничениями данного исследования являются малая выборка пациентов и небольшая длительность наблюдения за исследуемыми группами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с новой коронавирусной инфекцией без СД в анамнезе выявлена высокая распространенность НУО (41,7%), диагностированных по уровню HbA_{1c} и показателям ГПН. Зафиксирована высокая распространенность факторов риска развития СД как в группе с НУО, так и без таковых. У больных, имеющих на этапе госпитализации повышение уровня ГПН и постпрандиальной гликемии, к концу лечения показатели гликемии снижались до нормальных значений. Следовательно, повышение уровня HbA_{1c}, ГПН и постпрандиальной гликемии является проявлением транзиторной гипергликемии. Однако высокая распространенность данных нарушений позволяет предположить, что вирус SARS-CoV2 обладает диабетогенными свойствами. Гипергликемия является фактором, утяжеляющим течение COVID-19, даже у больных без СД.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа проведена за счет бюджетных средств учреждений.

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

Участие авторов. Маркова Т.Н. — научное руководство проводимым исследованием, анализ полученных данных, написание текста статьи и редактирование текста рукописи; Лысенко М.А. — дизайн исследования, окончательное редактирование текста рукописи; Иванова А.А. — обработка материала и написание текста статьи; Павлова Е.С. — обработка материала и написание текста статьи; Пономарева А.А. — обработка материала, статистический анализ полученных данных и написание текста статьи; Чибисова В.В. — сбор данных; Исаев Т.К. — сбор данных; Синявкин Д.О. — лабораторное исследование; Мкртумян А.М. — дизайн исследования, редактирование текста рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Благодарности. Авторы выражают огромную благодарность всем сотрудникам ГБУЗ ГКБ №52, борющимся с пандемией COVID-19.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19—11. March 2020 [Internet] 2020. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
- World Health Organization. Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet] 2020. Available from: https://web.archive.org/web/20201012153053if_/https://covid19.who.int/table
- World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Situation report, 51. Geneva: WHO [Internet] 11 Mar 2020. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331475>
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- Chow N, Fleming-Dutra K, Gierke R, et al. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 — United States, February 12–March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(13):382-386. doi: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6913e2>
- Yan Y, Yang Y, Wang F, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with severe covid-19 with diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1):e001343. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001343>
- Lamers MM, Beumer J, van der Vaart J, et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science*. 2020;369(6499):50-54. doi: <https://doi.org/10.1126/science.abc1669>
- Liu F, Long X, Zhang B, et al. ACE2 Expression in Pancreas May Cause Pancreatic Damage After SARS-CoV-2 Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(9):2128-2130.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.040>
- Brufsky A. Hyperglycemia, hydroxychloroquine, and the COVID-19 pandemic. *J Med Virol*. 2020;92(7):770-775. doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.25887>
- Pal R, Bhadada SK. COVID-19 and diabetes mellitus: An unholy interaction of two pandemics. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):513-517. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.049>
- MacIntyre EJ, Majumdar SR, Gamble JM, et al. Stress hyperglycemia and newly diagnosed diabetes in 2124 patients hospitalized with pneumonia. *Am J Med*. 2012;125(10):1036.e17-23. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.01.026>
- Ilias I, Jahaj E, Kokkoris S, et al. Clinical Study of Hyperglycemia and SARS-CoV-2 Infection in Intensive Care Unit Patients. *In Vivo*. 2020;34(5):3029-3032. doi: <https://doi.org/10.21873/invivo.12136>

14. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. *Lancet*. 2009;373(9677):1798-1807. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60553-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60553-5)
15. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Клинические рекомендации. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2019 г. [Dedov II, Shestakova MV, Maiorov AYU, et al. *Clinical recommendations. Diabetes mellitus type 2 in adults*. Ministry of Health of the Russian Federation, 2019 (In Russ.)]. Доступно по: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/970>.
16. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., и др. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Министерство здравоохранения Российской Федерации. Версия 7. 03.06.2020 г. [Avdeev SN, Adamyan LV, Alekseeva EI, et al. *Temporary guidelines. The prevention, diagnosis and treatment of the new coronavirus infection (COVID-19)*. Ministry of Health of the Russian Federation. Version 7. 03.06.2020 (In Russ.)]. Доступно по: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attach/000/050/584/original/03062020_MR_COVID-19_v7.pdf
17. Richardson S, Hirsch J, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052-2059. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
18. Lihua Zhu, Zhi-Gang She, Xu Cheng, et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab*. 2020; 31(6):1068-1077.e3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.04.021>
19. Zhang J, Kong W, Xia P, et al. Impaired Fasting Glucose and Diabetes Are Related to Higher Risks of Complications and Mortality Among Patients With Coronavirus Disease 2019. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:525. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00525>
20. Sharma J, Chittawar S, Maniram RS, et al. Clinical and epidemiological study of stress hyperglycemia among medical intensive care unit patients in Central India. *Indian J Endocrinol Metab*. 2017;21(1):137-141. doi: <https://doi.org/10.4103/2230-8210.196011>
21. MacIntyre EJ, Majumdar SR, Gamble J-M, et al. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26(S1):S5-S20. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.26.2007.S5>
22. Marik PE, Bellomo R. Stress hyperglycemia: an essential survival response! *Crit Care*. 2013;17(2):305. doi: <https://doi.org/10.1186/cc12514>
23. Schuetz P, Friedli N, Grolimund E, et al. Effect of hyperglycaemia on inflammatory and stress responses and clinical outcome of pneumonia in non-critical-care inpatients: results from an observational cohort study. *Diabetologia*. 2014;57(2):275-284. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-013-3112-9>
24. Lepper PM, Ott S, Nüesch E, et al. Serum glucose levels for predicting death in patients admitted to hospital for community acquired pneumonia: prospective cohort study. *BMJ*. 2012;344:e3397. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.e3397>
25. Bode B, Garrett V, Messler J, et al. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol*. 2020;14(4):813-821. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296820924469>
26. Akirov A, Diker-Cohen T, Masri-Iraqi H, et al. Outcomes of hyperglycemia in patients with and without diabetes hospitalized for infectious diseases. *Diabetes Metab Res Rev*. 2018;34(7):e3027. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3027>
27. Wang Z, Du Z, Zhu F. Glycosylated hemoglobin is associated with systemic inflammation, hypercoagulability, and prognosis of COVID-19 patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;164:108214. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108214>
28. Allard R, Leclerc P, Tremblay C, Tannenbaum TN. Diabetes and the severity of pandemic influenza A (H1N1) infection. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1491-1493. doi: <https://doi.org/10.2337/dc09-2215>
29. Yoo SG, Han KD, Lee KH, et al. Impact of Cytomegalovirus Disease on New-Onset Type 2 Diabetes Mellitus: Population-Based Matched Case-Control Cohort Study. *Diabetes Metab J*. 2019;43(6):815-829. doi: <https://doi.org/10.4093/dmj.2018.0167>
30. Kazmi NH, Gillani S, Afzal S, Hussain S. Correlation between glycated haemoglobin levels and random blood glucose. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2013;25(1-2):86-88

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Пономарева Анастасия Алексеевна**, клинический ординатор [Anastasia A. Ponomareva, MD, clinical resident]; адрес: Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1 [address: 20, p. 1, Delegatskaya st., 127473, Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6202-8821>; eLibrary SPIN: 5252-8148; e-mail: anastasia.ponomariova@yandex.ru

Маркова Татьяна Николаевна, д.м.н., профессор [Tatyana N. Markova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7911-2424>; eLibrary SPIN: 5914-2890; e-mail: markovtn18@yandex.ru

Лысенко Марьяна Анатольевна, д.м.н., профессор [Mar'iana A. Lysenko, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6010-7975>; eLibrary SPIN: 3887-6250; e-mail: gkb52@zdrav.mos.ru

Иванова Анастасия Андреевна, клинический ординатор [Anastasia A. Ivanova, MD, clinical resident]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6153-3730>; eLibrary SPIN: 5076-0725; e-mail: gret2212@gmail.com

Павлова Елизавета Сергеевна, клинический ординатор [Elizaveta S. Pavlova, MD, clinical resident]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4459-3747>; eLibrary SPIN: 1978-2025; e-mail: litvinova.elizaveta@mail.ru

Чибисова Валентина Владимировна [Valentina V. Chibisova, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7974-4560>; eLibrary SPIN: 7818-5605; e-mail: lv93_93@mail.ru

Исаев Теймур Карибович, к.м.н. [Teymur K. Isaev, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3462-8616>; eLibrary SPIN: 2641-5271; e-mail: dr.isaev@yandex.ru

Синявкин Дмитрий Ованесович [Dmitriy O. Sinyavkin, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9222-7987>; eLibrary SPIN: 6102-7950; e-mail: dsmaus@mail.ru

Мкртумян Ашот Мусаелович, д.м.н., профессор [Ashot M. Mkrtumyan, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1316-5245>; eLibrary SPIN: 1980-8700; e-mail: vagrashot@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Маркова Т.Н., Лысенко М.А., Пономарева А.А., Иванова А.А., Павлова Е.С., Чибисова В.В., Исаев Т.К., Синявкин Д.О., Мкртумян А.М. Распространенность нарушений углеводного обмена у пациентов с новой коронавирусной инфекцией // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №3. — С. 222-230. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12712>

TO CITE THIS ARTICLE:

Markova TN, Lysenko MA, Ivanova AA, Pavlova ES, Ponomareva AA, Chibisova VV, Isaev TK, Sinyavkin DO, Mkrtumyan AM. Prevalence of carbohydrate metabolism disorders in patients with new coronavirus infection. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(3):222-230. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12712>

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛУЧАЕМОЙ ТЕРАПИИ И НАЛИЧИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА



© Т.Ю. Демидова¹, К.Г. Лобанова^{1*}, С.Н. Переходов², М.Б. Анциферов³

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва

²ГКБ имени В.П. Демикова, Москва

³Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Сахарный диабет 2 типа (СД2) является независимым фактором риска развития неблагоприятных клинических исходов у пациентов с COVID-19. На данный момент накоплено недостаточно данных, оценивающих эффективность и безопасность использования лекарственных препаратов для лечения COVID-19, особенно у пациентов с СД2.

ЦЕЛЬ. Целью исследования являлось выявление ассоциативной связи между используемыми лекарственными препаратами и клиническими исходами пациентов с COVID-19 и СД2.

МЕТОДЫ. Проведен ретроспективный анализ клинических исходов 1753 пациентов с ПЦР-положительным COVID-19, которые были госпитализированы в репрофилированные отделения многопрофильной городской клинической больницы им В.П. Демикова в период с 23.03.2020 по 01.06.2020 гг.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Общее количество пациентов — 1753, из которых 311 (17,7%) — пациенты с СД2. Терапию по поводу COVID-19 получали 92,6% пациентов. При этом 91,4% пациентов получали антибиотики (АБ), 61,5% — бронхолитики, 56,6% — инъекционные антикоагулянты (АК), 45,2% — гидроксихлорохин, 6,3% — противовирусные препараты (ПВП), 5,4% — пероральные АК, 4,6% — глюкокортикостероиды (ГКС), 1,9% — тоцилизумаб. Снижение риска смерти пациентов с COVID-19 отмечалось на фоне терапии АБ (OR 0,07; 95% ДИ 0,05–0,11; $p < 0,05$), бронхолитиками (OR 0,12; 95% ДИ 0,08–0,18; $p < 0,05$) и инъекционными АК (OR 0,47; 95% ДИ 0,34–0,67; $p < 0,05$). При этом среди пациентов с СД2 по сравнению с пациентами без СД2 отмечалось более выраженное снижение риска смерти на фоне терапии инъекционными АК: среди пациентов с СД2 риск смерти снижался в 2,6 раза (OR 0,39; 95% ДИ 0,21–0,73; $p < 0,05$), среди пациентов без СД2 — в 2,1 раза (OR 0,47; 95% ДИ 0,31–0,71; $p < 0,05$). Терапия ПВП ассоциировалась с увеличением шансов смерти как среди пациентов без СД2 (OR 2,64; 95% ДИ 1,44–4,86; $p < 0,05$), так и среди пациентов с СД2 (OR 4,98; 95% ДИ 2,11–11,75; $p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Значимое снижение риска смерти среди пациентов с COVID-19 отмечалось на фоне терапии АБ, бронхолитиками, инъекционными АК. Увеличение риска смерти отмечалось на фоне терапии ПВП.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19; сахарный диабет 2 типа; гидроксихлорохин; антибактериальная терапия; противовирусная терапия; тоцилизумаб; антикоагулянтная терапия; летальность

CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH COVID-19 DEPENDING ON THE TREATMENT RECEIVED AND THE PRESENCE OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS

© Tatiana Y. Demidova¹, Kristina G. Lobanova^{1*}, Sergey N. Perekhodov², Michail B. Antsiferov³

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

²Demikhov City Clinical Hospital, Moscow, Russia

³Endocrinological Dispensary of the Moscow City Health Department, Moscow, Russia

BACKGROUND. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is an independent risk factor for adverse clinical outcomes in patients with Covid-19. There is currently insufficient data evaluating the efficacy and safety of drugs for the treatment of COVID-19, especially in patients with T2DM.

AIM. The aim of study was to identify an associative relationship between the drugs used and the clinical outcomes of patients with Covid-19 and T2DM.

MATERIALS AND METHODS. A retrospective analysis of the clinical outcomes of 1753 patients with COVID-19 who were hospitalized to the redesignated departments of multidisciplinary city clinical hospital in the period from 23.03.2020 to 01.06.2020.

RESULTS. The total number of patients is 1,753, of which 311 (17.7%) are patients with DM2. 92.6% of patients received treatment for COVID-19. At the same time, 91.4% of patients received antibiotics (a/b), 61.5% — bronchodilators, 56.6% — injectable anticoagulants (a/c), 45.2% — hydroxychloroquine, 6.3% — antiviral drugs, 5.4% — oral a/c, 4.6% — glucocorticosteroids (GCS), 1.9% — Tocilizumab.



Decrease of risk of death among patients with COVID-19 was as the therapy of a/b (OR 0.07, 95% CI 0.05–0.11, $p < 0.05$), bronchodilators (OR 0.12, 95% CI 0.08–0.18, $p < 0.05$) and injection a/c (OR 0.47, 95% CI 0.34–0.67, $p < 0.05$). At the same time, among patients with DM2, compared with patients without DM2, there was a more pronounced reduction in the risk of death during injectable a/c therapy: among patients with DM2, the risk of death decreased by 2.6 times (OR 0.39, 95% CI 0.21–0.73, $p < 0.05$), among patients without DM2 — by 2.1 times (OR 0.47, 95% CI 0.31–0.71, $p < 0.05$). Antiviral drugs was associated with an increased chance of death among patients without DM2 (OR 2.64, 95% CI 1.44–4.86, $p < 0.05$) and among patients with DM2 (OR 4.98, 95% CI 2.11–11.75, $p < 0.05$).

CONCLUSION. A significant decrease of the risk of death among patients with COVID-19 was as the therapy of a/b, bronchodilators, and injectable a/c. An increase of the risk of death was observed during therapy with antiviral drugs.

KEYWORDS: COVID-19; type 2 diabetes mellitus; hydroxychloroquine; antibacterial therapy; antiviral therapy; tocilizumab; anticoagulant therapy; mortality

ОБОСНОВАНИЕ

Коронавирусная инфекция 2019 (COVID-19) — инфекционное заболевание, возникающее в результате инфицирования вирусным агентом SARS-CoV-2 и характеризующееся поражением дыхательных путей: верхних дыхательных путей (ВДП) при легком течении заболевания и развитием интерстициальной пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) при тяжелом течении заболевания [1].

Клиническое развитие интерстициальной пневмонии при COVID-19 протекает в три фазы. Первая фаза, или фаза ранней инфекции, возникает после трансмиссии вирусных агентов в эпителиоциты ВДП и пневмоциты 2 типа [2, 3]. Данная фаза характеризуется неконтролируемой репликацией вирусных частиц на фоне задержки интерферонового ответа. Продолжительность данной фазы, как правило, не превышает 5 сут [4]. Клинически фаза ранней инфекции проявляется лихорадкой, миалгией, сухим кашлем, болью в горле, головной болью, слабостью [3]. Вторая фаза, или легочная, характеризуется прямым цитопатическим действием вируса SARS-CoV-2 на пневмоциты 2 типа и эндотелиоциты легочных сосудов, что способствует повреждению альвеолярной базальной мембраны и активации апоптоза клеток-мишеней [4]. Также особенностью второй фазы является активация врожденного иммунитета, что приводит к гиперпродукции оксида азота, трансформирующего фактора роста- β , интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) моноцитами, макрофагами и нейтрофилами, инфильтрирующими легочную ткань [4, 5]. Гиперпродукция биологически активных пептидов способствует вазодилатации, повышенной проницаемости легочных сосудов, микрососудистой гиперкоагуляции. Тромбоз легочных сосудов приводит к увеличению мертвого пространства дыхательных путей, что клинически проявляется симптомами гипоксии: одышкой, тахипноэ, тахикардией. Так как легочная фаза характеризуется неадекватной активацией врожденного иммунитета, то по мере синтеза биологически активных пептидов увеличивается трансмиссия вирусных агентов через аэрогема-тический барьер, развивается вирусемия [5]. Заболевание переходит в третью фазу, или фазу гипервоспаления. Фаза гипервоспаления, как правило, возникает на 9–12-й день после появления первых клинических симптомов и характеризуется системной гиперпродукцией цитокинов: ИЛ-6, ИЛ-1, ИЛ-8, ИЛ-17, ФНО- α [4]. В результате «цитокинового шторма» развиваются системная эндотели-

альная дисфункция, микрососудистая гиперкоагуляция. Клинически данная фаза проявляется развитием ОРДС, септического шока, полиорганной недостаточности, диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, вторичных бактериальных инфекций [3].

Учитывая особенности клинического течения COVID-19, лечение пациентов с данным заболеванием должно включать не только симптоматическую терапию и терапию, направленную на предупреждение трансмиссии и репликации вирусных агентов в клетках-мишенях, но и иммуносупрессивную, противовоспалительную, антикоагулянтную, антибактериальную терапию. На данный момент накоплено недостаточно данных, оценивающих эффективность и безопасность использования лекарственных препаратов для лечения COVID-19, особенно у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2).

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью исследования являлось выявление ассоциативной связи между используемыми лекарственными препаратами и клиническими исходами пациентов с COVID-19 и СД2.

МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Все пациенты, включенные в исследование, были госпитализированы в перепрофилированные отделения многопрофильной городской клинической больницы (ГКБ) им В.П. Демикова.

Время исследования. В анализируемую группу вошли пациенты, госпитализированные в период с 23.03.2020 по 01.06.2020 гг. (во время первой волны коронавирусной инфекции).

Исследуемые популяции (одна или несколько)

Проведен ретроспективный анализ данных медицинской документации 1753 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 путем обнаружения вирусного агента SARS-CoV2 в мазках из зева методом полимеразной цепной реакции. Все пациенты были разделены на 2 группы: без сопутствующего СД2 и с наличием СД2. Отличительной особенностью проведенного исследования являлась оценка клинических исходов «выписан/умер» у пациентов с тяжелыми клиническими проявлениями заболевания, которым требовалось стационарное лечение.

Критерии включения. Подтвержденный диагноз COVID-19 путем обнаружения вирусного агента SARS-CoV2 в мазках из зева методом полимеразной цепной реакции; госпитализация в реперофилированные отделения многопрофильной городской клинической больницы им В.П. Демикова в период с 23.03.2020 по 01.06.2020 гг. (во время первой волны коронавирусной инфекции).

Критерии исключения: наличие сопутствующего СД 1 типа.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции (или нескольких выборок из нескольких изучаемых популяций)

Анализируемая группа была сформирована методом сплошной выборки: все пациенты, госпитализированные в ГКБ им. В.П. Демикова во время первой волны коронавирусной инфекции с подтвержденным диагнозом COVID-19, были включены в ретроспективный анализ.

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое обсервационное ретроспективное исследование пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19, которые были госпитализированы в реперофилированные отделения ГКБ им. В.П. Демикова. Всем пациентам, госпитализированным по поводу COVID-19, проводился клинико-лабораторный мониторинг вплоть до достижения клинического исхода заболевания: выздоровление или смерть. Пациенты, включенные в ретроспективный анализ, были разделены на 2 группы: с наличием сопутствующего СД2 и без СД2. Проводилась сравнительная оценка клинических исходов пациентов без СД2 и с СД2 в зависимости от получаемой лекарственной терапии.

Описание медицинского вмешательства

Все пациенты, госпитализированные в многопрофильную ГКБ им. В.П. Демикова ДЗ г. Москвы по поводу COVID-19, получали лечение по поводу основного (COVID-19) и сопутствующих заболеваний (СД2, АГ, дислипидемии и т.д.). На фоне лечения проводился клинико-лабораторный мониторинг вплоть до наступления исхода заболевания: выздоровление или смерть.

Методы

Проведен анализ медицинских карт пациентов, госпитализированных в ГКБ им. В.П. Демикова во время первой волны коронавирусной инфекции. Алгоритм диагностики сопутствующих заболеваний основан на анализе данных медицинской документации. Информация о получаемой терапии и клинических исходах пациентов также получена из медицинских карт пациентов.

Статистический анализ

Статистический анализ выполнялся в программе STATISTICA 10.0. Проверка нормальности распределения количественных признаков проводилась при помощи критерия Колмогорова–Смирнова ($n > 50$) или критерия Шапиро–Уилка ($n < 50$). Для описания признаков с нормальным распределением использовали среднее значение с указанием 95% доверительного интервала (ДИ). При описании признаков с ненормальным распределением использовали медиану с указанием меж-

квартильного диапазона [25-й и 75-й перцентили]. Данные из совокупностей с нормальным распределением сравнивались с помощью t-критерия Стьюдента. Данные из совокупностей с ненормальным распределением сравнивались по критерию Манна–Уитни. Сравнение качественных данных проводилось при использовании таблиц сопряженности по критерию χ^2 Пирсона и точному критерию Фишера. Различия расценивались как статистически значимые при $p < 0,05$. Частота выявления клинических исходов «выздоровление» или «смерть» в зависимости от наличия/отсутствия признака оценивалась на основании определения отношения шансов (OR). Для оценки значимости OR рассчитывались границы 95% ДИ. Статистическая значимость оценивалась как достоверная при $p < 0,05$. Общая летальность рассчитывалась как процентное отношение умерших пациентов к количеству заболевших COVID-19.

Этическая экспертиза

Проверка протокола исследования этическим комитетом не осуществлялась ввиду того, что ретроспективный анализ проводился на основании данных медицинской документации, существовавшей до начала исследовательского проекта, следовательно, какая-либо возможность идентификации испытуемых была исключена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общее количество пациентов — 1753, из которых 909 пациентов (51,85%) — мужчины, 844 пациента (48,15%) — женщины. Средний возраст пациентов, включенных в ретроспективный анализ, составил $57,29 \pm 15,04$ года. Медиана индекса массы тела (ИМТ) для пациентов без СД2 составила $30,9 [24,3; 37,0]$ кг/м², для пациентов с СД2 — $31,2 [29,4; 31,9]$ кг/м². Признаки поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии, соответствующие критериям COVID-19, были выявлены у 1655 (94,4%) пациентов. При этом поражение легочной ткани до 25% отмечалось в 17,7% случаев ($n=310$); от 25 до 50% — в 39,3% случаев ($n=689$); от 50 до 75% — в 23,5% случаев ($n=412$); более 75% — в 2,1% случаев ($n=37$). У 17,5% пациентов ($n=206$) степень поражения легочной ткани не уточнялась. Среди пациентов с COVID-2019 у 1143 (65,2%) отмечалось хотя бы одно сопутствующее заболевание. Из общего количества пациентов с COVID-2019 42,8% пациентов имели артериальную гипертензию, 19,3% — ишемическую болезнь сердца, 17,7% — СД2, 12,8% — хроническую болезнь почек, 10,4% — ожирение, 2,2% — хроническую обструктивную болезнь легких, 2,2% — бронхиальную астму, 1,8% — злокачественные образования.

Всего выписаны 1596 пациентов (91,0%): 1335 пациентов без СД2 (76,1%) и 261 пациент с СД2 (14,9%); умерли 157 пациентов (7,9%): 107 пациентов без СД2 (6,1%) и 50 пациентов с СД2 (2,8%). Летальность пациентов без СД2 составила 7,4%. В случае если COVID-19 сопутствовал СД2, летальность достигала 16,1%. Средний возраст умерших пациентов, включенных в исследование, составил $70,8 (68,1; 73,5)$ года — без СД2 и $70,9 (68,2; 73,7)$ года — при СД2. Летальность среди мужчин без СД2 составила 7,8%, с СД2 — 17,5%. Летальность среди женщин без СД2 не превышала 7,0% и составляла 14,9% при наличии

сопутствующего СД2. Длительность госпитализации умерших пациентов без СД2 в среднем составляла 9 [6; 15] койко-дней, умерших пациентов с СД2 — 7,5 [4; 11] койко-дней. Таким образом, наличие СД2 существенно увеличивало риск смерти у пациентов с COVID-19. Общая характеристика пациентов представлена в табл.1.

По результатам ретроспективного анализа данных медицинской документации в общей выборке было выявлено, что у 120 пациентов (6,84%) на фоне COVID-19 развилась реактивная гипергликемия, которая ассоциировалась с более высоким процентом летальности. Так, при гликемии натощак менее 6,1 ммоль/л летальность составляла 4,1%, при гликемии более 7,0 ммоль/л — 10,8%. При этом среди пациентов с СД2, которые имели гликемию натощак более 7,0 ммоль/л, летальность достигала 15,6%, что значимо выше летальности пациентов с реактивной гипергликемией (10,8%), $p < 0,001$. Таким образом, неблагоприятные клинические исходы COVID-19 коррелируют с уровнем гликемии пациентов. Это определяет необходимость постоянного мониторинга уровня глюкозы в крови на фоне проводимого лечения не только среди групп с установленным диагнозом СД2, но и среди пациентов, не имеющих углеводных нарушений.

При оценке влияния воспалительного ответа на клинические исходы пациентов с COVID-19 было выявлено, что лейкоцитоз, лимфопения и повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) в дебюте заболевания были ассоциированы с большим процентом летальности, особенно среди пациентов с СД2. Летальность пациентов при уровне лейкоцитов $4-10 \times 10^9$: 4,4% — без СД2 и 11,3% — на фоне СД2; при уровне лейкоцитов более 10×10^9 : 17,5% — без СД2 и 21% — на фоне СД2, разница статистически незначима. Летальность при уровне лимфоцитов 17–38%: 5,6% — без СД2 и 8,2% — на фоне СД2, при уровне лимфоцитов менее 17%: 14,6% — без СД2 и 32,7% — на фоне СД2, $p < 0,005$. Летальность при уровне СРБ менее 0,5 мг/л: 0% — без СД2 и 16,7% — на фоне СД2, при уровне СРБ более 0,5 мг/л: 6,4% — без СД2 и 14,2% — на фоне СД2, разница статистически незначима. Полученные данные указывают на то, что пациенты с СД2 имеют более высокий риск тяжелого течения и неблагоприятных клинических исходов COVID-19 ввиду более выраженной амплитуды воспалительного ответа (повышение СРБ на фоне лейкоцитоза и лимфопении) по сравнению с пациентами, не имеющими СД2.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с COVID-19

Признак	Число исходов		Летальность, %		p
	выздоровление ¹	смерть ¹	без СД2 ²	СД2 ²	
Пациенты, n=1753	91,0% (1596 из 1753)	9,0% (157 из 1753)	7,4% (107 из 1442)	16,1% (50 из 311)	$p_2=0,000001$
пол: мужской	90,8% (825 из 909)	9,2% (84 из 909)	7,8% (60 из 772)	17,5% (24 из 137)	$p_2=0,000283$
пол: женский	91,4% (771 из 844)	8,6% (73 из 844)	7,0% (47 из 670)	14,9% (26 из 174)	$p_2=0,000918$
Возраст, лет	56 (55,2; 56,7)	70,7 (68,6; 72,7)	70,8 (68,1; 73,5)	70,9 (68,2; 73,7)	$p_1=0$
Длительность госпитализации, сут	11 [9; 15]	8 [5; 15]	9 [6; 15]	7,5 [4; 11]	$p_1=0$ $p_2=0,024490$
ИМТ, кг/м ²	32,9 (30,9; 34,9)	31,2 [24,7; 37,0]	30,9 [24,3; 37,0]	31,2 [29,4; 31,9]	
АД сист., мм рт.ст.	120 [120; 130]	130 [110; 132]	122,5 [110; 130]	130 [110; 140]	
АД диаст., мм рт.ст.	80 [70; 80]	72 [68; 80]	70 [68; 80]	76,0 (71,6; 80,3)	
рСКФ (СКД-ЕП), мл/мин/1,73 м ²	70,2 [57,5; 83,0]	49,5 (45,0; 54,0)	50,4 (44,6; 56,1)	47,8 (40,6; 54,9)	$p_1=0$
Гемоглобин, г/л	141 [130; 151]	131,0 [111,0; 142,0]	128 [111; 146]	133,5 [119,5; 141,5]	
Холестерин общий, ммоль/л	3,9 [3,2; 4,5]	3,2 [2,6; 4,1]	3,1 [2,8; 4,0]	3,3 [2,4; 4,5]	
Курение	88,7% (55 из 62)	11,3% (7 из 62)	9,1% (5 из 55)	28,6% (2 из 7)	

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; АД сист. — систолическое артериальное давление; АД диаст. — диастолическое артериальное давление; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации. p_1 — уровень значимости между группами выздоровевших и умерших пациентов; p_2 — уровень значимости между группами умерших пациентов без СД2 и с СД2. Наблюдаемые различия оценивались как статистически значимые при $p < 0,05$; при $p \geq 0,05$ уровень значимости не указывался.

При анализе показателей коагуляции у пациентов с COVID-19 было отмечено, что более высокий процент летальности отмечался при повышении уровня D-димера и снижении активированного частичного тромбoplastинного времени (АЧТВ), особенно у пациентов с СД2. Летальность при повышении уровня D-димера отмечалась в 8,0% случаев у пациентов без СД2 и в 28,6% случаев среди пациентов с СД2, разница статистически незначима ввиду недостаточности имеющихся данных.

Летальность на фоне снижения АЧТВ достигала 10,3% у пациентов без СД2, 27,3% — при СД2, разница статистически незначима. Таким образом, сопутствующий СД2 ухудшал исходы пациентов с нарушениями процессов свертываемости крови, которые возникали на фоне COVID-19. Летальность пациентов с COVID-19 в зависимости от показателей гликемии, маркеров воспалительного ответа и параметров коагуляции представлена в табл. 2.

Таблица 2. Летальность пациентов с COVID-19 в зависимости от показателей гликемии, маркеров воспалительного ответа и параметров коагуляции

Признак	Число исходов		Летальность, %		p
	выздоровление ¹	смерть ¹	без СД2 ²	СД2 ²	
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,7 [5,1; 7,0]	7,2 [5,6; 9,3]	6 [5,4; 7,7]	10,2 [7,2; 15,9]	p ₁ =0,000015 p ₂ =0,000116
<6,1	95,9% (471 из 491)	4,1% (20 из 491)	3,7% (17 из 455)	8,3% (3 из 36)	p ₁ =0,000917
6,1–7,0	97,2% (106 из 109)	2,8% (3 из 109)	1,1% (1 из 92)	11,8% (2 из 17)	p ₂ =0,013425
≥7,0	86,9% (199 из 229)	13,1% (30 из 229)	10,8% (13 из 120)	15,6% (17 из 109)	p ₁ =0,000001
Лейкоциты, ×10⁹	6,7 [5,2; 9,6]	10,4 [6,6; 101]	10,4 [6,0; 101]	10,55 [7,5; 101]	
Менее 4	92,8% (103 из 111)	7,2% (8 из 111)	6,9% (7 из 101)	10% (1 из 10)	p ₁ =0
4–10 (норма)	94,5% (1112 из 1177)	5,5% (65 из 1177)	4,4% (43 из 982)	11,3% (22 из 195)	p ₁ =0 p ₂ =0,000116
Более 10	81,6% (186 из 228)	18,4% (42 из 228)	17,5% (29 из 166)	21% (13 из 62)	p ₁ =0
Лимфоциты, %	26,6 [19,6; 35,2]	29,0 [20,7; 36,7]	30,2 [21,3; 36]	27,3 [19,1; 38,2]	
Менее 17	91,5% (212 из 260)	18,5% (48 из 260)	14,6% (30 из 205)	32,7% (18 из 55)	p ₁ =0 p ₂ =0,002134
17–38 (норма)	94% (902 из 960)	6% (58 из 960)	5,6% (44 из 790)	8,2% (14 из 170)	p ₁ =0
Более 38	97% (252 из 260)	3% (8 из 260)	1,7% (4 из 229)	10,8% (4 из 37)	p ₁ =0 p ₂ =0,003267
СРБ, мг/л	49,6 [18; 100,7]	118,6 [53,7; 204,6]	107 [48,8; 191,6]	145,2 [71,7; 212,7]	p ₁ =0
Менее 0,5 (норма)	98,1% (51 из 52)	1,9% (1 из 52)	0% (0 из 46)	16,7% (1 из 6)	p ₂ =0,005176
Более 0,5	92,1% (962 из 1045)	7,9% (83 из 1045)	6,4% (54 из 841)	14,2% (29 из 204)	p ₂ =0,000221
D-димер, нг/мл	373 [290; 516]	665,5 [216,5; 1299,5]	1299,5 [999; 1600]	216,5 [101; 332]	
Менее 250 (норма)	100% (5 из 5)	0%	0%	-	
Более 250	87,5% (28 из 32)	12,5% (4 из 32)	8% (2 из 25)	28,6% (2 из 7)	
АЧТВ, с	30,8 [27,6; 35,3]	32,4 [27,8; 38,8]	33,1 [29,3; 40,9]	31 [25,8; 38,6]	
Менее 24,3	86% (43 из 50)	14% (7 из 50)	10,3% (4 из 39)	27,3% (3 из 11)	p ₁ =0,025649
24,3–35 (норма)	93% (468 из 503)	7% (35 из 503)	5,8% (23 из 400)	11,7% (12 из 103)	p ₁ =0,025649 p ₂ =0,035838
Более 35	87,4% (181 из 207)	12,6% (26 из 207)	10,5% (18 из 171)	22,2% (8 из 36)	p ₁ =0,025649

Примечание: p₁ — уровень значимости между группами выздоровевших и умерших пациентов; p₂ — уровень значимости между группами умерших пациентов без СД2 и с СД2. Наблюдаемые различия оценивались как статистически значимые при p<0,05; при p≥0,05 уровень значимости не указывался.

Основными причинами смерти госпитализированных пациентов с COVID-19 являлись тяжелые проявления осложнений вирусной инфекции. Осложнения новой коронавирусной инфекции, к которым мы отнесли тромбозы и тромбоэмболии, сепсис, ОРДС, острую почечную недостаточность (ОПН) и полиорганную недостаточность, развивались у 5,0% пациентов в общей выборке. Среди пациентов с СД2 встречаемость осложнений COVID-19 достигала 8,7%. При этом тромботические осложнения (тромбозы, тромбоэмболии) развивались у 3,6% пациентов без СД2 и у 7,4% пациентов с СД2, полиорганная недостаточность встречалась у 1,73% пациентов без СД2 и у 4,5% пациентов с СД2, развитие ОПН — у 0,4% пациентов без СД2 и у 1,9% пациентов с СД2, сепсис — у 1,5% пациентов без СД2 и у 2,9% пациентов с СД2, ОРДС — у 1,0% пациентов без СД2 и у 1,6% пациентов с СД2. Таким образом, наиболее частыми осложнениями у пациентов с COVID-19 были тромботические осложнения, полиорганная недостаточность и сепсис. При этом более высокая распространенность осложнений отмечалась в группе пациентов с СД2. Это подтверждает тот факт, что гипергликемия ассоциирована с более тяжелым течением COVID-19.

Лечение COVID-19: частота встречаемости терапии и летальность пациентов

Из общего количества пациентов, получающих терапию по поводу COVID-19, 91,4% пациентов получали антибиотики (АБ), 61,5% — бронхолитики, 53,6% — инъекционные антикоагулянты (АК), 45,2% — гидроксихлорохин, 6,3% — противовирусные препараты (ПВП), 5,4% — пероральные (per os) АК, 4,6% — глюкокортикостероиды (ГКС), 1,9% — тоцилизумаб. Также 6,1% пациентов находились на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), 5,6% получали кислородотерапию. Частота назначения терапии среди пациентов с COVID-19 представлена на рис. 1.

У пациентов с COVID-19 вне зависимости от наличия или отсутствия СД2 статистически значимое снижение летальности ассоциировалось с терапией гидроксихлорохином (без терапии — 13,2%, на фоне лечения — 3,8%, $p < 0,001$), АБ (без терапии — 44,7%, на фоне лечения — 5,6%, $p < 0,001$), бронхолитиками (без терапии — 19,0%, на фоне лечения — 2,7%, $p < 0,001$) и инъекционными АК (без терапии — 12,2%, на фоне лечения — 6,2%, $p < 0,001$). Статистически значимой разницы в отношении летальности пациентов с COVID-19, получающих ГКС и per os АК, выявлено не было. Использование ПВП и тоцилизумаба у пациентов с COVID-19 ассоциировалось с более высоким процентом летальности. Так, на фоне приема ПВП летальность достигала 22,5%. В случае отсутствия приема ПВП летальность не превышала 8,0%, $p < 0,001$. Аналогично, на фоне приема тоцилизумаба летальность среди пациентов с COVID-19 достигала 21,2%, при отсутствии приема препарата летальность составляла 8,7%, $p = 0,012$.

При сравнении клинических исходов пациентов без СД2 и с СД2 было выявлено, что наличие СД2 было ассоциировано с более высоким риском летальности ($p < 0,001$). Так, летальность пациентов без СД2 на фоне терапии по поводу COVID-19 составляла 4,7%; летальность пациентов с СД2, получающих лечение по поводу COVID-19, достигала 12,3%. При этом в группе пациентов с СД2 по сравнению с пациентами без СД2 отмечалось статистически значимое увеличение летальности пациентов на фоне лечения бронхолитиками (7,3% против 1,8%; $p < 0,001$); гидроксихлорохином (9,0% против 3,0%; $p = 0,003$); АБ (11,5% против 4,4%; $p < 0,001$); ПВП (44,0% против 16,3%; $p = 0,003$) и инъекционными АК (10,9% против 5,0%; $p = 0,003$). Несмотря на то, что на фоне терапии ГКС отмечалось увеличение летальности в группе пациентов с СД2 (16,7% против 7,2%), статистической значимости выявлено не было. На фоне терапии тоцилизумабом и per os АК отмечалось некоторое снижение летальности (в 1,3 и в 2 раза соответственно) в группе



Рис. 1. Частота назначения терапии среди пациентов с COVID-19.

пациентов с СД2 по сравнению с пациентами без СД2, однако значимость не была подтверждена ввиду недостаточной выборки пациентов. Летальность пациентов на фоне лечения COVID-19 представлена на рис. 2.

Вероятность выздоровления/смерти в зависимости от получаемой терапии

Вероятность выздоровления/смерти в зависимости от получаемого лечения оценивалась в трех группах

на основании расчета OR: в общей группе (n=1753), среди пациентов без СД2 (n=1442), среди пациентов с СД2 (n=311).

При сравнении OR выздоровления/смерти в общей группе было выявлено, что значимое снижение риска смерти отмечалось на фоне терапии гидроксихлорохином (OR 0,26; 95% ДИ 0,17–0,39; p<0,05), АБ (OR 0,07; 95% ДИ 0,05–0,11; p<0,05), бронхолитиками (OR 0,12; 95% ДИ 0,08–0,18; p<0,05) и инъекционными АК

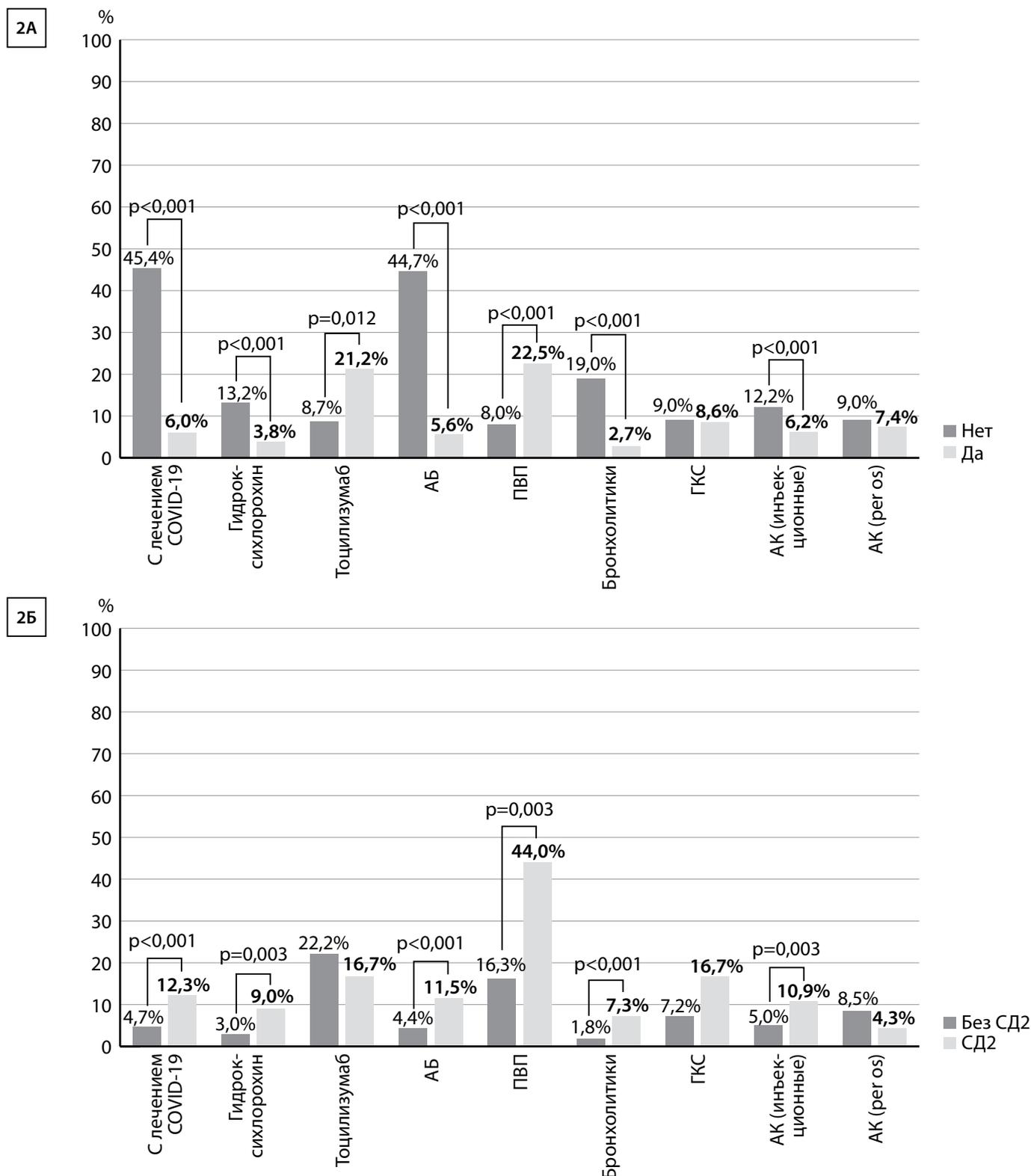


Рис. 2. Летальность пациентов на фоне лечения COVID-19. 2А — общая летальность пациентов на фоне лечения COVID-19; 2Б — летальность пациентов с сахарным диабетом 2 типа и без сахарного диабета 2 типа на фоне лечения COVID-19.

Примечание: АБ — антибиотики; ПВП — противовирусные препараты; ГКС — глюкокортикостероиды; АК — антикоагулянты; per os — перорально.

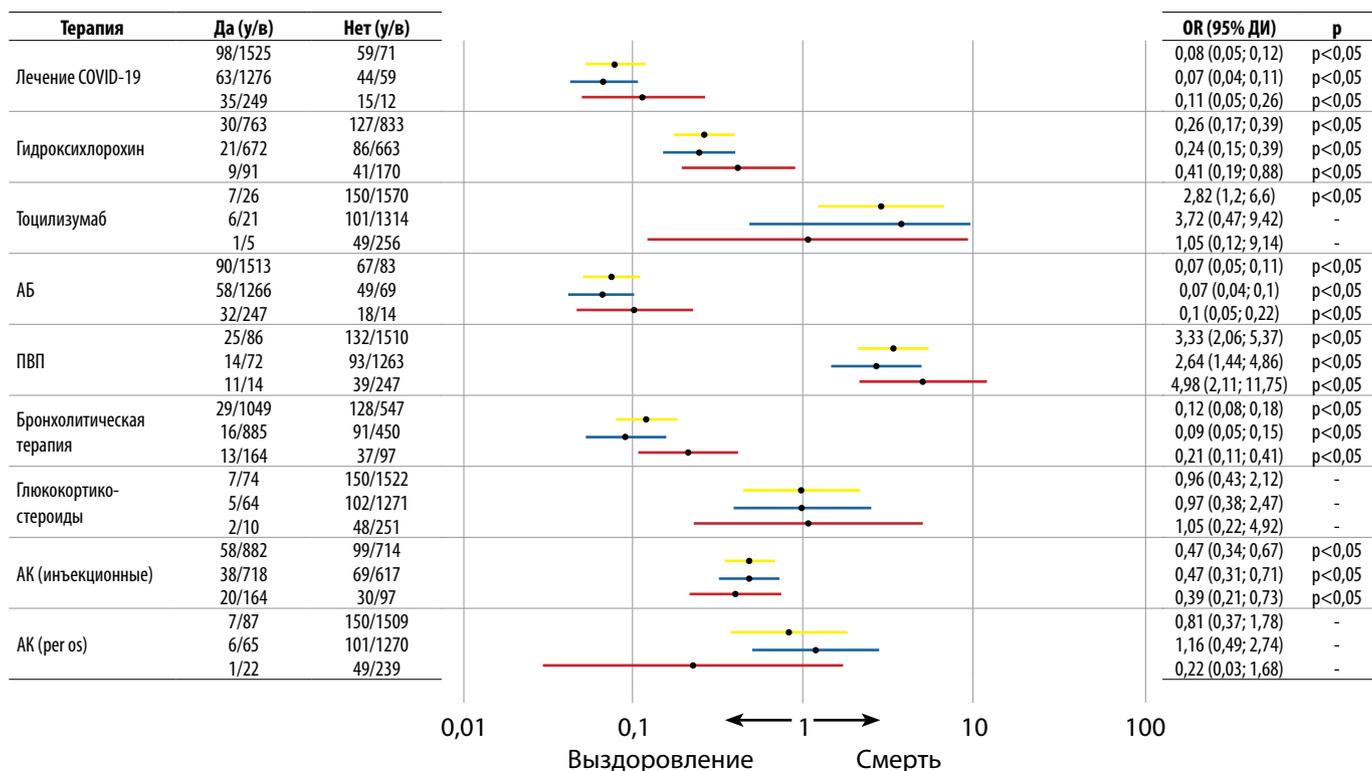


Рис. 3. Вероятность развития выздоровления/смерти в зависимости от получаемой терапии.

Примечание: желтая линия — OR общей группы (n=1753), синяя линия — OR пациентов без СД2 (n=1442), красная линия — OR пациентов с СД2 (n=311). Наблюдаемые различия оценивались как статистически значимые при $p < 0,05$; при $p \geq 0,05$ указывался прочерк «-». Сокращения: АБ — антибиотики; ПВП — противовирусные препараты; АК — антикоагулянты; per os — перорально; у — умер, в — выздоровел.

(OR 0,47; 95% ДИ 0,34–0,67; $p < 0,05$). При этом среди пациентов с СД2 по сравнению с пациентами без СД2 отмечалось более выраженное снижение риска смерти на фоне терапии инъекционными АК: среди пациентов с СД2 риск смерти снижался в 2,6 раза (OR 0,39; 95% ДИ 0,21–0,73; $p < 0,05$), среди пациентов без СД2 — в 2,1 раза (OR 0,47; 95% ДИ 0,31–0,71; $p < 0,05$).

Терапия ПВП среди госпитализированных пациентов ассоциировалась с увеличением шансов смерти во всех группах в среднем в 3 раза: OR 3,33; 95% ДИ 2,06–5,37; $p < 0,05$ — для общей группы. Назначение тоцилизумаба увеличивало шанс смерти в общей группе в 2,8 раза (OR 2,82; 95% ДИ 1,2–6,6; $p < 0,05$) преимущественно за счет увеличения риска смерти среди пациентов без СД2 (OR 3,7; 95% ДИ 0,47–9,42). Среди пациентов с СД2 терапия тоцилизумабом не влияла на клинические исходы (OR 1,05; 95% ДИ 0,12–9,14), однако статистическая значимость не была подтверждена. Вероятность развития выздоровления/смерти в зависимости от получаемой терапии представлена на рис. 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведен ретроспективный анализ данных медицинской документации 1753 пациентов с ПЦР-положительным диагнозом COVID-19, из которых 311 пациент имели СД2. В исследовании проводилось сравнение клинических исходов «выздоровление/смерть» между группами пациентов с СД2 и без СД2 на фоне получаемой терапии. Особенностью исследуемой выборки являлось то, что данные пациенты были госпитализированы в перепрофилированные под COVID-19 отделения ввиду тяжелого соматического состояния в первую волну коронавирусной инфекции (с 23.03.2020 по 01.06.2020 гг.).

Учитывая тот факт, что причиной развития COVID-19 является вирусный агент SARS-CoV-2, в настоящее время активно обсуждается использование ПВП в качестве основного лечения заболевания. Однако, по данным большинства опубликованных исследований, ПВП не улучшают клиническую симптоматику и исходы COVID-19 [6–9]. В нашем исследовании прием ПВП ассоциируется с увеличением риска развития неблагоприятных исходов, особенно в группе пациентов с СД2: увеличение риска смерти в 2,6 раза среди пациентов без СД2 (OR 2,64; 95% ДИ 1,44–4,85; $p < 0,05$), в 5 раз среди пациентов с СД2 (OR 4,98; 95% ДИ 2,11–11,75; $p < 0,05$). Таким образом, по результатам большинства опубликованных исследований, используемые в лечении COVID-19 ПВП не доказали свою эффективность. Необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на поиск новых ПВП и их безопасных комбинаций, улучшающих клинические исходы пациентов с COVID-19.

Возможная эффективность гидроксихлорохина и хлорохина в лечении COVID-19 объясняется способностью препаратов связываться с ангиотензинпревращающим ферментом-2 и предотвращать попадание вирусных агентов в клетки-мишени [10]. Так, по данным Gautret и соавт., лечение гидроксихлорохином, особенно в комбинации с азитромицином, было ассоциировано со снижением вирусной нагрузки в носоглотке у пациентов с COVID-19 [11]. Более того, в метаанализе Elavarasi и соавт. было продемонстрировано, что использование гидроксихлорохина по сравнению со стандартной терапией (ПВП, ГК) связано с улучшением клинического состояния и снижением летальности пациентов с COVID-19 [12]. В нашем исследовании лечение гидроксихлорохином было ассоциировано со снижением

риска смерти. При этом среди пациентов без СД2 риск смерти снижался в 4 раза (OR 0,24; 95% ДИ 0,15–0,39; $p < 0,05$), среди пациентов с СД2 — в 2,4 раза (OR 0,41; 95% ДИ 0,19–0,88; $p < 0,05$). Полученные нами результаты следует интерпретировать с осторожностью. Вероятно, улучшение клинических исходов объясняется тем, что пациенты, получающие противомаларийную терапию, имели более легкую степень тяжести основного заболевания, не имели сопутствующих патологий, существенно отягощающих течение COVID-19, и получали адекватную патогенетически обоснованную и сопутствующую терапию. Важно, что большинство исследований опровергают данные об эффективности и безопасности противомаларийных препаратов среди пациентов с коронавирусной инфекцией. Так, по данным исследования RECOVERY, значимых отличий в отношении 28-дневной смертности между группами пациентов, принимающих гидроксихлорохин и стандартную терапию, выявлено не было (отношение рисков (ОР) 1,11; 95% ДИ 0,98–1,26; $p = 0,10$) [13]. При этом, по данным ряда исследований, терапия гидроксихлорохином ухудшала прогноз пациентов с COVID-19 ввиду развития ряда побочных эффектов. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование CloroCOVID-19, оценивающее эффективность и безопасность гидроксихлорохина среди госпитализированных пациентов с COVID-19, пришлось преждевременно прекратить из-за возникновения удлинения интервала Q–T у четверти пациентов и увеличения летальности до 13,5% среди испытуемых (95% ДИ: 6,9–23,0%) [14]. По данным метаанализа Thoguluva и соавт. с участием 5207 пациентов с COVID-19, терапия гидроксихлорохином была связана со значительным увеличением нежелательных явлений (нарушение зрения, удлинение интервала Q–T, желудочковая тахикардия, расстройства стула и др.) и больничной летальности. При этом никаких преимуществ гидроксихлорохина по сравнению с другими препаратами (ремдесивир, лопинавир, тоцилизумаб) в отношении снижения прогрессирования коронавирусной инфекции, вирусной нагрузки и продолжительности госпитализации выявлено не было [15]. Учитывая накопленный научный и клинический опыт в отношении эффективности и безопасности гидроксихлорохина среди пациентов с COVID-19, 15 июня 2020 г. управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration (FDA)) отозвало разрешение на использование противомаларийных препаратов для лечения пациентов с коронавирусной инфекцией [16]. В настоящее время, по данным международных и российских клинических рекомендаций, использование гидроксихлорохина и хлорохина у пациентов с COVID-19 не рекомендовано [17].

Отличительной особенностью воспалительного ответа на фоне COVID-19 является резкое повышение уровня провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-6 [18]. Уровень ИЛ-6 напрямую связан с тяжестью и неблагоприятным исходом новой коронавирусной инфекции [18, 19]. В среднем среди пациентов с осложненным течением COVID-19 уровень ИЛ-6 в крови в 2,9 раза выше, чем у пациентов, не имеющих осложнений [18]. Одним из наиболее распространенных сопутствующих заболеваний, ухудшающих течение коронавирусной инфекции, является СД2. Ключевой гипотезой, объясняющей разви-

тие неблагоприятных клинических событий у пациентов с СД2 и инфекционными заболеваниями, является неполноценность клеточного иммунного ответа в условиях хронической гипергликемии, ведущей к резкому повышению выработки ИЛ-6 на фоне выраженного снижения ФНО-альфа и ИЛ-1 [20, 21]. Таким образом, патогенетически обоснованной терапией у пациентов с осложненным и тяжелым течением COVID-19, особенно в случае наличия сопутствующего СД2, является использование тоцилизумаба — препарата, связывающегося с рецепторами к ИЛ-6 и предотвращающего реализацию провоспалительных эффектов данного цитокина [18]. В настоящее время имеются противоречивые данные об эффективности тоцилизумаба среди пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Так, по данным Maeda и соавт., тоцилизумаб не улучшал исходы пациентов с COVID-19 [22]. В метаанализе Lan и соавт., несмотря на то, что на фоне терапии тоцилизумабом отмечалось снижение смертности на 7,8% по сравнению с контрольной группой, статистическая значимость не была подтверждена [23]. Однако в более раннем и более крупном метаанализе, включающем 1675 пациентов с тяжелым течением COVID-19, отмечалось значимое снижение летальности на 8,8% в группе пациентов, получающих тоцилизумаб, по сравнению с пациентами, получающими стандартное лечение гидроксихлорохином, АБ или ПВП [24]. В нашем исследовании терапия тоцилизумабом несколько увеличивала шанс смерти среди пациентов без СД2 (OR 3,72; 95% ДИ 0,47–9,42, достоверность не подтверждена) и не влияла на клинические исходы COVID-19 пациентов с СД2 (OR 1,05; 95% ДИ 0,12–9,14, достоверность не подтверждена). Принимая во внимание ограниченную выборку пациентов, получающих тоцилизумаб ($n = 33$; 1,9% пациентов), преимущественное назначение данного препарата пациентам с пневмонией тяжелой степени тяжести по данным компьютерной томографии, а также отсутствие многофакторного анализа, который бы позволил более достоверно говорить о влиянии тоцилизумаба на клинические исходы COVID-19, полученные данные стоит интерпретировать с осторожностью. В настоящее время, согласно отечественным рекомендациям, лечение тоцилизумабом/сарилумабом оправдано только при наличии среднетяжелой/тяжелой степени COVID-19 по данным компьютерной томографии в сочетании как минимум с двумя из перечисленных признаков: одышка в покое, температура тела $> 38^{\circ}\text{C}$ в течение более 5 дней, уровень СРБ, в 9 раз превышающий верхнюю границу нормы, число лейкоцитов $< 3,0 \times 10^9/\text{л}$, абсолютное число лимфоцитов $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$, уровень ферритина крови ≥ 250 нг/мл, уровень ИЛ-6 > 40 пк/мл [17]. Несмотря на накапливающийся клинический и научный опыт в отношении использования тоцилизумаба у пациентов с тяжелым течением COVID-19, необходимы дальнейшие исследования, оценивающие эффективность и безопасность тоцилизумаба, в том числе среди пациентов с СД2.

В связи с тем, что COVID-19 характеризуется развитием гипертрофической реакции, одной из возможных групп препаратов, используемых в лечении данного заболевания, являются ГКС. Учитывая фазность течения новой коронавирусной инфекции, назначение ГКС оправдано после окончания виремии и при развитии

фазы гипервоспаления, клинически проявляющейся лихорадкой, высокими биохимическими показателями воспалительной реакции, развитием дыхательной недостаточности, ОРДС и других системных осложнений COVID-19 [25]. Наиболее крупным исследованием, оценивающим эффективность терапии ГК у пациентов с COVID-19, является исследование RECOVERY, в котором терапия дексаметазоном в дозе 6 мг/сут ассоциировалась со снижением 28-дневной смертности на 2,7%, при этом снижение смертности отмечалось в группе пациентов тяжелого течения новой коронавирусной инфекции [26]. Однако, по данным метаанализа Ni и соавт., терапия ГК по сравнению с плацебо увеличивала смертность (OR 1,75; 95% ДИ 1,30–2,36; $p=0,0002$), продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии (OR 2,14; 95% ДИ 1,17–3,10; $p<0,0001$) и риск развития вторичных легочных инфекций (OR 1,98; 95% ДИ 1,04–3,78; $p=0,04$) у пациентов с COVID-19 [27]. В нашем исследовании терапия ГК не влияла на клинические исходы СД2. Однако в связи с тем, что одним из побочных эффектов ГК является гипергликемия, пациенты с СД2 имеют более высокий риск развития декомпенсации углеводного обмена, являющейся фактором риска неблагоприятного прогноза у пациентов с COVID-19 [28]. Таким образом, назначение ГК у пациентов с COVID-19 и СД2 должно сопровождаться постоянным мониторингом уровня гликемии и, возможно, увеличением дозы сахароснижающих препаратов.

Одной из причин, ухудшающих клинические исходы пациентов с COVID-19, является развитие вторичных легочных инфекций [29]. По данным исследования Huttner и соавт., бактериальная пневмония среди умерших итальянских пациентов с COVID-19 встречалась в 11% случаев [30], однако точная распространенность бактериальных инфекций на фоне COVID-19 в настоящее время неизвестна. Считается, что среди пациентов, инфицированных респираторными вирусами, количество случаев вторичной бактериальной пневмонии колеблется в интервале от 11 до 35% [31]. Поэтому назначение АБ оправдано среди пациентов с COVID-19, особенно в случае наличия сопутствующего СД2, увеличивающего риск развития инфекционных осложнений. В нашем исследовании терапия АБ ассоциировалась со снижением риска смерти в 14 раз среди пациентов без СД2 (OR 0,07; 95% ДИ 0,04–0,1; $p<0,05$) и в 10 раз среди пациентов с СД2 (OR 0,1; 95% ДИ 0,05–0,22; $p<0,05$). По данным ранее опубликованного исследования Gautret и соавт., добавление азитромицина к терапии гидроксихлорохином было связано с более эффективной элиминацией вирусных агентов из организма пациентов с тяжелым течением COVID-19 [32]. В более крупном исследовании Arshad и соавт. также подтверждалось увеличение эффективности противомаларийных препаратов при добавлении к ним АБ: на фоне терапии гидроксихлорохином отмечалось снижение риска смерти на 66% ($p<0,001$), на фоне комбинированной терапии гидроксихлорохином и азитромицином риск смерти снижался на 71% ($p<0,001$) [33]. Несмотря на имеющиеся данные, подтверждающие эффективность АБ, особенно при одновременном назначении данных препаратов с гидроксихлорохином, остаются открытыми вопросы о показаниях к назначению и сроках назначения АБ у пациентов

с новой коронавирусной инфекцией. В настоящее время проводится крупномасштабное исследование ACTION, результаты которого позволят подтвердить эффективность и безопасность АБ у пациентов с COVID-19, а также определить критерии назначения АБ при COVID-19 [34].

Также среди пациентов с COVID-19 имеется повышенный риск развития тромботических осложнений. В исследовании Klok и соавт. отмечалось, что тромботические осложнения развивались у 31% пациентов с новой коронавирусной инфекцией, несмотря на проводимую фармакологическую профилактику тромбозов [35]. Следовательно, всем пациентам с COVID-19, тем более в случае наличия сопутствующего СД2, увеличивающего риск развития гиперкоагуляции, необходима адекватная антикоагулянтная терапия. В нашем исследовании использование инъекционных АК было ассоциировано с достоверным снижением риска смерти, особенно среди пациентов с СД2: OR 0,47; 95% ДИ 0,31–0,71; $p<0,05$ — без СД2; OR 0,39; 95% ДИ 0,21–0,73; $p<0,05$ — с СД2. Полученные результаты согласуются с данными ранее опубликованных исследований, в которых использование инъекционных АК было ассоциировано со снижением летальности пациентов с COVID-19 [36, 37]. В настоящее время имеется недостаточное количество данных, подтверждающих эффективность и безопасность АК-терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на определение показаний к назначению АК-терапии у пациентов COVID-19, в том числе с сопутствующим СД2.

Ограничения исследования

Результаты исследования следует интерпретировать с осторожностью из-за наличия некоторых ограничений. Во-первых, преимущественно оценивались клинические исходы пациентов с COVID-19, которые были госпитализированы в перепрофилированные отделения многопрофильного стационара во время первой волны коронавирусной инфекции, когда имелся недостаточный объем данных о клиническом и научном опыте использования лекарственных средств для лечения данного заболевания, особенно при сопутствующем СД2. Следовательно, оценивалась главным образом внутрибольничная летальность на фоне получаемых препаратов без учета фазового течения заболевания, о котором известно в настоящее время. Во-вторых, при оценке клинических исходов пациентов на фоне проводимой терапии не учитывались факторы, отягощающие течение COVID-19: возраст и пол пациентов, наличие сопутствующей патологии и осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного ретроспективного анализа пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 позволяют оценить ассоциативную связь основных лекарственных средств, использующихся для лечения данного заболевания при наличии или отсутствии СД2, с клиническими исходами коронавирусной инфекции. Так, по данным исследования, терапия АБ, бронхолитиками и инъекционными АК ассоциирована с улучшением клинических исходов пациентов с COVID-19 как при наличии СД2, так и без СД2. При этом в группе пациентов с СД2 отмечается более низкий шанс выздоровления на фоне

данной терапии по сравнению с пациентами без СД2, что, скорее всего, объясняется прямой зависимостью между выраженностью гипергликемии и летальностью пациентов. Увеличение риска смерти отмечается на фоне терапии ПВП, особенно в группе пациентов с СД2.

Таким образом, результаты ретроспективного анализа демонстрируют ассоциативную связь между клиническими исходами заболевания и получаемой терапией без учета факторов, определяющих выбор терапии и влияющих на летальность пациентов. В связи с чем полученные данные следует интерпретировать с осторожностью. Требуется проведение дальнейших исследований, оценивающих влияние основных лекарственных средств, используемых для лечения пациентов с COVID-19, на клинические исходы данного заболевания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование и публикация статьи осуществлены за счет бюджетных средств учреждений.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. Демидова Т.Ю. — разработка общей концепции и дизайна исследования, написание текста; Лобанова К.Г. — анализ клинико-лабораторных данных, подготовка графического материала, статистический анализ результатов исследования, написание текста; Анциферов М.Б. — написание и редактирование текста; Переходов С.Н. — обзор литературы, написание текста, заключительное редактирование текста. Все авторы приняли активное участие в выполнении работы, прочли, внесли правки и одобрили окончательную версию статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И. и соавт. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Министерство здравоохранения Российской Федерации. Версия 7. 03.06.2020г.
2. Robert J. Mason. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biologic perspective. *Eur Respir J.* 2020 Apr 9 : 2000607. doi: 10.1183/13993003.00607-2020
3. Stefano Romagnoli, Adriano Peris, A. Raffaele De Gaudio et al. SARS-CoV-2 and COVID-19: From the Bench to the Bedside. *Physiol Rev.* 2020 Oct 1; 100(4): 1455–1466. doi: 10.1152/physrev.00020.2020
4. Sumanth Khadke, Nayla Ahmed, Nausheen Ahmed et al. Harnessing the immune system to overcome cytokine storm and reduce viral load in COVID-19: a review of the phases of illness and therapeutic agents. *Virology.* 2020; 17: 154. doi:10.1186/s12985-020-01415-w
5. Francois Henri Jacques and Erik Apedaile. Immunopathogenesis of COVID-19: Summary and Possible Interventions. *Front Immunol.* 2020; 11: 564925. doi: 10.3389/fimmu.2020.564925
6. Qi Tan, Limin Duan, Yan Ling Ma, et al. Is oseltamivir suitable for fighting against COVID-19: In silico assessment, in vitro and retrospective study. *Bioorganic Chemistry, Volume 104,* November 2020. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104257>
7. Wei Liu, Pengxiang Zhou, Ken Chen, et al. Efficacy and safety of antiviral treatment for COVID-19 from evidence in studies of SARS-CoV-2 and other acute viral infections: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2020 Jul 6;192(27):E734-E744. doi: 10.1503/cmaj.200647.
8. Slomski A. No Benefit for Lopinavir-Ritonavir in Severe COVID-19. *JAMA – Journal of the American Medical Association.* 2020;323:1999. doi:10.1001/jama.2020.6793
9. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe COVID-19. *New England Journal of Medicine.* 2020;382:1787–1799. doi:10.1056/NEJMoa2001282
10. Jacques Fantini, Coralie Di Scala, Henri Chahinian et al. Structural and molecular modelling studies reveal a new mechanism of action of chloroquine and hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 infection. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 May;55(5):105960. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105960.
11. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;56(1):105949. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
12. Elavarasi A, Prasad M, Seth T, et al. Chloroquine and Hydroxychloroquine for the Treatment of COVID-19: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2020;35(11):3308-3314. doi: <https://doi.org/10.1007/s11606-020-06146-w>
13. No clinical benefit from use of hydroxychloroquine in hospitalised patients with COVID-19 — RECOVERY Trial. University of Oxford. [Internet]. Published online 2020. Available from: <http://www.ox.ac.uk/news/2020-06-05-no-clinical-benefit-use-hydroxychloroquine-hospitalised-patients-COVID-19>
14. Borba M, Val FdA, Sampaio VS, et al. Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection: preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase IIb clinical trial (CloroCovid-19 Study). *medRxiv* 2020. DOI: 10.1101/2020.04.07.20056424
15. Thoguluva Chandrasekar V, Venkatesalu B, Patel HK, et al. Systematic review and meta-analysis of effectiveness of treatment options against SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol.* 2021;93(2):775-785. doi:10.1002/jmv.26302
16. FDA.gov [Internet]: FDA cautions against use of hydroxychloroquine or chloroquine for COVID-19 outside of the hospital setting or a clinical trial due to risk of heart rhythm problems. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-outside-hospital-setting-or>
17. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (Covid-19). Версия 11 (07.05.2021).
18. Eric A. Coomes and Hourmazd Haghbayan. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2020 Aug 26 : e2141. doi: 10.1002/rmv.2141
19. Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):846-848. doi: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>
20. William S. Azar, Rachel Njeim, Angie H. Fares, et al. COVID-19 and diabetes mellitus: how one pandemic worsens the other. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020 Aug 2 : 1–13. doi: 10.1007/s11154-020-09573-6.
21. Maddaloni E, Buzzetti R. Covid-19 and diabetes mellitus: unveiling the interaction of two pandemics. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020 Mar 31 doi: 10.1002/dmrr.3321. e33213321
22. Tetsuro Maeda, Reiichiro Obata, Dahlia Rizk, et al. The association of interleukin-6 value, interleukin inhibitors, and outcomes of patients with COVID-19 in New York City. *J Med Virol.* 2020 Jul 28. doi: 10.1002/jmv.26365.
23. Lan S-H, Lai C-C, Huang H-T, et al. Tocilizumab for severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;56(3):106103. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106103>
24. Zhao J, Cui W, Tian B. Efficacy of tocilizumab treatment in severely ill COVID-19 patients. *Crit Care.* 2020;24(1):524. doi: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03224-7>
25. Rello J, Waterer GW, Bourdiol A, Roquilly A. COVID-19, steroids and other immunomodulators: The jigsaw is not complete. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2020;39(6):699-701. doi: <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2020.10.011>
26. Horby P, Lim WS, Emberson J, et al. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19 – Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20137273>
27. Ni Y-N, Chen G, Sun J, et al. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2019;23(1):99. doi: <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2395-8>

28. Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;162:108142. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108142>
29. Chen X, Liao B, Cheng L, et al. The microbial coinfection in COVID-19. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2020;104(18):7777-7785. doi: <https://doi.org/10.1007/s00253-020-10814-6>
30. Huttner BD, Catho G, Pano-Pardo JR, et al. COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles! *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(7):808-810. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.04.024>
31. Klein EY, Monteforte B, Gupta A, et al. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respi Viruses.* 2016;10(5):394-403. doi: <https://doi.org/10.1111/irv.12398>
32. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;56(1):105949. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
33. Arshad S, Kilgore P, Chaudhry ZS, et al. Treatment with hydroxychloroquine, azithromycin, and combination in patients hospitalized with COVID-19. *Int J Infect Dis.* 2020;97:396-403. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.099>
34. Azithromycin for COVID-19 Treatment in Outpatients Nationwide – Full Text View – ClinicalTrials.gov. ClinicalTrials.gov. [Internet]. Published online 2020. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04332107>
35. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145-147. doi: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>
36. Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1094-1099. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.14817>
37. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(1):122-124. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.001>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Лобанова Кристина Геннадьевна**, ассистент [**Kristina G. Lobanova**, MD, assistant]; адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1 [address: 1, Ostrovityanova st., 117997 Moscow, Russian Federation];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3656-0312>; eLibrary SPIN: 6044-1684; e-mail: miss.sapog@mail.ru

Демидова Татьяна Юльевна, д.м.н., профессор [Tatiana Y. Demidova, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>; eLibrary SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623;
e-mail: t.y.demidova@gmail.com

Переходов Сергей Николаевич, д.м.н., профессор [Sergey N. Perekhodov, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6276-2305>; eLibrary SPIN: 8770-6877; e-mail: s.perekhodov@bk.ru

Анциферов Михаил Борисович, д.м.н., профессор [Michail B. Antsiferov, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9944-2997>; eLibrary SPIN: 1035-4773; Scopus Author ID: 57215677072;
e-mail: antsiferov@rambler.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Демидова Т.Ю., Лобанова К.Г., Переходов С.Н., Анциферов М.Б. Клиническая характеристика пациентов с COVID-19 в зависимости от получаемой терапии и наличия сахарного диабета 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №3. — С. 231-242. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12764>

TO CITE THIS ARTICLE:

Demidova TY, Lobanova KG, Perekhodov SN, Antsiferov MB. Clinical characteristics of patients with COVID-19 depending on the treatment received and the presence of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus.* 2021;24(3):231-242. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12764>

РАННИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА БЕЗ ВИДИМОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ



© А.Н. Стулова^{1*}, Н.С. Семенова¹, А.В. Железнякова², В.С. Акопян¹, Д.В. Липатов^{2,3}, М.В. Шестакова²

¹Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва

²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

³Российский университет дружбы народов, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Диабетическая ретинопатия (ДР) — одно из самых частых офтальмологических осложнений сахарного диабета (СД), регистрируемое более чем у трети пациентов с СД. Выявление ранних маркеров ДР с помощью оптической когерентной томографии с функцией ангиографии (ОКТ-А) может способствовать совершенствованию диагностики и мониторинга заболевания.

ЦЕЛЬ. Изучить ранние функциональные и ОКТ-А-признаки ДР у пациентов с СД 1 типа (СД1) в отсутствие офтальмоскопических проявлений.

МЕТОДЫ. Были обследованы 68 человек (123 глаза), из них в группу СД вошли 40 пациентов (74 глаза, длительность СД $11,7 \pm 6,1$ года), в контрольную группу — 28 здоровых добровольцев (49 глаз). Критерии включения: наличие СД1, отсутствие офтальмоскопических признаков ДР; возраст от 18 до 45 лет. Всем участникам исследования был проведен стандартный офтальмологический осмотр, а также выполнена оценка остроты зрения в условиях низкой освещенности (ОЗУНО), 7-польная фоторегистрация глазного дна, ОКТ, ОКТ-А. Оцениваемые параметры: дефицит ОЗУНО, площадь фовеальной аваскулярной зоны (ФАЗ), индекс ациркулярности (ИА), сосудистая плотность (СП), скелетизированная плотность (СкП), индекс диаметра сосудов (ИДС), фрактальная размерность (ФР), толщина внутренних слоев сетчатки.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Дефицит ОЗУНО был значимо выше у пациентов с СД, чем в контрольной группе ($0,16 \pm 0,05$ и $0,10 \pm 0,04$ соответственно, $p < 0,0001$). При оценке ОКТ-А-параметров мы обнаружили значимую разницу в показателях ИА (в группе СД — $1,47 \pm 0,24$, в контрольной группе — $1,31 \pm 0,15$, $p < 0,0001$). Показатели СП были значимо ниже в группе СД в поверхностном сосудистом (группа СД — $25,37 \pm 2,24\%$, контроль — $26,67 \pm 1,81\%$, $p = 0,028$) и глубоком капиллярном сплетении (группа СД — $17,22 \pm 3,10\%$, контроль — $18,29 \pm 1,95\%$, $p = 0,015$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Полученные результаты свидетельствуют о наличии ранних функциональных и ОКТ-А-изменений на доклинической стадии ДР. Прогностическую значимость обнаруженных ОКТ-А-маркеров планируется изучить в ходе дальнейшего исследования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; диабетическая ретинопатия; оптическая когерентная томография; ретикулярный кровоток

EARLY FUNCTIONAL AND MICROCIRCULATORY CHANGES IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS AND NO APPARENT DIABETIC RETINOPATHY

© Anna N. Stulova^{1*}, Nataliya S. Semenova¹, Anna V. Zheleznyakova², Vladimir S. Akopyan¹, Dmitry V. Lipatov^{2,3}, Marina V. Shestakova²

¹Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

²Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

³Peoples Friendship University of Russia, Moscow, Russia

BACKGROUND: Diabetic retinopathy (DR) is the leading complication of diabetes mellitus (DM) which is reported to affect more than one-third of the global diabetic population. Optical coherence tomography angiography (OCT-A) can help to reveal early biomarkers of DR to improve current diagnostic approach.

AIMS: To evaluate early visual functions deficiency and OCT-A changes in patients with type 1 DM (T1DM) without clinical signs of DR.

MATERIALS AND METHODS. 74 eyes of 40 T1DM patients with no apparent DR and 49 eyes of 28 healthy volunteers were included in the study. The mean duration of DM was $11,7 \pm 6,1$ years. All participants underwent standard ophthalmological examination, low-luminance visual acuity (LLVA) assessment, 7-field fundus photography, OCT and OCT-A. We analyzed LLVA deficit as a marker of visual function. For OCT-A scans we evaluated foveal avascular zone (FAZ) area (mm²), acircularity



index (AI), vessel density (VD), skeletonized density (SD) and vessel diameter index (VDI) in superficial vascular plexus (SVP), intermediate capillary plexus (ICP) and deep capillary plexus (DCP).

RESULTS: LLVA deficit was significantly higher in T1DM patients ($0,16 \pm 0,05$ vs $0,10 \pm 0,04$, $p < 0,0001$). We also detected a significant difference in AI level ($11,47 \pm 0,24$ vs $1,31 \pm 0,15$, $p < 0,0001$). VD was significantly lower in T1DM patients in SVP ($25,37 \pm 2,24\%$, vs $26,67 \pm 1,81\%$, $p = 0,028$) and DCP ($17,22 \pm 3,10\%$ vs $18,29 \pm 1,95\%$, $p = 0,015$)

CONCLUSIONS: Our results demonstrate early visual functions deficiency and OCT-A changes at the preclinical stage of DR. The prognostic value of these findings will be studied during longitudinal observation.

KEYWORDS: diabetes mellitus; diabetic retinopathy; optical coherence tomography; retinal vessels

Диабетическая ретинопатия (ДР) — одно из самых частых офтальмологических осложнений сахарного диабета (СД), регистрируемое более чем у трети пациентов с СД. В 2016 г. распространенность ДР в РФ составила среди пациентов с СД 1 типа (СД1) — 38,3%, СД 2 типа (СД2) — 15,0% [1]. Основными диагностическими методами, используемыми для выявления и мониторинга ДР, являются офтальмоскопия на фоне мидриаза и 7-польная регистрация глазного дна [2], предложенная рабочей группой Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) в 1991 г. Золотым стандартом диагностики пролиферативной ДР остается флюоресцеиновая ангиография, однако на ранних стадиях осложнения ее применение нецелесообразно ввиду потенциальных рисков и высокой стоимости исследования. Оптическая когерентная томография с функцией ангиографии (ОКТ-А) расширила диагностический арсенал и позволила изучать микроциркуляторные изменения в сетчатке без введения контрастных веществ. Проведение ОКТ-А у пациентов с СД без видимых проявлений ДР показало наличие ранних признаков нарушения кровотока: изменений фовеальной аваскулярной зоны (ФАЗ), сосудистой плотности, появления неперфузируемых зон. В последнее время опубликовано большое число работ, посвященных этому вопросу, но только единичные исследования носят проспективный характер [3].

ЦЕЛЬ

Целью нашего исследования стало изучение ранних функциональных и ОКТ-А-признаков ДР у пациентов с СД1 в отсутствие офтальмоскопических проявлений.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Обсервационное двуцентровое одномоментное выборочное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения: возраст от 18 до 45 лет; наличие СД1, подтвержденного эндокринологом; отсутствие офтальмоскопических признаков ДР; наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения: миопия выше 6 диоптрий, помутнения оптических сред, другие заболевания органа зрения, хирургические вмешательства в анамнезе.

Условия проведения

Исследование проводилось на базе двух центров — кафедры офтальмологии ФФМ МГУ имени М.В. Ломоносова

и отделения диабетической ретинопатии и офтальмохирургии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Продолжительность исследования

Исследование проводилось с октября 2019 г. по март 2020 г.

Описание медицинского вмешательства

Всем участникам исследования был проведен стандартный офтальмологический осмотр (визометрия, тонометрия, офтальмоскопия на фоне мидриаза), а также выполнена оценка остроты зрения в условиях низкой освещенности (ОЗУНО), 7-польная фоторегистрация глазного дна, ОКТ, в том числе в режиме ангиографии. ОЗУНО оценивали по алгоритму Sunness J.S. и соавт. с помощью светофильтра нейтральной плотности с индексом затемнения 2.0 log [4]. Дефицит ОЗУНО рассчитывали по формуле:

Дефицит ОЗУНО = Максимальная корригированная ОЗ (МКОЗ) – ОЗУНО.

Оценку ОЗ проводили с помощью десятичной таблицы Снеллена, для подсчета дефицита ОЗУНО и статистической обработки полученные значения переводили в эквиваленты по шкале LogMAR.

ОКТ-А осуществляли на приборах Swept Source DRI OCT Triton (Topcon, Япония) и SOCT Copernicus REVO (Optopol, Польша). Всем пациентам и здоровым добровольцам выполняли объемный скан макулярной зоны (МЗ) и сканирование МЗ в режиме ангиографии (3×3 мм и 6×6 мм). Программное обеспечение SOCT Copernicus REVO позволяет автоматически выделять сосудистые сплетения в соответствии с классификацией Campbell J.P. и соавт. [5]. При работе с DRI OCT Triton сегментирование проводили вручную: границы поверхностного сосудистого сплетения (ПСС) — слоя нервных волокон сетчатки/слоя клеток ганглия (RNFL/GCL) — 23,4 мкм выше внутреннего сплетевидного слоя/внутреннего ядерного слоя (IPL/INL), промежуточного капиллярного сплетения (ПКС) — 23,4 мкм выше IPL/INL — 15,6 мкм ниже IPL/INL, глубокого капиллярного сплетения (ГКС) — 15,6 мкм ниже IPL/INL — 70,2 мкм ниже IPL/INL.

Обработку изображений и измерения проводили в программе Image J. Для вычисления площади и периметра ФАЗ использовали ОКТ-А-сканы поверхностного сплетения 3×3 мм. Границы ФАЗ обозначали вручную (рис. 1А). Для подсчета сосудистой плотности (СП) ОКТ-А-изображения преобразовывали в бинарную форму, после чего автоматически вычисляли отношение пикселей сосудистого рисунка к общему числу пикселей в кольцевых зонах диаметром 300 мкм (рис. 1Б). С по-

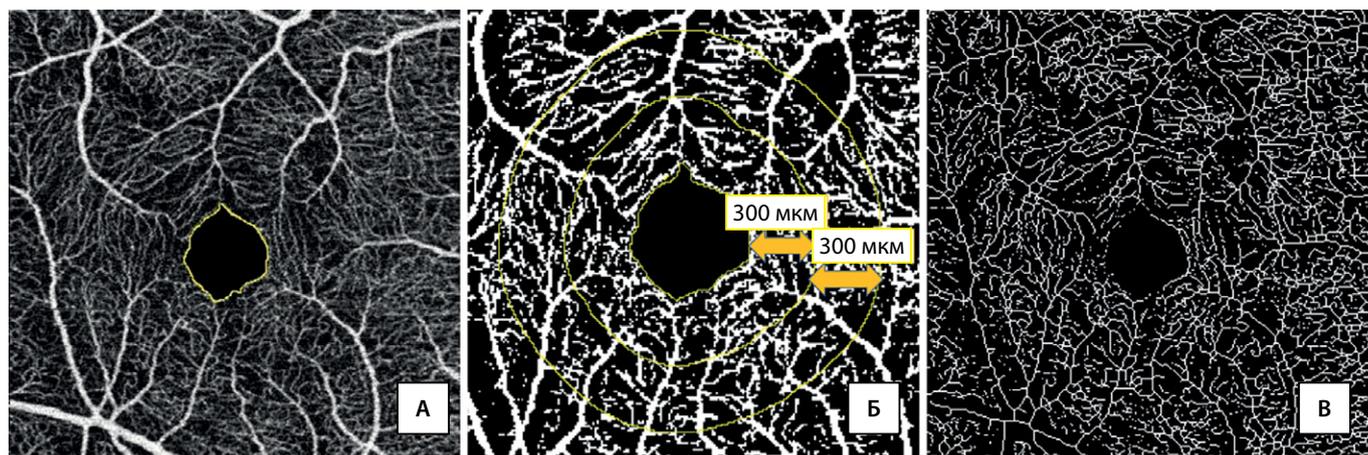


Рисунок 1. Этапы обработки изображения и подсчета количественных показателей. А — обозначение границ фовеальной аваскулярной зоны. Б — бинаризация изображения и выделение кольцевых зон для подсчета сосудистой плотности. В — скелетизация изображения для последующего вычисления скелетизированной плотности, индекса диаметра сосудов и фрактальной размерности.

мощью функции «skeletonize» выполняли скелетизацию бинарного изображения для подсчета скелетизированной плотности и фрактальной размерности (ФР) (рис. 1В).

В табл. 1 представлены перечень и краткое описание оцениваемых ангиографических параметров.

Наряду с количественными параметрами анализировали и качественные — наличие неперфузируемых зон (НЗ) и микроаневризм (МА). Для оценки использовали ОКТА-сканы трех сплетений 3×3 мм и 6×6 мм. Два исследователя проводили независимый анализ ОКТА-сканов; НЗ и МА считали подтвержденными при совпадении двух мнений.

Анализ в подгруппах

В исследовании участвовали группа пациентов с СД1 без видимой ДР и контрольная группа (здоровые добровольцы).

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом при ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (протокол №13 от 04.09.2019).

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Расчет размера выборки проводили на основании следующих параметров: статистическая мощность — 80%, допустимая ошибка I рода — 5%, средний уровень индекса ациркулярности (ИА) и его среднеквадратичное отклонение — $1,08 \pm 0,09$ [6]. Исходя из указанных параметров, необходимый размер выборки составил 51.

Методы статистического анализа данных. Статистическую обработку проводили в программе IBM SPSS Statistics v.23.0. Описательная статистика представлена

Таблица 1. Количественные ангиографические параметры, оцениваемые в ходе исследования

Название параметра	Алгоритм расчета	Краткое описание
ФАЗ, мм ²	Автоматическое вычисление площади в пикселях, конвертирование в мм ²	Площадь ФАЗ (мм ²), границы ФАЗ обозначены вручную
ИА	Вычисляется по формуле: $IA = \frac{\text{Периметр ФАЗ}^2}{4\pi \times \text{Площадь ФАЗ}}$	Отражает отклонения формы ФАЗ от идеального круга
СП, %	Отношение числа пикселей сосудистого рисунка к общему числу пикселей в выбранной зоне. Две кольцевые зоны: СП0–300 (внутренняя граница — граница ФАЗ, внешняя граница — 300 мкм от ФАЗ) и СП300–600 (внутренняя граница — 300 мкм от ФАЗ, внешняя — 600 мкм от ФАЗ)	Позволяет получить представление о плотности капиллярного рисунка в выбранной зоне
СкП, %	Отношение числа пикселей скелетизированного сосудистого рисунка к общему числу пикселей изображения 3×3 мм	Выполняет ту же функцию, что и СП, но не зависит от диаметра сосудов
ИДС	Отношение числа пикселей васкулярной сети бинарного изображения к соответствующему числу пикселей скелетизированного	Относительная величина для характеристики диаметра сосудов
ФР	Вычисляется автоматически с помощью плагина FractalCount	Характеризует степень сложности ветвления сосудов

Примечания: ФАЗ — фовеальная аваскулярная зона; ИА — индекс ациркулярности; СП — сосудистая плотность; СкП — скелетизированная плотность; ИДС — индекс диаметра сосудов; ФР — фрактальная размерность.

в виде среднего значения \pm стандартное отклонение для показателей с нормальным распределением и медианы [25-й; 75-й процентиля] для показателей с отклонением от нормального распределения. Нормальность распределения определяли в соответствии с критерием Колмогорова–Смирнова. Для сравнения параметров между группами использовали обобщенную линейную модель — обобщенные уравнения оценки для учета корреляции между парными глазами. Корреляцию между отдельными параметрами анализировали с помощью критерия Спирмена. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Были обследованы 68 человек (123 глаза). В группу СД1 вошли 40 пациентов (14 мужчин, 26 женщин) (74 глаза; медиана возраста 25 лет [21,5; 31,5] с длительностью заболевания 10,0 [6,0; 16,3] лет, с уровнем гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) $7,1 \pm 1,1\%$. В контрольную группу вошли — 28 здоровых добровольцев (10 мужчин и 18 женщин) (49 глаз; медиана возраста 25 лет [24; 26]).

Основные результаты исследования

Сравнение функциональных показателей

При сравнении МКОЗ статистически значимых различий между группами обнаружено не было: группа СД1 — 1,0 [1,0; 1,0], контрольная группа — 1,0 [0,95; 1,0]. Дефицит ОЗУНО был значимо выше у пациентов с СД1, чем в контрольной группе: $0,16 \pm 0,05$ и $0,10 \pm 0,04$ соответственно, $p < 0,0001$ (рис. 2).

Сравнение структурных показателей

Мы провели сравнительный анализ толщины внутренних слоев сетчатки — слоя нервных волокон сетчатки (СНВС), слоя ганглиозных клеток и их дендритов (СГК+) и слоя ганглиозных клеток с дендритами и аксонами (СГК++). Сравнения проводили в отдельных секторах в соответствии с сеткой ETDRS, статистически значимых различий между группами не выявлено. При оценке корреляции между дефицитом ОЗУНО и толщиной отдельных слоев мы зарегистрировали слабую отрицательную корреляцию с толщиной СНВС, СГК+

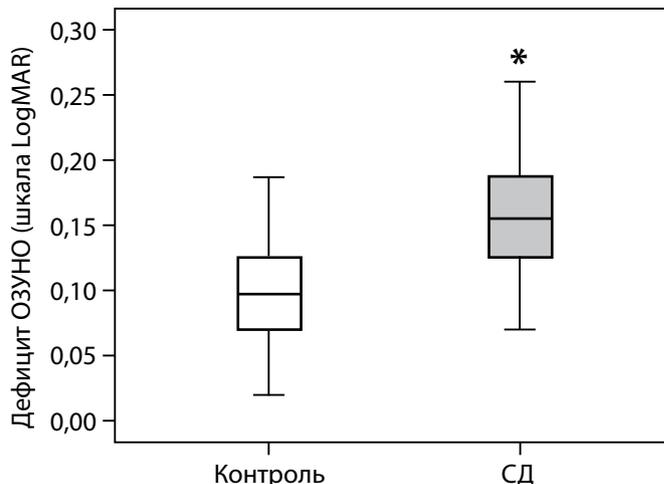


Рисунок 2. Сравнение дефицита остроты зрения в условиях низкой освещенности у пациентов с доклинической диабетической ретинопатией и в контрольной группе (*различия статистически значимы, $p < 0,0001$, обобщенные линейные модели).

и СГК++ в отдельных секторах, результаты представлены схематично на рис. 3.

Анализ параметров ОКТ-А

В ходе предварительного сравнения значений параметров ОКТ-А-сканов, полученных на разных томографах, были выявлены статистически значимые различия для показателей плотности сосудистого рисунка и отсутствие различий для значений ФАЗ и ИА. Поэтому для статистической обработки ФАЗ и ИА был использован весь объем выборки, а для анализа параметров васкулярной плотности — только ОКТ-А-сканы, полученные на Swept Source томографе DRI OCT Triton. Кроме того, отдельные изображения были исключены из-за наличия артефактов. В табл. 2 представлены результаты статистического анализа ОКТ-А-параметров с указанием числа глаз.

В обеих исследуемых группах был обнаружен выраженный разброс значений площади ФАЗ, без значимых различий между группами: группа СД — $0,25 \pm 0,08$ мм², контрольная группа — $0,28 \pm 0,09$ мм², $p = 0,28$. Однако у пациентов с СД1 был значимо выше ИА: группа СД1 — $1,47 \pm 0,24$, контрольная группа — $1,31 \pm 0,15$, $p < 0,0001$, что может указывать на изменение формы ФАЗ уже на ранних стадиях ДР.

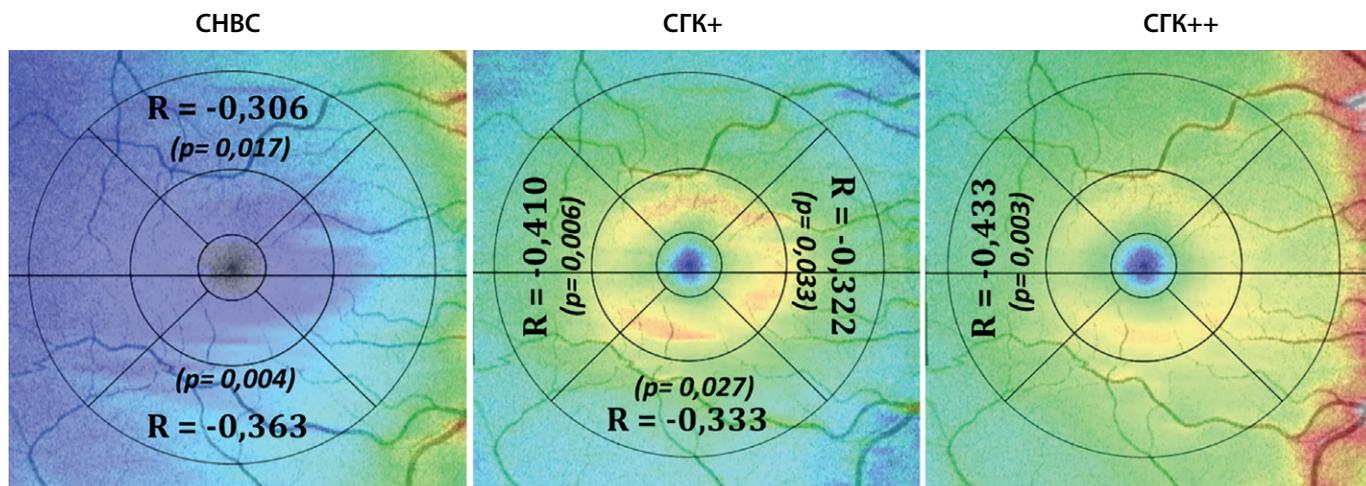


Рисунок 3. Схематичное изображение статистически значимых уровней корреляции толщины слоя нервных волокон сетчатки, слоя ганглиозных клеток и их дендритов (СГК+), слоя ганглиозных клеток с дендритами и аксонами (СГК++) в отдельных секторах и дефицита остроты зрения в условиях низкой освещенности (R — коэффициент корреляции Спирмена, p — уровень значимости).

Таблица 2. Результаты статистического анализа исследуемых ангиографических параметров

Параметр	Контрольная группа		Группа СД		Уровень значимости
	среднее ± стандартное отклонение или медиана [25-й; 75-й процентиля]	Доверительный интервал	среднее ± стандартное отклонение или медиана [25-й; 75-й процентиля]	Доверительный интервал	
	n=41		n=66		
ФАЗ, мм ²	0,25±0,08	(0,23; 0,28)	0,28±0,09	(0,25; 0,30)	p=0,28
ИА	1,31±0,15	(1,26; 1,36)	1,47±0,24	(1,41; 1,53)	p<0,0001*
	n=33		n=37		
СП0–300					
ПСС	29,00±1,89	(28,33; 29,67)	27,90±2,29	(27,13; 28,66)	p=0,057
ПКС	29,00 [28,0; 30,0]	(28,74; 30,47)	28,80 [27,4; 30,2]	(28,11; 30,17)	p=0,694
ГКС	18,29±1,95	(17,59; 18,98)	17,22±3,10	(16,76; 17,67)	p=0,015*
СП300–600					
ПСС	26,67±1,81	(26,03; 27,31)	25,37±2,24	(24,62; 26,11)	p=0,028*
ПКС	26,66 [24,6; 28,1]	(25,80; 27,96)	26,05 [24,4; 26,9]	(25,36; 27,54)	p=0,787
ГКС	14,41±1,02	(14,05; 14,77)	14,37±1,19	(13,98; 14,77)	p=0,876
СкП					
ПСС	0,31 [0,30; 0,32]	(0,30; 0,31)	0,15 [0,14; 0,16]	(0,15; 0,16)	p<0,0001*
ПКС	0,18 [0,17; 0,19]	(0,18; 0,19)	0,18 [0,17; 0,19]	(0,18; 0,19)	p=0,364
ГКС	0,098±0,006	(0,096; 0,101)	0,095±0,006	(0,093; 0,097)	p=0,015*
ИДС					
ПСС	1,97 [1,92; 2,03]	(1,94; 1,99)	1,96 [1,91; 2,01]	(1,94; 1,98)	p=0,450
ПКС	1,72±0,13	(1,67; 1,76)	1,69±0,04	(1,67; 1,90)	p=0,229
ГКС	1,78±0,03	(1,77; 1,79)	1,80±0,03	(1,79; 1,81)	p=0,036*
ФР					
ПСС	1,94 [1,93; 1,95]	(1,94; 1,94)	1,94 [1,93; 1,94]	(1,93; 1,94)	p=0,069
ПКС	1,95 [1,95; 1,96]	(1,95; 1,95)	1,95 [1,95; 1,96]	(1,95; 1,95)	p=0,849
ГКС	1,93 [1,92; 1,93]	(1,92; 1,93)	1,92 [1,92; 1,93]	(1,92; 1,93)	p=0,916

Примечания: ФАЗ — фовеальная аваскулярная зона; ИА — индекс ациркулярности; СП — сосудистая плотность; СкП — скелетизированная плотность; ИДС — индекс диаметра сосудов; ФР — фрактальная размерность; ПСС — поверхностное сосудистое сплетение; ПКС — промежуточное капиллярное сплетение; ГКС — глубокое капиллярное сплетение. Для оценки статистической значимости использовали обобщенные уравнения оценки, уровень статистической значимости — 0,05.

При сравнении результатов измерений сосудистой плотности (СП) в кольцевых зонах диаметром 300 мкм значимые различия были выявлены в поверхностном сосудистом сплетении (ПСС) и глубоком капиллярном сплетении (ГКС). Так, в поверхностном сплетении среднее значение СП300–600 в группе СД1 составило 25,37±2,24%, в контрольной группе — 26,67±1,81%, p=0,028. В глубоком сплетении значимая разница была зарегистрирована в ближней к ФАЗ кольцевой зоне: СП0–300 в группе СД1 — 17,22±3,10%, в группе контроля — 18,29±1,95%, p=0,015.

Наличие крупных сосудов в исследуемой зоне может исказить результаты анализа плотности васкулярной сети. Функция скелетизации позволяет устранить влияние диаметра сосудов. При оценке скелетизированная плотность (СкП) на всей площади ОКТ-А-скана 3×3 мм были зарегистрированы значимые различия в ПСС (в группе СД — 0,15±0,01%, контрольной группе — 0,31±0,02%, p<0,0001) и ГКС (в группе СД1 — 0,095±0,006%, контрольной группе — 0,098±0,006%, p=0,015). Кроме того, в ГКС

у пациентов с СД1 был значимо выше ИДС (1,80±0,03 и 1,78±0,03, p=0,036).

При анализе ФР статистически значимых различий между группами обнаружено не было.

Дополнительные результаты исследования

Проведенный анализ корреляционной связи дефицита ОЗУНО и ангиографических параметров зарегистрировал отрицательную умеренную корреляцию между дефицитом ОЗУНО и СкП в ПСС (R=-0,516; p<0,0001), а также слабую корреляцию между дефицитом ОЗУНО и СП300–600 в ГКС (R=-0,307; p=0,045). Кроме того, дефицит ОЗУНО положительно коррелировал с ИДС в ПСС (R=-0,423; p=0,005).

При оценке качественных показателей в группе СД1 в 25,7% глаз были выявлены НЗ, регистрируемые преимущественно в ПКС. В 18,9% глаз при детальном изучении ОКТ-А-сканов мы обнаружили признаки МА — в 2 глазах изолированно в ПСС, в 5 глазах — в ПКС, в 2 — в ГКС, в 2 — в ПСС и ПКС, в 3 — в ПКС и ГКС. На рис. 4 представлены примеры НЗ и МА.

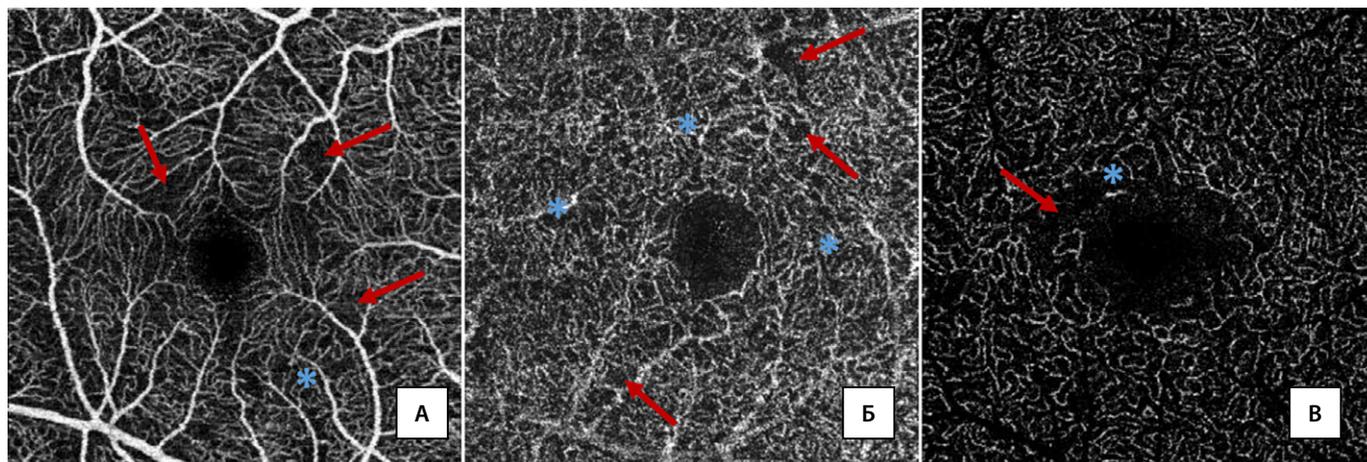


Рисунок 4. Примеры выявляемых неперфузируемых зон (НЗ) и микроаневризм (МА) в поверхностном сосудистом сплетении — А, промежуточном капиллярном сплетении — Б, глубоком капиллярном сплетении — В. Красные стрелки указывают на НЗ, голубые астериски — на МА.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

У пациентов с СД1 без офтальмоскопических признаков ДР было обнаружено статистически значимое снижение показателей СП и СкП на уровне ПСС и ГКС. Кроме того, на доклинической стадии ДР было выявлено повышение дефицита ОЗУНО и увеличение ациркулярности ФАЗ.

Обсуждение основного результата исследования

В нашем исследовании в качестве показателя зрительных функций мы использовали ОЗУНО. ОЗУНО была предложена Sunness J.S. и соавт. как предиктор снижения ОЗ у пациентов с сухой формой возрастной макулярной дегенерации (ВМД) [4]. Оценка дефицита ОЗУНО продемонстрировала свою воспроизводимость и прогностическую ценность у пациентов с ретинальными заболеваниями, затрагивающими МЗ [7].

Полученные нами результаты указывают на увеличение дефицита ОЗУНО на доклинической стадии ДР, что можно рассматривать как ранний признак нейродегенерации. В 1990 г. Midena E. и соавт. с помощью никтометрии продемонстрировали изменение макулярного ответа у 37,4% пациентов с СД без видимой ДР [8]. Функциональные изменения на доклинической стадии ДР были позже подтверждены в исследованиях с применением статической периметрии, ритмической и мультифокальной электроретинографии (мфЭРГ) [9].

В ходе исследования мы не выявили значимой разницы между толщиной внутренних слоев сетчатки у пациентов с СД и здоровых добровольцев, однако была зарегистрирована значимая корреляция дефицита ОЗУНО и толщины СНВС, СГК+ и СГК++ в отдельных секторах. Данные литературы по этому вопросу противоречивы — снижение толщины СНВС и СГК зарегистрировано у пациентов с СД2 типа (СД2) и в смешанных группах [10]. В исследованиях, проведенных только с участием пациентов с СД1, реже описаны структурные изменения [11]. Кроме того, Vujosevic S. и соавт. продемонстрировали, что у пациентов с СД1 толщина СГК была значимо выше, чем у пациентов с СД2, с учетом поправки на возраст [12]. Авторы объясняют это более высоким риском развития периферической нейропатии и сердечно-сосудистых

нарушений при СД2, что может обуславливать разные темпы нейродегенерации. На основании этого можно сделать вывод о необходимости проведения дальнейших исследований в изолированных группах с учетом возраста и типа СД.

Обнаруженное нами увеличение ациркулярности ФАЗ и отсутствие значимых различий площади ФАЗ между группами согласуется с результатами Inanc M. и соавт. и указывает на то, что ИА является более чувствительным параметром, чем площадь ФАЗ [6]. Ранее увеличение ФАЗ было описано у пациентов без офтальмоскопических признаков ДР, однако многие авторы отмечают большой разброс значений площади ФАЗ в норме и, как следствие, трудности в сравнении этого параметра на доклинической стадии [13, 14].

Результаты сравнения сосудистого рисунка свидетельствуют о наличии значимых различий СП и СкП в поверхностном и глубоком сплетениях. Большинство авторов описывают более выраженные изменения в ГКС, однако в настоящее время нет достаточных сведений о прогностической ценности показателей ОКТ-А в отдельных сплетениях [15]. Значимое увеличение ИДС в ГКС может указывать на ранние изменения диаметра сосудов вследствие нарушения механизмов ауторегуляции. Ранее Tang F. и соавт. зарегистрировали корреляцию ИДС с уровнем HbA_{1c} и стадией ДР [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования демонстрируют наличие значимых микроциркуляторных и функциональных изменений на доклинической стадии ДР. ОКТ-А позволяет регистрировать ранние нарушения капиллярного кровотока, проявляющиеся в изменении формы ФАЗ, снижении сосудистой плотности, появлении аваскулярных зон и МА. Рост дефицита ОЗУНО и его корреляция с ангиографическими показателями могут быть следствием сложного нейроваскулярного взаимодействия на ранних стадиях ДР. Обнаруженные изменения свидетельствуют о необходимости продолжения исследования в указанном направлении для установления прогностической ценности ОКТ-А-маркеров и разработки диагностических алгоритмов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания МГУ имени М.В. Ломоносова.

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

Участие авторов. Стулова А.Н. — проведение диагностических обследований; Железнякова А.В., Стулова А.Н. — формирование базы пациентов; Стулова А.Н., Семенова Н.С., Железнякова А.В. — анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста статьи; Липатов Д.В., Акопян В.С., Шестакова М.В. — финальный анализ результатов и редактирование текста рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Липатов Д.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., и др. Эпидемиология диабетической ретинопатии в Российской Федерации по данным Федерального регистра пациентов с сахарным диабетом (2013–2016 гг.) // *Сахарный диабет*. — 2018. — Т. 21. — №4. — С. 230–240. [Lipatov DV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Trends in the epidemiology of diabetic retinopathy in Russian Federation according to the Federal Diabetes Register (2013–2016). *Diabetes Mellitus*. 2018;21(4):230-240. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.14341/DM9797>
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(S1):1-144 (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.14341/DM22151>
3. Forte R, Haulani H, Jürgens I. Quantative and qualitative analysis of the three capillary plexuses and choriocapillaris in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus without clinical signs of diabetic retinopathy: a prospective pilot study. *Retina*. 2020;40(2):333-344. doi: <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000002376>
4. Sunness JS, Rubin GS, Broman A, et al. Low Luminance Visual Dysfunction as a Predictor of Subsequent Visual Acuity Loss from Geographic Atrophy in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2008;115(9):1480-1488. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2008.03.009>
5. Campbell JP, Zhang M, Hwang TS, et al. Detailed vascular anatomy of the human retina by projection-resolved optical coherence tomography angiography. *Sci Rep*. 2017;7:1-11. doi: <https://doi.org/10.1038/srep42201>
6. Inanc M, Tekin K, Kiziltoprak H, et al. Changes in retinal microcirculation precede the clinical onset of diabetic retinopathy in children with type 1 diabetes mellitus. *Am J Ophthalmol*. 2019;207:37-44. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2019.04.011>
7. Wood LJ, Jolly JK, Andrews CD, et al. Low-contrast visual acuity versus low-luminance visual acuity in choroideremia. *Clin Exp Optom*. 2021;104(1):90-94. doi: <https://doi.org/10.1111/cxo.13087>
8. Midea E, Segato T, Giuliano M, Zucchetto M. Macular recovery function (nyctometry) in diabetics without and with early retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 1990;74(2):106-108. doi: <https://doi.org/10.1136/bjo.74.2.106>
9. Mermeklieva EA. Pattern electroretinography and retinal changes in patients with diabetes mellitus type 2. *Neurophysiol Clin*. 2019;49(3):209-215. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2019.04.002>
10. Кулыбышева В.С., Ронзина И.А., Гамидов А.А., и др. Предикторы ранних изменений сетчатки при сахарном диабете // *Офтальмология*. — 2020. — Т. 17. — №1. — С. 88-95. [Kulybysheva VS, Ronzina IA, Gamidov AA, et al. Predictors of early retinal changes in diabetes mellitus. *Ophthalmology*. 2020;17(1):88-95. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-1-88-95>
11. Pierro L, Iuliano L, Cicinelli MV, et al. Retinal neurovascular changes appear earlier in type 2 diabetic patients. *Eur J Ophthalmol*. 2017;27(3):346-351. doi: <https://doi.org/10.5301/ejo.5000887>
12. Vujosevic S, Midea E. Retinal Layers Changes in Human Preclinical and Early Clinical Diabetic Retinopathy Support Early Retinal Neuronal and Müller Cells Alterations. *J Diabetes Res*. 2013;2013:1-8. doi: <https://doi.org/10.1155/2013/905058>
13. De Carlo TE, Chin AT, Bonini FMA, et al. Detection of microvascular changes in eyes of patients with diabetes but not clinical diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2015;35(11):2364-2370. doi: <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000000882>
14. Бурнашева М.А., Куликов А.Н., Мальцев Д.С. Персонализированный анализ фoveальной аваскулярной зоны с помощью оптической когерентной томографии-ангиографии // *Офтальмологические ведомости*. — 2017. — Т. 10. — №4. — С. 32-40. [Burnasheva MA, Kulikov AN, Maltsev DS. Personalized analysis of foveal avascular zone with optical coherence tomography angiography. *Ophthalmology Journal*. 2017;10(4):32-40 (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.17816/OV10432-40>
15. Scarinci F, Picconi F, Giorno P, et al. Deep capillary plexus impairment in patients with type 1 diabetes mellitus with no signs of diabetic retinopathy revealed using optical coherence tomography angiography. *Acta Ophthalmol*. 2018;96(2):264-265. doi: <https://doi.org/10.1111/aos.13510>
16. Tang FY, Ng DS, Lam A, et al. Determinants of quantitative optical coherence tomography angiography metrics in patients with diabetes. *Sci Rep*. 2017;7(1):1-10. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-02767-0>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Стулова Анна Николаевна**, аспирант [Anna N. Stulova, MD, PhD Student]; адрес: Российская Федерация, 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, к. 1 [27/1 Lomonosov Av., Moscow, Russian Federation, 119991]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5121-803X>; eLibrary SPIN: 5744-6530; e-mail: anna_stulova@mail.ru

Семенова Наталия Сергеевна, к.м.н., доцент [Nataliya S. Semenova, MD, PhD, associate professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7928-5410>; eLibrary SPIN: 5767-4851; e-mail: semenovans@gmail.com

Железнякова Анна Викторовна, к.м.н., с.н.с. [Anna V. Zheleznyakova, MD, PhD, senior research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9524-0124>; Scopus ID: 55939275900; eLibrary SPIN: 8102-1779; Researcher ID: J-3455-2017; e-mail: azhelez@gmail.com

Акопян Владимир Сергеевич, д.м.н., профессор [Vladimir S. Akopyan, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0481-3642>; eLibrary SPIN: 7185-9577; e-mail: akopyan_vs@yahoo.com

Липатов Дмитрий Валентинович, д.м.н., профессор [Dmitry V. Lipatov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2998-3392>; eLibrary SPIN: 9601-3993; e-mail: glas1966@rambler.ru

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Стулова А.Н., Семенова Н.С., Железнякова А.В., Акопян В.С., Липатов Д.В., Шестакова М.В. Ранние функциональные и микроциркуляторные нарушения у пациентов с сахарным диабетом 1 типа без видимой диабетической ретинопатии // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №3. — С. 243-250. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12532>

TO CITE THIS ARTICLE:

Stulova AN, Semenova NS, Zheleznyakova AV, Akopyan VS, Lipatov DV, Shestakova MV. Early functional and microcirculatory changes in patients with type 1 diabetes mellitus and no apparent diabetic retinopathy. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(3):243-250. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12532>

ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ КОАГУЛЯЦИОННОГО И СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНОГО ЗВЕНА ГЕМОСТАЗА У БЕРЕМЕННЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ САХАРНОГО ДИАБЕТА



© Р.В. Капустин^{1,2*}, Е.В. Коптеева², О.Н. Аржанова^{1,2}, А.В. Тиселько¹, Н.Е. Андросова¹, Т.И. Опарина¹

¹НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург

²Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

ОБОСНОВАНИЕ. Распространенность различных типов сахарного диабета (СД) во время беременности неуклонно растет. Гестационная гиперкоагуляция является физиологическим состоянием, однако беременность, протекающая на фоне СД, сопряжена с большим риском венозных тромбозных осложнений (ВТЭО). Несмотря на широкое освещение особенностей показателей системы гемостаза у женщин с СД вне беременности, аналогичных исследований у беременных с учетом различных типов СД и методов его коррекции недостаточно.

ЦЕЛЬ. Оценка показателей коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у беременных с различными типами СД с учетом метода его коррекции.

МЕТОДЫ. Проведено наблюдательное одноцентровое ретроспективное когортное исследование на базе ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». В исследование вошли 1994 беременных, которые составили несколько групп сравнения в зависимости от типа СД и метода его коррекции, группу женщин с преэклампсией (ПЭ) и условно здоровых. Проводился анализ клинических и лабораторных данных амбулаторных и стационарных карт беременных женщин, находящихся на диспансерном учете, при сроке 28–32 нед в период с 2012 по 2017 гг. Для исследования использовалась периферическая венозная кровь, взятая у беременных натощак при сроке 28–32 нед. За первичную конечную точку исследования принимали показатели содержания фибриногена, протромбинового индекса, тромбинового времени, активированного парциального тромбопластинового времени, международного нормализованного отношения, антитромбина III, D-димера, фактора Виллебранда и фибронектина. Дополнительно оценивалась частота развития венозных тромбозных осложнений во время беременности и в течение 6 нед после родов, гестационной артериальной гипертензии, ПЭ, задержки развития плода, преждевременных родов, случаи антенатальной гибели плода.

РЕЗУЛЬТАТЫ. У беременных с различными типами СД и ПЭ по сравнению со здоровыми женщинами наблюдается состояние патологической гиперкоагуляции, характеризующееся увеличением содержания и активацией следующих показателей в крови: фибриноген, степень и скорость агрегации тромбоцитов, D-димер, гомоцистеин, фактор Виллебранда и фибронектин. В то же время содержание антитромбина III было значимо снижено у пациенток с СД. При проведении корреляционного анализа установлена прямая связь между содержанием изученных факторов со степенью гликемических нарушений и частотой основных акушерских осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. СД и ПЭ ассоциированы со сдвигом системы гемостаза в сторону гиперкоагуляции и гиперэкспрессией синтеза маркеров эндотелиальной дисфункции. При этом выраженность этих процессов может зависеть как от типа СД, так и выраженности метаболических нарушений. Наличие СД во время беременности требует особого внимания к показателям коагуляции, регулярного их мониторинга и при необходимости своевременного назначения профилактического лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; гестационный сахарный диабет; система гемостаза; венозные тромбозы, преэклампсия

THE HEMOSTATIC PARAMETERS IN PREGNANT WOMEN WITH DIFFERENT TYPES OF DIABETES MELLITUS

© Roman V. Kapustin^{1,2*}, Ekaterina V. Kopteeva², Olga N. Arzhanova^{1,2}, Alena V. Tiselko¹, Nataliya E. Androsova¹, Tatiana I. Oparina¹

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

²St. Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

BACKGROUND: The prevalence of diabetes mellitus (DM) in pregnancy is on the rise. Despite that gestational hypercoagulability is a physiological condition, diabetic pregnancy is associated with a high risk of venous thromboembolic complications (VTEC). There are many surveys related to the hemostatic parameters in non-pregnant women, but studies in pregnant women are not enough.



AIMS: To assess the coagulation and vascular-platelet hemostasis parameters in pregnant women with various types of diabetes mellitus, taking into account its correction method. The data were compared with these indicators in women with preeclampsia and healthy pregnant women at the same gestational age.

MATERIALS AND METHODS: An observational, single-center, retrospective cohort study was carried out at D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Medicine. The study included 1994 pregnant women who presented several groups taking into account the type of DM and its correction method, a group of women with preeclampsia (PE), and healthy women. The analysis of clinical data was carried out at 28–32 gestational weeks from 2012 to 2017. The study's primary endpoint was taken as indicators of fibrinogen content, prothrombin index, thrombin time, activated partial thromboplastin time (APTT), and international normalized ratio (INR) antithrombin III, D-dimer, von Willebrand factor, and fibronectin. Additionally, the incidence of VTEC during pregnancy and within six weeks after delivery, gestational arterial hypertension, preeclampsia, fetal growth restriction, premature birth, and stillbirth cases was assessed.

RESULTS: in pregnant women with various types of diabetes mellitus and preeclampsia, a state of pathological hypercoagulation was observed compared to the control group. These changes were characterized by an increase and activation of the following blood parameters: fibrinogen, the degree and rate of platelet aggregation, D-dimer, homocysteine, von Willebrand factor, and fibronectin. At the same time, the content of antithrombin III was significantly reduced in patients with DM. Correlation analysis established a direct relationship between the range of the studied factors with the degree of glycemic control and the frequency of obstetric complications.

CONCLUSIONS: Diabetes mellitus in pregnancy is associated with a hypercoagulation condition and overexpression in the synthesis of endothelial dysfunction markers. Moreover, the severity of these processes depends on the type of DM and the severity of metabolic disorders. In diabetic pregnancy, exceptional attention to coagulation indicators, regular monitoring, and preventive treatment is required in order to improve the perinatal outcomes.

KEYWORDS: *diabetes mellitus; gestational diabetes mellitus; blood coagulation; thromboembolism, pre-eclampsia*

Сахарный диабет (СД) является важной медико-социальной проблемой, нарушающей качество жизни и здоровья женщин репродуктивного возраста. Распространенность различных типов СД неуклонно растет и составляет 4–6% в мировой популяции [1]. По последним данным, общая численность пациентов с СД в России составила 3,12% населения [2]. Вместе с ростом заболеваемости СД среди населения увеличивается и количество беременных женщин, страдающих различными формами нарушений углеводного обмена. Наиболее частым типом СД во время беременности является гестационный СД (ГСД). По данным ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists), его распространенность за последние 20 лет выросла в 4–5 раз и на сегодняшний день составляет 14–16% среди всех беременных женщин [3].

Нарушения углеводного обмена во время беременности ассоциированы с увеличением частоты как материнских (преэклампсия (ПЭ), тромбоэмболии, риск кесарева сечения), так и перинатальных (макросомия, дистоция плечиков, мертворождение) осложнений [4]. Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) считаются одной из основных причин материнской заболеваемости и смертности. ВТЭО также ассоциированы с инвалидизацией, повышенным риском повторных тромбоэмболических эпизодов и снижением качества жизни, что требует своевременного выявления групп риска данной патологии и назначения профилактического лечения [5].

Сочетанное воздействие различных факторов может увеличивать риск ВТЭО в несколько раз, что отражается в различных стратификационных шкалах. Показано, что такие состояния, как избыточный вес и ожирение, прегестационные типы СД, возраст старше 35 лет повышают риск развития ВТЭО [6]. Согласно исследованию O'Shaughnessy и соавт. [7], большая часть беременных

имеют как минимум 1 фактор риска (78%), а более 40% — множественные факторы риска ВТЭО.

Гомеостаз про- и антикоагулянтных факторов является одним из важнейших равновесных состояний в организме. Доказано, что при физиологически протекающей беременности это равновесие смещается в сторону гиперкоагуляции, а риск развития ВТЭО увеличивается в несколько раз [8, 9]. Этому способствуют физиологические изменения, происходящие во время беременности: снижение венозного возврата из нижних конечностей, сдавливание вен малого таза и нижней полой вены увеличенной маткой, снижение мобилизации, формирование эндотелиальной дисфункции и усиление синтеза факторов свертывания крови перед родами [10–12]. В то же время механизмы, лежащие в основе патогенеза СД, являются сложными и включают несколько путей, усугубляющих гиперкоагуляционное состояние.

Состояние гипергликемии, сопряженное с оксидативным стрессом, способствует образованию конечных продуктов гликирования (AGE), которые, взаимодействуя с собственными рецепторами (RAGE), стимулируют образование активных форм кислорода (ROS) [13]. В совокупности с высвобождением провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6, IL-8), простагландинов и медиаторов (эндотелин-1, ADMA) это приводит к формированию эндотелиальной дисфункции, гиперреактивности тромбоцитов, увеличению продукции факторов коагуляции (TF, FVII, PAI-1, протромбин, фибриноген) и снижению активности маркеров фибринолитической системы (tPA) [14]. Разрушенный гликокаликсный слой эндотелиальной стенки, в свою очередь, стимулирует запуск каскада свертывания. Гипергликемия также усиливает гликирование белков, участвующих в фибринолизе, смещая их активность в сторону прокоагулянтного состояния [15].

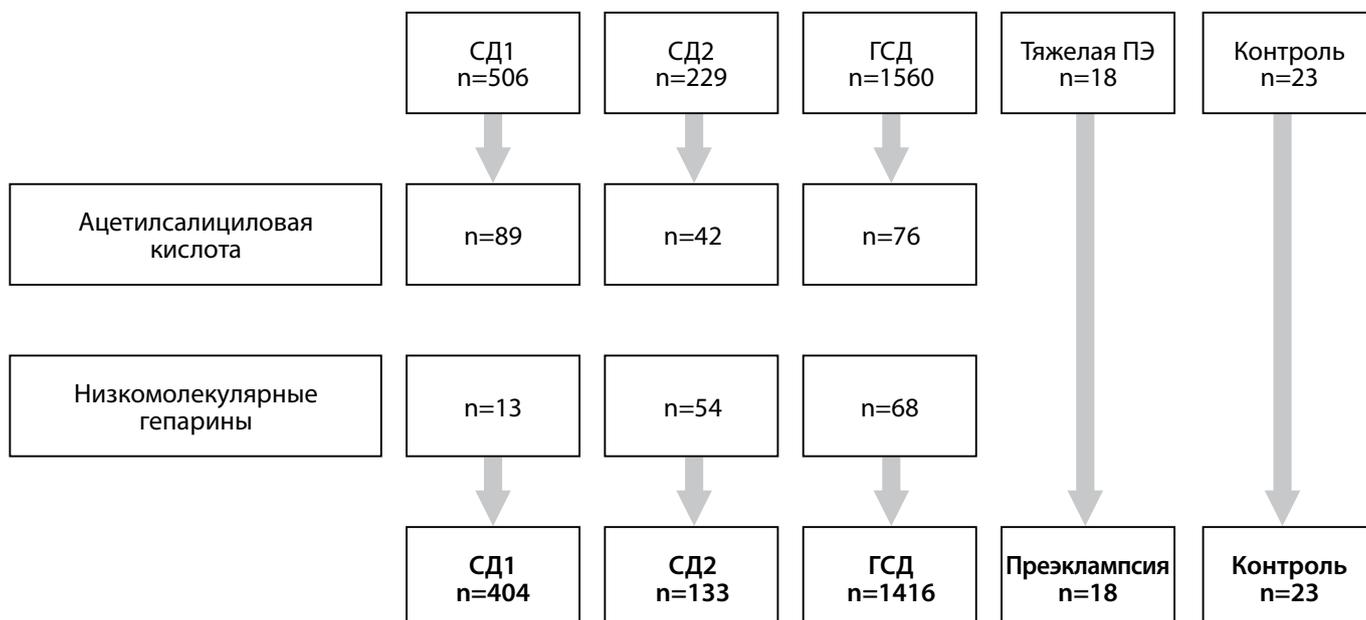


Рис. 1. Схема отбора пациентов для исследования.

Примечание: СД1 — сахарный диабет 1 типа; СД2 — сахарный диабет 2 типа; ГСД — гестационный сахарный диабет; ПЭ — преэклампсия.

Данные различных исследований, посвященных оценке системы гемостаза у беременных с СД, достаточно противоречивы. Sultan и соавт. [16] оценили влияние факторов риска на частоту возникновения ВТЭО у беременных женщин до и после родов. Было установлено, что СД 1 и 2 типа (СД1 и СД2) связан с повышенным риском развития ВТЭО, в то время как в послеродовом периоде более важное значение играет сопутствующее ожирение. Bleau и соавт. [17] также подтвердили данные о том, что СД1 является значимым фактором риска развития ВТЭО в процессе гестации. В другом исследовании показано, что риск венозной тромбоэмболии был выше у пациентов с прегестационными типами СД, но не в группе гестационного диабета, что объясняет наличие СД1 и СД2 как самостоятельных факторов риска развития ВТЭО [18]. Это подтверждено в работе Bai и соавт., продемонстрировавших увеличение риска ВТЭО у пациентов с СД в 1,4 раза [19].

Противоположные результаты опубликованы в исследовании Bell и соавт. [20]. Авторами установлено, что связь между СД1 и СД2 и риском развития ВТЭО либо отсутствует, либо незначительная. Gariani и соавт. [21] провели метаанализ проспективных когортных исследований, который продемонстрировал связь между СД и ВТЭО. Однако после корректировки отношения рисков эта связь оказалась статистически незначимой. Авторы делают вывод о том, что повышенный риск ВТЭО был больше обусловлен сопутствующими осложнениями, а не патогенетическим влиянием диабета. В большом ретроспективном когортном исследовании Won и соавт. [22] также не смогли обнаружить связь между ГСД и риском ВТЭО, однако значимая связь была обнаружена среди пациентов с гестационной артериальной гипертензией (гестационная АГ).

На степень выраженности нарушения различных функциональных систем организма влияет не только наличие самого СД, но и длительность состояния гипергликемии, степень метаболических нарушений и, возможно, способы коррекции диабета. Учитывая противоречи-

вость данных литературы и отсутствие детального анализа показателей гемостаза у беременных пациенток с различными типами СД, данное исследование представляется актуальным.

ЦЕЛЬ

Оценка показателей коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у беременных с различными типами СД с учетом метода его коррекции.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено обсервационное одноцентровое ретроспективное когортное исследование на базе ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта».

На первом этапе методом сплошной выборки в исследование включены 2336 женщин. В дальнейшем, после исключения пациенток, которые получали антикоагулянтную и/или дезагрегантную терапию до 28 нед, в исследование вошли 1994 беременных, которые составили несколько групп сравнения в зависимости от типа СД и метода его коррекции, группу женщин с преэклампсией (ПЭ) и условно здоровых (рис. 1).

Критерии соответствия

Критерии включения в исследование:

- наличие СД;
- одноплодная беременность.

Критерии исключения из исследования:

- указание на прием низкомолекулярных гепаринов или дезагрегантов до 28 нед;
- заболевания, определяющие симптоматический диабет: тиреотоксикоз, гипернадренкортицизм, соматотропинома, феохромоцитомы;
- тяжелая соматическая патология;
- онкологические заболевания;
- многоплодная беременность.

Условия проведения и продолжительность исследования

Проводился анализ клинических и лабораторных данных амбулаторных и стационарных карт беременных женщин, находящихся на диспансерном учете в ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» при сроке 28–32 нед в период с 2012 по 2017 гг. Верификация типа СД и необходимые способы его коррекции проводились на основании клинических рекомендаций [23].

С учетом неопределенности трактовки диагноза «наследственная тромбофилия» и крайне малой выборки пациенток, прошедших молекулярно-генетическое тестирование, мы не оценивали влияние данного фактора на результаты анализа.

Описание медицинского вмешательства

Для исследования использовалась периферическая венозная кровь, взятая у беременных натощак при сроке 28–32 нед.

Уровень гликемии определялся при помощи анализатора BIOSEN C-line EKF (Германия). Уровень гликированного гемоглобина определяли при помощи анализатора Bio-Rad D-10 (США).

Исследования показателей коагулограммы проводили с использованием коагулометра ACL-ELITE PRO (Instrumentation Laboratory, США) и реактивов HemosIL (Италия). Определяли следующие показатели коагуляционного звена гемостаза: концентрацию фибриногена, протромбиновый индекс (ПТИ), активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), тромбиновое время, международное нормализованное отношение (МНО), уровень антитромбина III.

Содержание D-димера и фактора Виллебранда в плазме крови определяли с помощью метода иммуноферментного анализа с использованием реактивов Technoclone (США). Данный метод предназначен для количественного определения концентраций указанных факторов в плазме. Определение уровня фибронектина производилось с помощью метода твердофазного иммуноферментного анализа. Агрегационная активность тромбоцитов исследовалась с применением анализатора агрегации тромбоцитов Chrono Log (США). Исследовали степень и скорость агрегации тромбоцитов, индуцированной аденозиндифосфатом (АДФ) в конечной концентрации 2 мкМ.

Основной исход исследования

За первичную точку принимали показатели содержания фибриногена, ПТИ, тромбинового времени, АПТВ, МНО, антитромбина III, D-димера, фактора Виллебранда и фибронектина.

Дополнительные исходы исследования

Оценивалась частота развития ВТЭО во время беременности и в течение 6 нед после родов, гестационной артериальной гипертензии, ПЭ, задержки развития плода, преждевременных родов, случаи антенатальной гибели плода.

Анализ в подгруппах

Подгруппы сравнения формировались на основании типа СД, метода его коррекции и с учетом режимов инсулинотерапии: метод постоянной подкожной инъек-

ции инсулина (ППИИ), метод множественных инъекций инсулина (МИИ), диетотерапия:

- СД1 (ППИИ) — n=51.
- СД1 (МИИ) — n=353.
- СД2 (диета) — n=53.
- СД2 (инсулин) — n=80.
- ГСД (диета) — n=966.
- ГСД (инсулин) — n=450.

Группа сравнения:

- ПЭ — n=18.
- Контрольная группа:
- Контроль — n=23.

Этическая экспертиза

Проведение данного исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург (выписка из протокола №4 от 25.05.2017 г.). Все пациентки подписывали информированное согласие для включения в исследование.

Статистические методы

Статистическую обработку данных проводили с использованием программ SPSS V. 23.0 (США). Первоначальный расчет выборки проводился с учетом оценки генеральной совокупности жителей региона, доли признака и доверительной вероятности. Параметры распределения выборки оценивались при помощи критерия Колмогорова–Смирнова. Для определения статистической значимости различий между количественными параметрами нормально распределенных данных исследуемых групп использовались дисперсионный анализ ANOVA и критерий Фишера (LSD). При непараметрическом распределении данных использовались критерий Краскела–Уоллиса, медианный тест и метод Данна. Статистическая обработка качественных признаков проводилась с применением критерия χ^2 . Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента Пирсона при нормально распределенных данных и Спирмена при непараметрическом распределении признаков. Гипотезу о равенстве средних значений в исследуемых группах отвергали при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая характеристика групп исследования

Характеристики исследуемых групп представлены в табл. 1. Возраст женщин с СД2 и ГСД был выше по сравнению с другими группами ($p < 0,001$). Наибольшие показатели прегестационного индекса массы тела (ИМТ) наблюдались у беременных с СД2: на диете — 32,7 кг/м², на инсулинотерапии — 33,7 кг/м². Данные достоверно отличались от показателей контрольной и других групп исследования (см. табл. 1). Средний уровень HbA_{1c} был выше среди пациентов с СД1, а также у пациентов с СД2 и ГСД, получающих лечение инсулином. Показатели гликемии при проведении перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) были повышены у женщин, которые в дальнейшем получали инсулинотерапию. Интересно, что у беременных с ПЭ значения гликемии ПГТТ также были выше по сравнению с результатами контрольной группы (см. табл. 1). Это может подтверждать данные о значимом влиянии инсулинорезистентности на патогенез ПЭ.

При анализе структуры соматической патологии отмечено, что беременные с СД2 и ГСД имели большую частоту коморбидных состояний (артериальной гипертензии, варикозной болезни и ожирения) (см. табл. 1).

Оценка первичных исходов исследования

При исследовании коагулограммы обнаружено, что уровни фибриногена были достоверно повышены у женщин с различными типами СД и ПЭ по сравнению с группой контроля ($p=0,0001$). При этом наблюдалось значимое увеличение данного показателя у беременных с более выраженными метаболическими нарушениями (МИИ и на инсулинотерапии) (табл. 2). Не было получено значимых различий при оценке показателей тромбинового времени, ПТИ, МНО и АПТВ. Отмечалось значимое снижение уровня антитромбина III у пациентов с различными типами СД и ПЭ по сравнению с группой контроля ($p=0,0001$). Противоположная тенденция отмечалась при оценке уровня Д-димера, его значения были достоверно выше при осложненной беременности, а максимум отмечался у пациентов с СД1 на МИИ (1029,0 мкг/мл). Скорость агрегации тромбоцитов была также повышена у пациентов с СД и ПЭ ($p=0,037$). Уровень гомоцистеина в III триместре был максимальным у пациентов с СД1 (8,0 в группе ППИИ, 8,61 — в группе МИИ) и повышен по сравнению с контролем. Уровни фактора Виллебранда (vWF) и фибронектина демонстрировали схожую тенденцию и были повышены в группах СД и ПЭ, а максимальные значения обоих факторов отмечались в группах СД1 на МИИ и СД2 на инсулине (табл. 2, 3).

Оценка дополнительных исходов исследования

Случаи ВТЭО различной локализации (глубоких и поверхностных вен голени, геморроидальных узлов) с наибольшей частотой наблюдались у пациенток с СД2 (диета — 5,7%, инсулинотерапия — 7,5%). Это отличалось от показателей как других групп СД, и группы контроля, где случаев ВТЭО не наблюдалось. Материнской смертности от причин ВТЭО в исследуемых группах не было.

Наибольшая частота преждевременных родов (ПР) наблюдалась у пациенток с СД1 (21,6–23%) и с тяжелой ПЭ (22,2%). Примерно в каждом пятом случае (18,7%) ПР произошли у женщин с СД2, получавших инсулинотерапию. У пациенток с ГСД частота ПР была ниже по сравнению с другими типами СД и приближалась к общепопуляционной в стране (табл. 1).

Гипертензивные нарушения и ПЭ значимо чаще встречались в группах пациенток с СД1 и СД2. При этом отмечено, что более тяжелые формы ПЭ наблюдались у женщин с более выраженными метаболическими нарушениями, потребовавшими назначения инсулинотерапии (табл. 1). Задержка развития плода (ЗРП) закономерно чаще наблюдалась у пациенток с тяжелой ПЭ (22,2%) и СД2 на инсулинотерапии (12,5%). У 2 женщин из группы СД1 (МИИ) и у 1 с СД2 произошла антенатальная гибель плода (средний срок — 31 нед). Беременность у женщин из группы контроля не осложнилась ни гипертензивными нарушениями, ни ЗРП.

Дополнительные результаты исследования

При проведении корреляционного анализа установлена прямая связь между уровнями фибриногена и HbA_{1c} ($r=0,68$), тяжелой ПЭ ($r=0,41$), ПР ($r=0,41$) и слабая — с уровнем гликемии натощак при ПГТТ ($r=0,12$) у женщин с ГСД и ЗРП ($r=0,15$). Прямая умеренная корреляционная связь наблюдалась между показателями HbA_{1c} и vWF ($r=0,25$), фибронектином ($r=0,43$). Менее выраженная корреляция установлена между значениями Д-димера и частотой акушерских осложнений (тяжелая ПЭ ($r=0,21$), ЗРП ($r=0,13$), степени и скорости агрегации тромбоцитов и гестационной АГ ($r=0,15$, $0,37$) (табл. 3). Обратная связь обнаружена между показателями антитромбина III и уровнем HbA_{1c} ($r=-0,52$), гликемией ПГТТ натощак ($r=-0,16$), тяжелой ПЭ ($r=-0,54$), ЗРП ($r=-0,29$) и ПР ($r=-0,23$). Содержание гомоцистеина имело положительную корреляцию со значениями гликемии ПГТТ натощак ($r=0,28$) и частотой ЗРП ($r=0,29$) (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

На основании проведенного исследования установлено, что любой тип СД во время беременности ассоциирован с активацией прокоагулянтной системы гемостаза и гиперэкспрессией синтеза факторов эндотелиальной дисфункции. Это подтверждается повышением уровней следующих показателей: фибриноген, степень и скорость агрегации тромбоцитов, D-димер, гомоцистеин, vWF и фибронектин. В то же время антитромбин III значительно снижался у данных пациентов.

Полученные данные сопоставимы с данными других исследований. В них было показано, что гипергликемия, гликозилирование мембранных белков и дислипидемия приводят к целому каскаду патологических процессов: увеличению степени агрегации тромбоцитов, повышению экспрессии молекул адгезии (ICAM и VCAM, P-селектин), угнетению процессов фибринолиза [24, 25]. Впоследствии формируется состояние «тромботической готовности». Длительное нахождение в условиях гипергликемии играет важную роль в формировании эндотелиальной дисфункции и развитии сосудистых осложнений [26]. Отмечено, что уровни нескольких эндотелиальных, воспалительных и прокоагулянтных биомаркеров, таких как vWF, IL-6, TNF- α , D-димер и PAI-1, увеличиваются у пациентов с диабетом, имеющих микро- и макрососудистые осложнения, включая ретинопатию, нефропатию и сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания [27].

Фибриноген является ключевым фактором прокоагулянтной системы гемостаза, определяющим тромботический потенциал. Нами выявлены значимые различия между исследуемыми группами. При этом наибольшие показатели содержания данного протеина регистрировались у женщин с более выраженными метаболическими нарушениями, потребовавшими назначения инсулинотерапии при ГСД и СД2. Показатели фибриногена напрямую коррелировали с HbA_{1c} и уровнем гликемии натощак при проведении ПГТТ. Это соответствует данным других исследований и подтверждает связь между увеличением уровня гликемии и данного протеина [28, 29]. Bronisz и соавт. [30] на когорте беременных женщин с СД1 продемонстрировали, что отмечалось

Таблица 1. Клиническая характеристика исследуемых групп

Группы	СД1		СД2		ГСД		F	p-level	
	ППИИ n=51	МИИ n=353	Диета n=53	Инсулин n=80	Диета n=966	Инсулин n=450			Презклампсия n=18
Возраст, лет (95% ДИ)	28,7 (26,1–31,2)	28,3 (25,9–31,2)	33,6 (29,7–36,8)	33,9 (30,1–36,2)	31,2 (29,7–34,5)	31,2 (28,9–34,5)	28,4 (26,7–29,4)	30,76 (28,7–33,2)	12,3 0,0001
ИМТ, кг/м ² (95% ДИ)	25,1 (23,4–27)	26,4 (24,2–26,2)	32,7 (30,1–33,2)	33,7 (31,5–35,6)	28,4 (26,6–30,1)	28,8 (27,5–30,2)	27,45 (25,3–30,1)	24,04 (22,3–25,8)	14,3 0,0001
HbA _{1c} , III триместр, % (95% ДИ)	6,36 (5,9–6,6)	6,87 (6,3–7,0)	5,57 (5,3–5,8)	6,23 (5,9–6,4)	5,56 (5,21–5,67)	6,05 (5,6–6,3)	–	4,9 (4,4–5,2)	19,2 0,0001
ПГТТ, ммоль/л									
Натощак, ммоль/л (95% ДИ)	–	–	–	–	4,92 (4,8–5,02)	5,18 (5,06–5,29)	4,8 (4,62–5,01)	4,1 (3,7–4,3)	7,2 0,01
1 ч, ммоль/л (95% ДИ)	–	–	–	–	9,9 (9,6–10,1)	10,1 (9,8–10,3)	8,18 (7,54–9,2)	6,3 (5,8–6,6)	8,3 0,01
2 ч, ммоль/л (95% ДИ)	–	–	–	–	8,7 (8,6–9,1)	8,9 (8,4–9,5)	7,92 (6,54–8,15)	5,8 (5,3–6,1)	10,1 0,0001
Сопутствующая соматическая патология									
Варикозная болезнь, n (%)	6 (11,8)	39 (9,05)	13 (24,5)	22 (27,5)	166 (17,3)	101 (22,4)	2 (11,1)	3 (13,0)	34,5 0,0001
Хроническая артериальная гипертензия, n (%)	2 (3,9)	25 (7,1)	9 (16,9)	16 (20)	46 (4,1)	18 (3,6)	3 (16,7)	0 (0)	76,6 0,0001
Избыток массы тела, n (%)	22 (43,1)	141 (39,9)	13 (24,5)	17 (21,3)	391 (40,5)	157 (37,1)	8 (44,4)	4 (17,4)	63,45 0,0001
Ожирение 1, n (%)	6 (11,8)	56 (15,9)	13 (24,5)	23 (30)	241 (25)	111 (24,6)	2 (11,1)	0 (0)	28,1 0,0001
Ожирение 2, n (%)	1 (1,9)	10 (2,8)	11 (22,2)	22 (28,6)	85 (8,8)	41 (9,1)	2 (11,1)	0 (0)	107,5 0,0001
Ожирение 3, n (%)	0 (0)	0 (0)	7 (13,2)	15 (18,7)	19 (1,97)	13 (2,89)	0 (0)	0 (0)	132,2 0,0001
Венозные тромбозы, n (%)	1 (1,9)	10 (2,8)	3 (5,7)	6 (7,5)	3 (0,3)	4 (0,9)	0 (0)	0 (0)	76,3 0,0001
Гестационные осложнения									
Преждевременные роды, n (%)	11 (21,6)	83 (23,5)	7 (13,2)	15 (18,7)	78 (7,04)	51 (10,1)	4 (22,2)	1 (4,3)	42,6 0,0001

Группы	СД1		СД2		ГСД		F	p-level	
	ППИИ n=51	МИИ n=353	Диета n=53	Инсулин n=80	Диета n=966	Инсулин n=450			Презклампсия n=18
Гестационная АГ, n (%)	1 (1,9)	15 (4,25)	1 (1,9)	2 (2,5)	66 (5,9)	42 (8,3)	0 (0)	1 (4,3)	7,2 0,001
Умеренная ПЭ, n (%)	9 (17,6)	40 (11,3)	11 (20,7)	15 (18,7)	115 (10,3)	50 (9,9)	7 (38,8)	1 (4,3)	15,3 0,0001
Тяжелая ПЭ, n (%)	3 (5,9)	42 (11,9)	8 (15,1)	13 (16,2)	47 (4,2)	25 (5,0)	11 (61,1)	0 (0)	82,4 0,0001
Задержка развития плода, n (%)	2 (3,9)	15 (4,25)	5 (9,4)	10 (12,5)	69 (6,2)	32 (6,4)	4 (22,2)	0 (0)	62,1 0,0001
Антенатальная гибель плода, n (%)	0	2 (0,57)	0 (0)	1 (1,25)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4,11 0,001

Примечания: СД1 — сахарный диабет 1 типа; СД2 — сахарный диабет 2 типа; ГСД — гестационный сахарный диабет; ПЭ — преэклампсия; ППИИ — постоянная подкожная инъекция инсулина; МИИ — множественные инъекции инсулина; ИМТ — индекс массы тела; ППТТ — пероральный глюкозотолерантный тест; АГ — артериальная гипертензия; ДИ — доверительный интервал.

Таблица 2. Показатели коагуляционного звена гемостаза в исследуемых группах

Варианты	СД1		СД2		ГСД		F	p-level	
	ППИИ n=51	МИИ n=353	Диета n=53	Инсулин n=80	Диета n=966	Инсулин n=450			Презклампсия n=18
Фибриноген, г/л (95% ДИ)	5,01 (4,67–5,28)	5,41 (4,72–6,9)	4,98 (4,74–5,21)	5,22 (5,03–5,41)	4,5 (4,11–5,3)	5,22 (5,16–5,29)	5,56 (4,33–5,79)	4,19 (3,5–4,8)	4,17 0,09
Тромбиновое время, с (95% ДИ)	13,14 (12,50–14,78)	15,14 (14,50–15,78)	13,77 (13,13–14,41)	14,11 (12,93–15,29)	14,3 (14,11–14,5)	14,42 (14,13–14,71)	14,5 (8,14–20,85)	14,0 (13,2–14,4)	1,69 0,5
Протромбиновый индекс, % (95% ДИ)	126,2 (121,0–131,4)	123,81 (121,65–125,98)	108,19 (102,88–113,49)	120,05 (116,18–123,91)	121,18 (120,01–122,36)	128,40 (126,74–130,06)	124,33 (113,27–135,39)	119,56 (111,57–127,55)	2,88 0,3
Индекс АПТВ (95% ДИ)	0,90 (0,88–0,91)	0,89 (0,86–0,92)	0,96 (0,94–0,97)	0,92 (0,91–0,93)	0,94 (0,90–0,96)	0,88 (0,87–0,88)	0,91 (0,87–0,95)	0,91 (0,87–0,95)	0,19 0,9
МНО (95% ДИ)	0,90 (0,88–0,91)	0,91 (0,90–0,91)	0,95 (0,94–0,97)	0,92 (0,91–0,93)	0,91 (0,90–0,91)	0,88 (0,87–0,88)	0,91 (0,87–0,95)	0,91 (0,87–0,95)	1,2 0,6
Антитромбин III, % (95% ДИ)	86,6 (79,6–93,5)	76,6 (63,6–94,57)	92,8 (86,42–99,3)	87,5 (80,3–94,6)	88,2 (85,8–90,7)	79,9 (76,0–83,9)	87,1 (73,5–100,7)	95,8 (89,5–102,1)	4,62 0,001
Д-димер, нг/мл (95% ДИ)	715,1 (275,9–1154,2)	1029,0 (455,1–1602,8)	665,6 (524,4–806,7)	845,6 (492,7–998,5)	668,7 (612,1–725,4)	720,9 (593,3–848,5)	744,8 (528,6–961,1)	525,8 (383,3–668,4)	13,3 0,001

Примечания: СД1 — сахарный диабет 1 типа; СД2 — сахарный диабет 2 типа; ГСД — гестационный сахарный диабет; ППИИ — постоянная подкожная инъекция инсулина; МИИ — множественные инъекции инсулина; АПТВ — активированное парциальное тромбопластиновое время; МНО — международное нормализованное отношение; ДИ — доверительный интервал.

Таблица 3. Показатели сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза в исследуемых группах

	СД1		СД2		ГСД			F	p-level	
	ППИИ n=51	МИИ n=353	Диета n=53	Инсулин n=80	Диета n=966	Инсулин n=450	Презклампсия n=18			Контроль n=23
Степень агрегации тромбоцитов, % (95% ДИ)	72,9 (66,1–79,7)	77,2 (72,2–82,1)	76,5 (69,0–84,1)	80,1 (74,3–85,9)	75,1 (72,0–78,1)	83,5 (76,1–91,1)	79,71 (47,4–92,1)	60,3 (53,4–57,2)	3,1	0,03
Скорость агрегации тромбоцитов, % (95% ДИ)	70,8 (62,6–79,1)	75,8 (68,6–83,1)	75,2 (64,7–85,7)	70,75 (61,3–80,1)	71,6 (67,9–75,2)	85,3 (75,2–95,4)	86,5 (67,5–95,5)	69,5 (57,9–80,9)	3,3	0,03
Гомоцистеин, мкмоль/л (95% ДИ)	8,0 (7,2–10,8)	8,6 (7,87–10,3)	7,3 (4,5–10,2)	7,9 (5,8–8,1)	6,4 (5,7–7,2)	6,4 (5,2–7,5)	7,1 (5,4–8,8)	5,2 (4,6–5,7)	4,6	0,007
Фактор Виллебранда, МЕ/мл (95% ДИ)	2,7 (2,5–3,2)	2,9 (2,6–3,4)	2,1 (1,8–2,7)	2,8 (2,3–3,3)	2,1 (1,7–2,5)	2,3 (2,1–2,5)	2,5 (1,5–3,6)	1,8 (1,8–2,8)	4,0	0,004
Фибронектин, мкг/мл (95% ДИ)	225,6 (156,7–342)	322,84 (300,5–444,1)	197,2 (104,6–209,7)	315,2 (241,8–488,5)	116,32 (88,03–144,61)	203,02 (187,4–218,63)	177,6 (118,76–256,44)	114,48 (78,6–150,33)	3,0	0,005

Примечания: СД1 — сахарный диабет 1 типа; СД2 — сахарный диабет 2 типа; ГСД — гестационный сахарный диабет; ППИИ — постоянная подкожная инъекция инсулина; МИИ — множественные инъекции инсулина.

Таблица 4. Корреляционный анализ в исследуемых группах

	НЬA _{1c}	ПГТТ_n	ПГТТ_1	ПГТТ_2	Гестацционная АГ	Умеренная през-клампсия	Тяжелая през-клампсия	ЗРП	ПР
Фибриноген	0,68**	0,12*	0,02	0,05	0,01	0,02	0,52**	0,16*	0,41**
Антитромбин III	-0,52**	-0,16*	-0,19	-0,14	-0,02	-0,01	-0,54**	-0,29**	-0,23*
Д-димер	0,12	0,02	0,15	0,05	0,05	0,05	0,21*	0,13*	0,22
Степень агрегации тромбоцитов	0,15	0,04	0,06	0,08	0,15*	0,06	0,19*	0,02	0,04
Скорость агрегации тромбоцитов	0,03	0,02	0,02	0,01	0,37*	0,05	0,029	0,06	0,05
Гомоцистеин	0,01	0,28*	0,003	0,03	0,03	0,06	0,12	0,29*	0,12
Фактор Виллебранда	0,25**	0,04	0,09	0,02	0,01	0,07	0,12	0,03	0,13
Фибронектин	0,43**	0,18	0,098	0,143	0,012	0,061	0,21*	0,147	0,1

Примечания: * $p < 0,05$ — достоверная корреляционная связь, ** $p < 0,001$ — достоверная корреляционная связь. ПГТТ — пероральный глюкозотолерантный тест; АГ — артериальная гипертензия; ЗРП — задержка развития плода; ПР — преждевременные роды.

нарастание уровня фибриногена, tPA и PAI-1 со сроком гестации. У пациентов с СД1 без сосудистых осложнений и с хорошим метаболическим контролем концентрации фибриногена, tPA и изменения в активности PAI-1 аналогичны тем, что обнаруживаются у пациентов с физиологически протекающей беременностью. В то же время увеличение данных показателей при наличии микроангиопатии свидетельствует о повреждении эндотелиальных клеток [30]. Tarim и соавт. [31] также выявили связь между показателями содержания фибриногена с ИМТ и степенью инсулинорезистентности. Дополнительно авторами было показано, что беременные с ГСД и нарушением толерантности к глюкозе имеют более высокие уровни гомоцистеина по сравнению с женщинами без нарушений углеводного обмена [31].

D-димер, образуясь в результате активации коагуляционной и фибринолитической систем, служит косвенным маркером риска тромбообразования. Нами установлено его значимое повышение у пациенток с СД и ПЭ. Baboolall и соавт. [32] подтвердили, что концентрация D-димера постепенно увеличивается с увеличением срока беременности, характеризую процессы физиологической гиперкоагуляции. В другом исследовании те же авторы показали, что уровень D-димера при ГСД значимо повышается в III триместре [33]. Lucena и соавт. [34] обнаружили, что уровень D-димера был повышен в 30–34 нед у женщин, у которых в дальнейшем развилась ПЭ. Активация коагуляционной системы при ПЭ происходит на ранней стадии заболевания, поэтому увеличение уровня D-димера может произойти до клинических проявлений, что свидетельствует о его возможной прогностической роли при данном осложнении беременности [35].

Полученные результаты Zbigniew и соавт. [36] демонстрируют, что повреждение эндотелия сосудов, выражающееся в повышении уровня фибронектина в плазме, представляет собой состояние, характерное для ПЭ, предшествующей ее клиническому проявлению. Интересно, что повышение уровня фибронектина в I триместре может быть прогностическим фактором развития ГСД с уровнями чувствительности 81% и специфичности 90% [37]. В нашем исследовании уровень фибронектина был повышен у всех пациентов с СД.

vWF — сложный мультимерный адгезивный гликопротеин, синтезируемый эндотелиальными клетками и мегакариоцитами. Повышенные уровни vWF являются индикатором повреждения эндотелия при сосудистых заболеваниях и предикторами острых тромботических явлений [38]. В исследовании Liu и соавт. [26] уровни vWF и D-димер были достоверно повышены у пациентов с ГСД по сравнению с контрольной группой. Максимальные уровни данных маркеров в нашем исследовании отмечались у пациентов с СД1. Это говорит о наибольшей выраженности эндотелиальной дисфункции, что подтверждается наличием в этой группе сосудистых осложнений и высокого риска развития ПЭ.

В своем исследовании Gorag и соавт. [28] оценивали параметры гемостаза у пациенток с ГСД. Было выявлено, что содержание протромбина и ПТИ значительно ниже у пациентов с ГСД по сравнению с контрольной группой. В то же время уровни фибриногена и плазминогена были повышены в этой группе по сравнению с контрольной. Dong и соавт. [29] показали, что

у женщин с ГСД наблюдалось укорочение тромбинового времени и АПТВ, повышение уровня фибриногена в крови, однако все показатели находились в пределах референсных значений, что свидетельствует лишь о тенденции к гиперкоагуляции у данных пациентов. Fu и соавт. [39] установили, что существует значительная разница в уровнях супероксиддисмутазы (SOD) и АПТВ между контрольной группой и пациентами с СД2. Укороченные значения АПТВ могут отражать состояние гиперкоагуляции, которое связано с повышенным риском тромбоза и неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями. Была обнаружена обратная корреляционная связь между показателями SOD в сыворотке крови и показателями D-димера и АПТВ [40].

Ранее нами был проведен анализ показателей системы гемостаза только у беременных с СД1 с различными режимами инсулинотерапии (ППИИ и МИИ). Было показано, что у беременных с СД1, использующих ППИИ, до начала коррекционной терапии уровни фибриногена, D-димера, vWF, скорость агрегации тромбоцитов были значимо ниже соответствующих показателей в группе больших, использующих МИИ [41].

Сильной стороной данного исследования является анализ большой выборки беременных женщин с различными типами СД. Отдельно оценивались способ коррекции и режим инсулинотерапии СД. Ограничения настоящего исследования включают в себя относительно небольшой объем выборки отдельных показателей. Кроме того, на уровни коагуляционных маркеров могли оказывать влияние сопутствующие заболевания (наследственная тромбофилия, варикозная болезнь, АГ, а также сосудистые осложнения СД).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты убедительно доказали, что СД ассоциирован со сдвигом системы гемостаза в сторону гиперкоагуляции. При этом выраженность этих процессов может зависеть как от типа СД, так и выраженности метаболических нарушений. Наличие СД во время беременности требует особого внимания к показателям коагуляции, регулярного их мониторинга и при необходимости своевременного назначения профилактического лечения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, в рамках выполнения фундаментальных научных исследований (номер темы госрегистрации AAAA-A19-119030490046-1).

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

Участие авторов: Капустин Р.В. — создание концепции, написание статьи, редактирование; Коптева Е.В. — создание концепции, написание статьи, редактирование; Аржанова О.Н. — написание статьи, редактирование; Тиселько А.В. — написание статьи, редактирование; Андросова Н.Е. — выполнение лабораторных исследований; Опарина Т.И. — выполнение лабораторных исследований. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2019.
- 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>
- Committee on Practice Bulletins — Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol.* 2018;131(2):e49-e64.
- Johns EC, Denison FC, Norman JE, Reynolds RM. Gestational Diabetes Mellitus: Mechanisms, Treatment, and Complications. *Trends Endocrinol Metab.* 2018;29(11):743-754. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2018.09.004>
- Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020;41(4):543-603. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>
- Ewins K, Ní Ainle F. VTE risk assessment in pregnancy. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020;4(2):183-192. doi: <https://doi.org/10.1002/rth2.12290>
- O'Shaughnessy F, Donnelly JC, Bennett K, et al. Prevalence of postpartum venous thromboembolism risk factors in an Irish urban obstetric population. *J Thromb Haemost.* 2019;17(11):1875-1885. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.14568>
- Silva-Reyna P. Enfermedad tromboembólica venosa en el embarazo. *Rev Mex Anestesiol.* 2020;43(1):41-47. doi: <https://doi.org/10.35366/CMA201G>
- Christiansen LR, Collins KA. Pregnancy-Associated Deaths. *Am J Forensic Med Pathol.* 2006;27(1):11-19. doi: <https://doi.org/10.1097/01.paf.0000203154.50648.33>
- Kevane B, Donnelly J, D'Alton M, et al. Risk factors for pregnancy-associated venous thromboembolism: a review. *J Perinat Med.* 2014;42(4). doi: <https://doi.org/10.1515/jpm-2013-0207>
- Rodger M. Pregnancy and venous thromboembolism: 'TIPPS' for risk stratification. *Hematology.* 2014;2014(1):387-392. doi: <https://doi.org/10.1182/asheducation-2014.1.387>
- Egan K, O'Connor H, Kevane B, et al. Elevated plasma TFPI activity causes attenuated TF-dependent thrombin generation in early onset preeclampsia. *Thromb Haemost.* 2017;117(08):1549-1557. doi: <https://doi.org/10.1160/TH16-12-0949>
- Nowotny K, Jung T, Höhn A, et al. Advanced Glycation End Products and Oxidative Stress in Type 2 Diabetes Mellitus. *Biomolecules.* 2015;5(1):194-222. doi: <https://doi.org/10.3390/biom5010194>
- Díaz-Pérez FI, Hiden U, Gauster M, et al. Post-transcriptional down regulation of ICAM-1 in fetoplacental endothelium in GDM. *Cell Adh Migr.* 2016;10(1-2):18-27. doi: <https://doi.org/10.1080/19336918.2015.1127467>
- Lemkes BA, Hermanides J, Devries JH, et al. Hyperglycemia: a prothrombotic factor? *J Thromb Haemost.* 2010;8(8):1663-1669. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03910.x>
- Sultan AA, Tata LJ, West J, et al. Risk factors for first venous thromboembolism around pregnancy: a population-based cohort study from the United Kingdom. *Blood.* 2013;121(19):3953-3961. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2012-11-469551>
- Bleau N, Patenaude V, Abenham HA. Risk of Venous Thromboembolic Events in Pregnant Patients with Autoimmune Diseases. *Clin Appl Thromb.* 2016;22(3):285-291. doi: <https://doi.org/10.1177/1076029614553023>
- Son KH, Lim N-K, Lee J-W, et al. Comparison of maternal morbidity and medical costs during pregnancy and delivery between patients with gestational diabetes and patients with pre-existing diabetes. *Diabet Med.* 2015;32(4):477-486. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.12656>
- Bai J, Ding X, Du X, Zhao X, et al. Diabetes is associated with increased risk of venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2015;135(1):90-95. doi: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.11.003>
- Bell EJ, Folsom AR, Lutsey PL, et al. Diabetes mellitus and venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;111:10-18. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2015.10.019>
- Gariani K, Mavrakanas T, Combescure C, et al. Is diabetes mellitus a risk factor for venous thromboembolism? A systematic review and meta-analysis of case-control and cohort studies. *Eur J Intern Med.* 2016;28:52-58. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2015.10.001>
- Won HS, Kim DY, Yang MS, et al. Pregnancy-Induced Hypertension, But Not Gestational Diabetes Mellitus, Is a Risk Factor for Venous Thromboembolism in Pregnancy. *Korean Circ J.* 2011;41(1):23. doi: <https://doi.org/10.4070/kcj.2011.41.1.23>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: Клиническая рекомендация (Вып. 9) // Сахарный диабет. — 2019. — Т. 22. — №51. — С.1-144. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus.* 2019;22(51):1-144 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM22151>
- Wieczór R, Wieczór AM, Kulwas A, Roś D. Type 2 Diabetes and Cardiovascular Factors Contrasted with Fibrinolysis Disorders in the Blood of Patients with Peripheral Arterial Disease. *Medicina (B Aires).* 2019;55(7):395. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina55070395>
- Kim JH, Bae HY, Kim SY. Clinical Marker of Platelet Hyperreactivity in Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J.* 2013;37(6):423. doi: <https://doi.org/10.4093/dmj.2013.37.6.423>
- Liu BY, Jian YL, Zhong M, et al. Value of Coagulation Function and Fibrinolytic System Assessment in Patients with Gestational Diabetes Mellitus. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2007;27(1):35-37.
- Domingueti CP, Dusse LMS, Carvalho MDG, et al. Diabetes mellitus: The linkage between oxidative stress, inflammation, hypercoagulability and vascular complications. *J Diabetes Complications.* 2016;30(4):738-745. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.12.018>
- Gorar S, Alioglu B, Ademoglu E, et al. Is There a Tendency for Thrombosis in Gestational Diabetes Mellitus? *J Lab Physicians.* 2016;8(2):101-105. doi: <https://doi.org/10.4103/0974-2727.180790>
- Dong C, Gu X, Chen F, et al. The variation degree of coagulation function is not responsible for extra risk of hemorrhage in gestational diabetes mellitus. *J Clin Lab Anal.* 2020;34(4). doi: <https://doi.org/10.1002/jcla.23129>
- Bronisz A, Rosc D, Bronisz M, et al. Coagulation and fibrinolysis variables in pregnant women with type 1 diabetes mellitus. *Med Sci Monit.* 2008;14(11):574-579.
- Tarim E, Bagis T, Kilicdag E, et al. Elevated plasma homocysteine levels in gestational diabetes mellitus. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004;83(6):543-547. doi: <https://doi.org/10.1111/j.0001-6349.2004.00540.x>
- Baboolall U, Zha Y, Gong X, et al. Variations of plasma D-dimer level at various points of normal pregnancy and its trends in complicated pregnancies. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(23):e15903. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015903>
- Bellart J, Gilibert R, Fontcuberta J, et al. Coagulation and Fibrinolysis Parameters in Normal Pregnancy and in Gestational Diabetes. *Am J Perinatol.* 1998;15(08):479-486. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2007-994069>
- Lucena FC, Lage EM, Teixeira PG, et al. Longitudinal assessment of D-dimer and plasminogen activator inhibitor type-1 plasma levels in pregnant women with risk factors for preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2019;38(1):58-63. doi: <https://doi.org/10.1080/10641955.2019.1577435>
- Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium — a register-based case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(2):233.e1-233.e7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.08.041>
- Celewicz Z, Miazgowski T. Plasma fibronectin in pregnancy complicated by diabetes mellitus and preeclampsia. *Ginekol Pol.* 2008;79(7):472-476.
- Rasanen JP, Snyder CK, Rao PV, et al. Glycosylated Fibronectin as a First-Trimester Biomarker for Prediction of Gestational Diabetes. *Obstet Gynecol.* 2013;122(3):586-594. doi: <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3182a0c88b>
- Spiel AO, Gilbert JC, Jilma B. Von Willebrand Factor in Cardiovascular Disease. *Circulation.* 2008;117(11):1449-1459. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.722827>
- Fu G, Yan Y, Chen L, et al. Shortened Activated Partial Thromboplastin Time and Increased Superoxide Dismutase Levels Are Associated with Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Clin Lab Sci.* 2018;48(4):469-477.

40. Sapkota B, Shrestha SK, Poudel S. Association of activated partial thromboplastin time and fibrinogen level in patients with type II diabetes mellitus. *BMC Res Notes*. 2013;6(1):485. doi: <https://doi.org/10.1186/1756-0500-6-485>
41. Тиселько А.В. Сравнительный анализ эффективности различных режимов инсулинотерапии сахарного диабета 1 типа во время беременности // *Журнал акушерства и женских болезней*. — 2012. — №1. — С. 90-95. [Tisel'ko AV. Sravnitel'nyj analiz effektivnosti razlichnyh rezhimov insulinoterapii saharnogo diabeta 1 tipa vo vremya beremennosti. *Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej*. 2012;1:90-95. (in Russ.)].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Капустин Роман Викторович**, к.м.н. [**Roman V. Kapustin**, MD, PhD]; адрес: 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3 [address: 3 Saint Petersburg, Mendeleyevskaya line, 199034 Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2783-3032>; Researcher ID: G-3759-2015; eLibrary SPIN: 7300-6260; e-mail: kapustin.roman@gmail.com

Коптева Екатерина Вадимовна, клинический ординатор [Ekaterina V. Kopteeva, clinical resident]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9328-8909>; eLibrary SPIN: 9421-6407; e-mail: ekaterina_kopteeva@bk.ru

Аржанова Ольга Николаевна, д.м.н., профессор [Olga N. Arzhanova, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3059-9811>; eLibrary SPIN: 7910-6039; e-mail: olga_arjanova@mail.ru

Тиселько Алена Викторовна, к.м.н. [Alena V. Tiselko, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2512-833X>; eLibrary SPIN: 9010-7276; e-mail: alenadoc@mail.ru

Андросова Наталия Евгеньевна [Nataliia E. Androsova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2512-833X>; e-mail: androsova_ne@mail.ru

Опарина Татьяна Ивановна, к.б.н. [Tatiana I. Oparina, PhD in Biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5133-2396>; eLibrary SPIN: 2719-5432; e-mail: oparinat@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Капустин Р.В., Коптева Е.В., Аржанова О.Н., Тиселько А.В., Андросова Н.Е., Опарина Т.И. Особенности состояния коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у беременных с различными типами сахарного диабета // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №3. — С. 251-261. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12682>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kapustin RV, Kopteeva EV, Arzhanova ON, Tiselko AV, Androsova NE, Oparina TI. The hemostatic parameters in pregnant women with different types of diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(3):251-261. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12682>

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

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

Преимущества лечения в Институте диабета ФГБУ НМИЦ эндокринологии

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

Принцип максимальной органопротекции / максимально
эффективные методы лечения при минимальной травматизации

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

Отдел прогнозирования и инноваций диабета

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

Отделение эпидемиологии и регистра сахарного диабета

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

Отделение диабетической ретинопатии и офтальмохирургии

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



Действуем

ДИАБЕТА

и его осложнений с использованием
высокотехнологичных методов медицинской
помощи

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



Отдел кардиологии и сосудистой хирургии

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



Отделение диабетической стопы

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



Отделение диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации

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

на опережение!

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

Эндокринологическая помощь в домашних условиях



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

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

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

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

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



В домашних условиях пациентам проводятся:

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

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

Оформить заявку и уточнить стоимость консультации можно по телефону:

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

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФНЫХ ЛОКУСОВ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К САХАРНОМУ ДИАБЕТУ 2 ТИПА В РАЗЛИЧНЫХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУППАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



© Д.Ш. Авзалетдинова^{1*}, Т.В. Моругова¹, Л.Ф. Шарипова¹, О.В. Кочетова²

¹Башкирский государственный медицинский университет, Уфа

²Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук, Уфа

Многофакторная природа сахарного диабета 2 типа (СД2) была неоднократно продемонстрирована множеством исследований. Первые работы, посвященные молекулярно-генетическим механизмам СД2, выполнены на основе изучения неравновесности по сцеплению (linkage disequilibrium — LD), несколько позже стали проводить исследования «генов-кандидатов» СД2. В Российской Федерации в настоящее время выполнено большое количество работ по поиску генетических маркеров СД2.

Нами был проведен анализ данных литературы, включающей исследования по принципу случай-контроль в популяциях России. В приведенных работах было выявлено 33 гена и 65 полиморфных маркеров. Анализ ассоциаций СД2 в популяциях РФ проводился по генам: *ABCC8*, *ADIPOQ*, *ADIPOR1*, *ADIPOR2*, *C2CD4A/C2CD4A*, *CDKAL1*, *CDKN2A/2B*, *CCL11*, *CCL20*, *CCL5*, *CYBA*, *FABP2*, *FTO*, *GCLC*, *GPX2*, *GSTP1*, *GSTT1*, *HHEX/IDE*, *IGF2BP2*, *IRS1*, *KCNJ11*, *KCNQ1*, *LPL*, *LRP5*, *MC4R*, *PPARG*, *SLC2A2*, *SLC30A8*, *SLC30A8*, *TCF7L2*, *TMEM18*, *WFS1*, *ZFAND6*. Большинство исследований являются репликативными, т.е. повторяющимися предшествующие работы зарубежных авторов, и выполнены в русской, татарской и якутской популяциях. При этом не все локусы генетической предрасположенности продемонстрировали ассоциацию с СД2 в популяциях России.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; полногеномный поиск GWAS; инсулинорезистентность; бета-клетки; полиморфизм генов

ASSOCIATION OF POLYMORPHIC LOCI OF SUSCEPTIBILITY TO DIABETES MELLITUS TYPE 2 IN VARIOUS ETHNIC GROUPS OF THE RUSSIAN FEDERATION

© Diana S. Avzaletdinova^{1*}, Tatyana V. Morugova¹, Liaisan F. Sharipova¹, Olga V. Kochetova²

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

²Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences, Ufa, Russia

The multifactorial nature of type 2 diabetes mellitus (T2D) was confirmed by numerous researches. The first investigations devoted to molecular-genetic mechanisms of T2D were carried out on the basis of linkage disequilibrium (LD) studying and later the candidate genes of T2D have begun investigated.

We have analyzed the literature data including the case-control studies in populations of Russia. There were revealed 33 genes and 65 polymorphic markers in the analyzed works. The analysis of association of T2D in the ethnic groups of Russian Federation was carried out on following genes: *ABCC8*, *ADIPOQ*, *ADIPOR1*, *ADIPOR2*, *C2CD4A/C2CD4A*, *CDKAL1*, *CDKN2A/2B*, *CCL11*, *CCL20*, *CCL5*, *CYBA*, *FABP2*, *FTO*, *GCLC*, *GPX2*, *GSTP1*, *GSTT1*, *HHEX/IDE*, *IGF2BP2*, *IRS1*, *KCNJ11*, *KCNQ1*, *LPL*, *LRP5*, *MC4R*, *PPARG*, *SLC2A2*, *SLC30A8*, *SLC30A8*, *TCF7L2*, *TMEM18*, *WFS1*, *ZFAND6*. The major of studies are replicative, i.e. repeating previous investigations of foreign authors, and were performed on Russian, Tatar and Yakut populations. At the same time not all the loci of genetic susceptibility have demonstrated the association with T2D in the population of Russia.

In this work the systematic review of studies of molecular-genetic markers of T2D in the ethnic groups of Russian Federation was made for the first time.

KEYWORDS: type 2 diabetes mellitus; genome wide association study GWAS; insulin resistance; beta-cells; genetic polymorphisms

Сахарный диабет 2 типа (СД2) является наиболее распространенным заболеванием в структуре эндокринной патологии и одной из острейших медико-социальных проблем, поскольку приводит к ранней инвалидизации и повышению показателей смертности среди населения по причине развития микро- и макрососудистых осложнений.

Согласно прогнозам Международной федерации диабета (IDF — International Diabetes Federation), число больных СД во всем мире в 2019 г. составило 463 млн человек, а к 2045 г. увеличится до 700 млн.

В основе этиопатогенеза СД2 лежит взаимодействие наследственных и средовых факторов, поэтому исследования ассоциации полиморфных генетических маркеров



с СД2 являются одним из актуальных направлений современной медицины.

В настоящее время установлено, что к развитию СД2 предрасполагают аллельные варианты порядка 100 генов [1]. Большая часть работ по исследованию роли различных генов-кандидатов в развитии СД2 выполнена за рубежом, преимущественно в популяциях европейцев, а также в китайской, японской популяциях [2–4].

Вариабельность генетических маркеров СД2 в разных популяционных группах подтверждает особую роль этнической составляющей риска развития заболевания.

Целью данного исследования является обзор литературы генетических исследований, проведенных в России, для лучшего понимания генетической эпидемиологии СД2 в популяциях, проживающих на территории РФ.

МЕТОДЫ ПОИСКА И ОТБОРА ЛИТЕРАТУРЫ

Систематический поиск проводился с использованием баз данных Google Scholar и Web of Science и ключевых слов «полиморфизм генов, ассоциированных с СД2 в России», а также по отдельным генам и однонуклеотидным полиморфизмам, ассоциированным с СД2. Исследования по метаболическому синдрому, ожирению, гестационному диабету, так же, как работы, акцентированные на осложнениях СД2, MODY-диабете, сахарном диабете у детей, исключались из анализа. При анализе исследований, в которых отсутствовали данные показателя соотношения шансов (OR — odds ratio), производили расчет этого показателя с использованием онлайн-программы (https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего было проанализировано 26 ген-кандидатных исследований по принципу случай-контроль в популяциях России (русские, татары, якуты). В приведенных исследованиях было выявлено 33 гена и 65 полиморфных маркеров, ассоциированных с СД2 (табл. 1). Гены, по которым проводился анализ ассоциаций с СД2 в популяциях России: *ABCC8*, *ADIPOQ*, *ADIPOR1*, *ADIPOR2*, *C2CD4A/C2CD4A*, *CDKAL1*, *CDKN2A/2B*, *CCL11*, *CCL20*, *CCL5*, *CYBA*, *FABP2*, *FTO*, *GCLC*, *GPX2*, *GSTP1*, *GSTT1*, *HHEX/IDE*, *IGF2BP2*, *IRS1*, *KCNJ11*, *KCNQ1*, *LPL*, *LRP5*, *MC4R*, *PPARG*, *SLC2A2*, *SLC30A8*, *SLC30A8*, *TCF7L2*, *TMEM18*, *WFS1*, *ZFAND6*.

Ниже представлены гены, по которым выявлена ассоциация в популяции русских, татар и якутов, ссылка на литературный источник приведена в табл. 1: *ABCC8* (rs1799859), *CDKN2A/2B* (rs10811661), *WFS1* (rs752854, rs10010131, rs734312) у русских и у якутов, *ADIPOQ* (rs2241766) у якутов; *ADIPOQ* (rs17366743), *ADIPOR2* (rs11061971, rs16928751), *C2CD4A* (rs7172432), *CDKAL1* (rs7756992, rs9465871, rs10946398), *ZFAND6* (rs11634397), *CYBA* (rs4673), *GCLC* (rs17883901), *GPX2* (rs4602346), *GSTP1* (rs1695), *GSTT1* (делеция), *LRP5* (rs3736228), *MC4R* (rs571312), *PPARG* (rs1801282), *SLC30A8* (rs13266634), *FTO* (rs8050136, rs11642841) у русских; *CCL11* (rs16969415), *CCL20* (rs6749704), *CCL5* (rs2107538), *FABP2* (rs1799883) у татар; *IGF2BP2* (rs1470579, rs11927381, rs11705701), *IRS1* (rs2943634, rs2943641), *KCNJ11* (rs5219), *KCNQ1* (rs163184)

у русских; *LPL* (rs285, rs320) у якутов и татар, *TCF7L2* (rs7903146, rs12255372) у русских и татар.

Среди полиморфных локусов генов, показавших ассоциацию, 13 являются аминокислотными заменами, 16 — интронными полиморфизмами, 4 — промоторными маркерами, 8 — межгенными полиморфными маркерами и 1 — делецией 54 кб.

Из выявленных локусов подтверждение в разных популяциях было получено для генов *ABCC8* (rs1799859), *ADIPOR2* (rs11061971), *CDKN2A/2B* (rs10811661), *KCNJ11* (rs5219), *LPL* (rs320), *SLC30A8* (rs13266634), *TCF7L2* (rs7903146) (см. табл. 1).

В отношении популяций, в которых проводился анализ, известно, что русские и татары, по ранее полученным данным, относятся к европеоидам, популяция якутов является смешанной, с преобладанием восточно-евразийского компонента [5–6].

Общепринятой классификации генетических маркеров предрасположенности к СД2 нет, вместе с тем многие авторы выделяют из них две большие группы — это гены, ответственные за функцию инсулинпродуцирующих бета-клеток, и гены, продукты которых имеют отношение к патогенезу инсулинорезистентности.

Гены, вовлеченные в функционирование бета-клеток

Показано, что из полиморфных маркеров с выявленной ассоциацией гены *ABCC8*, *IGF2BP2*, *IRS1*, *CDKAL1*, *KCNJ11*, *KCNQ1*, *SLC30A8*, *C2CD4A*, *WFS1*, *TCF7L2*, *GSK* относятся к системе, связанной с бета-клеточной функцией.

Продукты генов *KCNJ11* и *ABCC8* кодируют субъединицы АТФ-зависимого калиевого канала панкреатических бета-клеток (Kir6.2 и SUR1). Мутации генов *KCNJ11* и *ABCC8* способны уменьшать или нивелировать функцию метаболической чувствительности АТФ-зависимых калиевых каналов бета-клеток, что приводит к постоянной деполяризации клеточной мембраны и персистенции инсулиновой секреции даже в условиях очень низкой плазменной концентрации глюкозы.

По данным отечественных авторов, локус rs5129 (*Glu23Lys*) гена *KCNJ11* ассоциирован с повышенным риском СД2 (в работе Вахромеевой К.А. (2015) данная ассоциация не показана) [7–9].

Полиморфный локус *Glu23Lys* гена *KCNJ11* ассоциирован со сниженной секрецией инсулина и развитием СД2, что подтверждено данными метаанализов и полногеномных поисков [2, 10–11].

В европеоидных и монголоидных популяциях была показана ассоциация полиморфного локуса гена рецептора сульфонилмочевины *ABCC8* (rs1799859) с развитием СД2 [12–13]. Известно, что полиморфный локус rs1799859 гена *ABCC8* обуславливает повышение уровня инсулина в крови в ответ на увеличение глюкозы. Продукт этого гена контролирует электрическую активность мембраны бета-клеток, за счет деполяризации мембраны и повышения концентрации ионов Ca^{2+} происходит более активный экзоцитоз инсулина.

Ген ингибитора циклинзависимых киназ *CDKN2A/B* участвует в регуляции клеточного цикла, пролиферации бета-клеток островков Лангерганса и дифференциации клеток. Полиморфизм rs10811661 гена *CDKN2A/B*, белковый продукт которого влияет на секрецию инсулина, ассоциирован с СД2 по данным полногеномных поисков,

Таблица 1. Анализ генов, исследованных при сахарном диабете 2 типа в популяциях Российской Федерации

Ген	Хромо-сома	RefSNP	Замена	Эффект	СД2/ контроль	OR (95% CI)	P	Популя-ция	Ссылка
ABCC8	11	rs1799859	c.3819G>A	Arg > Arg	376/210	1,51 (1,07–2,15)	0,005	Русские	[8]
ABCC8	11	rs1799859	c.3819G>A	Arg > Arg	-	1,339	0,03	Якуты	[13]
ABCC8	11	rs1799859	c.3819G>A	Arg > Arg	213/213	1,34	0,04	Якуты	[55]
ABCC8	11	rs1799857	c.1686C>T	His > His	204/348	1,10	0,609	Якуты	[13]
ABCC8	11	rs1799857	c.1686C>T	His > His	204/348	1,10	0,56	Якуты	[13]
ABCC8	11	rs1799858	g.53521G>C/C>T	Lys >Lys	204/348	1,04	0,51	Якуты	[13]
ABCC8	11	rs1799854	c.2117-3C>T	Интрон	204/348	1,024	0,80	Якуты	[13]
ABCC8	11	rs1048099	c.207T>C/A	Pro > Pro	204/348	1,05	0,91	Якуты	[13]
ABCC8	11	rs757110	c.4108G>T/A	Ala>Thr/ Ala>Ser	204/348	1,20	0,16	Якуты	[13]
ABCC8	11	rs2237982	c.1630+3555G>A	Интрон	204/348	1,12	0,30	Якуты	[13]
ADIPOQ	3	rs 2241766	c.45T>G	Gly > Gly	129/117	-	-	Русские	[29]
ADIPOQ	3	rs2241766	c.45T>G	Gly > Gly	500/500	1,07 (0,74–1,54)	0,9188	Русские	[30]
ADIPOQ	3	rs2241766	c.45T>G	Gly > Gly		2,61 (1,05–5,38)	0,047	Якуты	[56]
ADIPOQ	3	rs2241766	c.45T>G	Gly > Gly	204/348	1,11	0,66	Якуты	[13]
ADIPOQ	3	rs1501299	c.214+62G>C	Intron	500/500	1,02 (0,80–1,31)	0,7106	Русские	[30]
ADIPOQ	3	rs1501299	c.214+62G>C	Intron	204/348	1,08	0,86	Якуты	[13]
ADIPOQ	3	rs17366743	c.331T>C	Tyr > His	399/365	2,56 (1,62–4,05)	0,0002	Татары	[28]
ADIPOQ	3	rs17366743	c.331T>C	Tyr > His	204/348	1,19	0,18	Якуты	[13]
ADIPOQ	3	rs266729	g.4012C>T	Промотор	204/348	1,153	0,28	Якуты	[13]
ADIPOR1	1	rs2275738	c.-94-12A>G	Интрон	129/117	-	-	Русские	[29]
ADIPOR1	1	rs2275738	c.-94-12A>G	Интрон	500/500	1,31 (1,00–1,72)	0,1467	Русские	[30]
ADIPOR1	1	rs2275737	c.-94-8T>G	Интрон	500/500	1,09 (0,84–1,41)	0,7698	Русские	[30]
ADIPOR2	12	rs11061971	c.171+48A>G	Интрон	129/117	4,45 (1,75–11,28)	0,0015	Русские	[29]
ADIPOR2	12	rs11061971	c.171+48A>G	Интрон	500/500	1,63 (1,13–2,35)	0,011	Русские	[30]
ADIPOR2	12	rs11061971	c.171+48A>G	Интрон	96/96	-	-	Русские	[34]

Продолжение таблицы 1

Ген	Хромо-сома	RefSNP	Замена	Эффект	СД2/ контроль	OR (95% CI)	P	Популя-ция	Ссылка
ADIPOR2	12	rs16928751	g.1781033G>A	Gln>Gln	96/96	-	-	Русские	[34]
ADIPOR2	12	rs16928751	g.1781033G>A	Gln>Gln	129/117	0,52 (0,29–0,91)	0,018	Русские	[29]
ADIPOR2	12	rs16928751	g.1781033G>A	Gln>Gln	500/500	1,16 (0,55–2,46)	0,1476	Русские	[30]
C2CD4A	15	rs7172432	g.62396389A>G	Межгенный	96/96	1,60 (1,01–2,52)	0,04	Русские	[19]
CDKAL1	6	rs7756992	c.371+30101A>G	Интрон	440/264	2,08 (1,27–3,42)	0,008	Русские	[57]
CDKAL1	6	rs9465871	g.187568T>C	Интрон	440/264	1,45 (1,16–1,81)	0,001	Русские	[57]
CDKAL1	6	rs7754840	c.371+11642G>A	Интрон	440/264	0,87 (0,44–1,72)	0,45	Русские	[57]
CDKAL1	6	rs7754840	c.371+11642G>A	Интрон	204/348	1,0	0,29	Якуты	[13]
CDKAL1	6	rs10946398	c.371+11426A>C	Интрон	440/264	1,67 (0,87–3,21)	0,042	Русские	[57]
CDKN2A/2B	9	rs10811661	g.22134094T>A	Межгенный	440/264	2,11 (1,34–3,32)	0,0001	Русские	[7]
CDKN2A/2B	9	rs10811661	g.22134094T>A	Межгенный	204/348	1,38	0,04	Якуты	[13]
CDKN2A/2B	9	rs10811661	g.22134094T>A	Межгенный	96/96	-	-	Русские	[19]
CCL11	17	rs16969415	g.4716C>T	Промотор	440/500	1,50 (1,02–2,22)	0,04	Татары	[42]
CCL20	2	rs6749704	g.228677842T>C	Промотор	440/500	1,46 (1,20–1,78)	0,0001	Татары	[42]
CCL5	17	rs2107538	g.4598G>A	Промотор	440/500	1,78 (1,46–2,18)	0,0001	Татары	[42]
CYBA	16	rs7195830	g.12746T>C	3' конец	1024/1034	1,01 (0,71–1,45)	0,98	Русские	[50]
CYBA	16	rs8854	g.3593G>A	3' конец	1024/1034	4,45 (0,76–25,96)	0,077	Русские	[50]
CYBA	16	rs9932581	g.4105G>A	3' конец	1024/1034	0,89 (0,69–1,14)	0,51	Русские	[50]
CYBA	16	rs4673	g.9222T>C	Tyr > Asn	1024/1034	1,51 (1,09–2,09)	0,014	Русские	[50]
FABP2	4	rs1799883	c.163A>T	Thr > Ala	130/503	1,66 (0,82–3,36)	0,05	Татары	[45]
FTO	16	rs8050136	c.46-27777C>A	Интрон	440/264	-	0,25	Русские	[7]
FTO	16	rs8050136	c.46-27777C>A	Интрон	96/96	1,19 (0,58–2,43)	0,05	Русские	[19]
FTO	16	rs7202116	c.46-22437A>G	Интрон	440/264	-	0,83	Русские	[7]
FTO	16	rs9930506	c.46-13587A>G	Интрон	440/264	-	0,25	Русские	[7]
FTO	16	rs1558902	c.46-40478T>A	Интрон	96/96	-	-	Русские	[19]

Продолжение таблицы 1

Ген	Хромо-сома	RefSNP	Замена	Эффект	СД2/ контроль	OR (95% CI)	P	Популя-ция	Ссылка
<i>FTO</i>	16	rs11642841	c.123+1358C>A	Интрон	96/6	1,27 (0,61–2,66)	0,04	Русские	[19]
<i>GCLC</i>	6	rs17883901	g.4891C>T	Промотор	700/718	1,69 (1,11–2,58)	0,02	Русские (мужчины)	[48]
<i>GPX2</i>	3	rs4602346/ rs1602698	g.148353411C>G	Межгенный	1570/ 1609	1,41 (1,02–1,96)	0,039	Русские	[49]
<i>GSTP1</i>	11	rs1695	c.313A>G	Ile > Val	321/327	1,39 (1,02–1,90)	0,03	Русские (женщины)	[51]
<i>GSTT1</i>	22	Делеция	del/del	54 kb делеция	321/327	2,13 (1,07–4,24)	0,02	Русские (мужчины)	[51]
<i>HHEX/IDE</i>	10	rs7923837	g.94481917G>A	Межгенный	204/348	1,07	0,56	Якуты	[13]
<i>HHEX/IDE</i>	10	rs1111875	g.94462882C>G	Межгенный	204/348	1,08	0,68	Якуты	[13]
<i>HHEX/IDE</i>	10	rs1111875	g.94462882C>G	Межгенный	96/96	-	-	Русские	[9]
<i>HHEX/IDE</i>	10	rs1111875	g.94462882C>G	Межгенный	440/264	1,03 (0,64–1,65)	0,99	Русские	[57]
<i>IGF2BP2</i>	3	rs1470579	c.239+11861T>G	Интрон	96/96	1,59 (1,01–2,48)	0,01	Русские	[19]
<i>IGF2BP2</i>	3	rs11927381	c.239+32350A>G	Интрон	559/540	1,33 (1,13–1,56)	0,0006	Русские	[58]
<i>IGF2BP2</i>	3	rs4402960	g.185511687G>T	Интрон	1470/1447	1,05 (0,94–1,19)	0,18	Русские	[14]
<i>IGF2BP2</i>	3	rs11705701	g.3519C>T	Промотор	1470/1447	1,21 (1,1–1,36)	< 0,001	Русские	[14]
<i>IRS1</i>	2	rs2943634	g.227068080A>C	Межгенный	96/96	2,30 (1,23–4,32)	0,03	Русские	[19]
<i>IRS1</i>	2	rs2943641	g.227093745T>A	Межгенный	96/96	2,24 (1,24–4,03)	0,03	Русские	[19]
<i>KCNJ11</i>	11	rs5219	g.5635A>C	K(Lys)>E(Glu)	440/264	1,53 (1,03–2,26)	0,01	Русские	[7]
<i>KCNJ11</i>	11	rs5219	g.5635A>C	K(Lys)> (Glu)	204/348	1,099	0,467	Якуты	[13]
<i>KCNJ11</i>	11	rs5219	g.5635A>C	K(Lys)>E(Glu)	376/210	1,53 (0,99–2,36)	0,029	Русские	[8]
<i>KCNJ11</i>	11	rs5215	g.5635A>C	K(Lys)>E(Glu)	204/348	1,123	0,289	Якуты	[13]
<i>KCNQ1</i>	11	rs163184	c.1795-21928T>C	Интрон	96/96	3,45 (1,20–9,96)	0,03	Русские	[19]
<i>KCNQ1</i>	11	rs2237897	g.397326C>T	Интрон	204/348	1,199	0,16	Якуты	[13]
<i>LPL</i>	8	rs285	c.1019-1582C>T	Интрон	204/348	-	0,03	Якуты	[13]
<i>LPL</i>	8	rs320	c.1322+483T>A	Интрон	486/444	1,24 (1,00–1,53)	0,046	Татары	[44]
<i>LPL</i>	8	rs320	c.1322+483T>A	Интрон	204/348	4,36	< 0,0005	Якуты	[13]
<i>LPL</i>	8	rs328	c.1421C>G	S(Ser)>Y(Ter)	204/348	-	0,47	Якуты	[13]

Окончание таблицы 1

Ген	Хромо-сома	RefSNP	Замена	Эффект	СД2/ контроль	OR (95% CI)	P	Популя-ция	Ссылка
<i>LRP5</i>	11	rs3736228	c.3989C>T	A(Ala)>V(Val)	486/444	1,45 (1,04–2,03)	0,027	Татары	[44]
<i>MC4R</i>	18	rs571312	g.60172536C>A	Межгенный	96/96	8,86 (1,08–72,31)	0,03	Русские	[19]
<i>PPARG</i>	3	rs1801282	c.34C>G	P(Pro)>A(Ala)	96/96	-	-	русские	[34]
<i>PPARG</i>	3	rs1801282	c.34C>G	P(Pro)>A(Ala)	391/556	1,43 (1,10–1,86)	7×10⁻³	русские	[22]
<i>PPARG</i>	3	rs1801282	c.34C>G	P(Pro)>A(Ala)	294/326	0,50 (0,18–1,38)	0,26	Татары	[23]
<i>PPARG</i>	3	rs1801282	c.34C>G	P(Pro)>A(Ala)	204/348	1,063	0,875	Якуты	[13]
<i>PPARG</i>	3	rs3856806	c.1347C>T	H(His)>H(His)	204/348	1,236	0,143	Якуты	[13]
<i>SLC2A2</i>	3	rs11924032	g.14670C>T	Инtron	96/96	1,61 (0,81–3,18)	0,04	Русские	[19]
<i>SLC30A8</i>	8	rs13266634	c.826C>A	R(Arg)>W(Trp)	588/597	1,35 (1,05–1,68)	0,019	Русские	[8]
<i>SLC30A8</i>	8	rs13266634	c.826C>A	R(Arg)>W(Trp)	440/264	1,36 (0,97–1,94)	0,02	Русские	[7]
<i>SCL30A8</i>	8	rs13266634	c.826C>A	R(Arg)>W(Trp)	204/348	1,118	0,368	Якуты	[13]
<i>TCF7L2</i>	10	rs7903146	g.746C>T	Инtron	204/348	1,652	0,133	Якуты	[13]
<i>TCF7L2</i>	10	rs7903146	g.746C>T	Инtron	96/96	-	-	Русские	[34]
<i>TCF7L2</i>	10	rs7903146	g.746C>T	Инtron	391/556	2,04 (1,54–2,71)	7×10⁻⁷	Русские	[22]
<i>TCF7L2</i>	10	rs7903146	g.746C>T	Инtron	169/286	0,51 (0,34–0,76)	0,001	Татары	[33]
<i>TCF7L2</i>	10	rs7903146	g.746C>T	Инtron	440/264	2,48 (1,60–3,84)	0,0002	Русские	[24]
<i>TCF7L2</i>	10	rs12255372	g.103894G>T	Инtron	391/556	-	-	Русские	[34]
<i>TCF7L2</i>	10	rs12255372	g.103894G>T	Инtron	440/264	1,79 (0,95–3,35)	0,18	Русские	[24]
<i>TCF7L2</i>	10	rs12255372	g.103894G>T	Инtron	588/597	1,47 (1,12–1,81)	0,008	Русские	[8]
<i>TMEM18</i>	2	rs2867125	g.622827T>G	Межгенный	96/96	-	-	Русские	[19]
<i>WFS1</i>	4	rs752854	g.15385C>T	Инtron	1112/1097	0,86 (0,75–0,96)	0,013	Русские	[21]
<i>WFS1</i>	4	rs10010131	g.26339A>G	Инtron	1112/1097	0,77 (0,68–0,87)	0,00024	Якуты	[21]
<i>WFS1</i>	4	rs734312	c.1832G>A	R(Arg)>H(His)	1112/1097	0,73 (0,57–0,94)	0,016	Русские	[21]
<i>ZFAND6</i>	15	rs11634397	g.80139880A>G	Межгенный	-	1,58 (0,88–2,84)	0,03	Русские	[19]

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически значимые различия. В анализ были включены только пациенты с СД2 и здоровый контроль.

выполненных в популяциях европеоидов и монголоидов, при этом в популяции японцев этот маркер показал себя как наиболее сильный предиктор заболевания с максимальным показателем соотношения шансов (OR=1,27) [3–4].

Полиморфные варианты гена *CDKN2B2A* (rs10811661) выявили ассоциацию с развитием СД2 у русских, такая же ассоциация была показана в этнической группе якутов [7, 13].

Ген *IGF2BP2* кодирует регулятор ростового фактора, связывающего мРНК и непосредственно влияющего на функционирование и выживание бета-клеток островков Лангерганса. В работе D.A. Chistiakov и соавт. (2012) локус rs11705701 гена *IGF2BP2* показал ассоциацию с СД2, в работе Вахромеевой К.А. (2015) была показана ассоциация с СД2 другого локуса этого гена [9, 14].

Полиморфные локусы rs2283228, rs2237895, rs2237897 гена калиевого потенциал-зависимого канала 1 (*KCNQ*) были впервые идентифицированы в качестве маркеров риска СД2 в полногеномном поисках, проведенных в монголоидной популяции (японцы), а затем и в европеоидных популяциях [15–17].

В популяции русских была показана ассоциация с СД2 локуса rs163184 гена *KCNQ1*, в этнической группе якутов маркер rs5215 гена *KCNQ1* не подтвердил взаимосвязь с СД2 [9, 13].

Ген *SLC2A2* кодирует гликопротеин плазматической мембраны островковых бета-клеток GLUT2, который обеспечивает облегченный двунаправленный транспорт глюкозы. Полиморфный локус rs11920090 гена *SLC2A2* взаимосвязан с уровнем гликемии натощак, а локус rs11924032 ассоциирован с СД2 у русских [18, 19].

Полиморфный локус rs7172432 гена кальций-зависимого домена *C2CD4A* продемонстрировал ассоциацию с развитием СД2 в европейских (включая русскую) и монголоидных популяциях [19, 20].

Известно, что нарушение секреции инсулина зависит от уровня ионов Zn^{2+} в бета-клетках поджелудочной железы. Ассоциация гена *SLC30A8*, продукт которого является белком-транспортером ионов цинка 8 типа ($ZnT-8$), с СД2 установлена в ряде исследований в этнической группе русских [7, 8].

В этнических группах русских и якутов выявлена ассоциация гена вольфрамина *WFS1* с СД2 [21]. Данный ген кодирует трансмембранный гликопротеин эндоплазматического ретикула (вольфрамин), регулирующий гомеостаз кальция в клетках поджелудочной железы и нервной системы. Изменения в структуре протеина, кодируемые полиморфными вариантами гена *WFS1*, могут вызывать нарушение кальциевого обмена, что, в свою очередь, приводит к повреждению секреции инсулина бета-клетками.

Продуктом гена *TCF7L2* является бета-катенин, ядерный рецептор канонического активатора Wnt-сигнального пути. Обнаружено, что уменьшение экспрессии *TCF7L2* коррелирует с низким содержанием РНК $ZnT-8$ в бета-клетках. Ассоциация с полиморфными вариантами гена *TCF7L2* была установлена у русских, татар [22–24]. Вместе с тем в работах Валеевой Ф.В. и соавт. (2017), Вахромеевой К.А. (2015) значимых различий по распределению частот и генотипов данных локусов гена *TCF7L2* в группах пациентов и здоровых лиц у русских и татар выявлено не было [9, 25].

Генетические варианты, участвующие в формировании резистентности к инсулину (варианты генов *PPARG*, *IRS1*, *ADIPOQ* и *ADIPOR2*)

Адипокин секретируется адипоцитами и играет центральную роль в развитии воспалительной реакции, связанной с инсулинорезистентностью, метаболическим синдромом и СД2. Вследствие того, что действие адипонектина на ткани-мишени опосредуется через рецепторы, гены как самого адипонектина, так и рецепторов к нему могут рассматриваться в качестве кандидатных при развитии СД2.

В ходе метаанализа нескольких исследований зарубежных авторов установлена ассоциация аллелей гена адипонектина *ADIPOQ* (rs16861194, rs266729 и rs2241766) с СД2 [26]. В Российской Федерации полиморфные локусы гена *ADIPOQ* ассоциированы с СД2 в популяциях якутов (rs2241766) и татар (rs17366743), в популяции русских ассоциации не выявлены [13, 27–30].

Результаты анализа ассоциаций полиморфных локусов генов рецепторов адипонектина в европеоидных популяциях носят противоречивый характер. В популяциях РФ ассоциация была выявлена для маркеров rs11061971 *ADIPOR2* и rs16928751 *ADIPOR2* у русских [29, 30].

Ген *PPARG* кодирует ядерный рецептор PPAR- γ (молекулярная мишень для гипогликемизирующих препаратов группы глитазонов), экспрессируется преимущественно в жировой ткани. Это первый ген, ассоциации которого с СД2 воспроизведены в разных популяциях, как европейских, так и азиатских [31, 32]. Нуклеотидная замена с.34C>G приводит к появлению аланина вместо пролина в белке в 12 положении (имеет место у 15% европеоидов), что обуславливает повышение транскрипционной активности гена.

Бондарь И.А. и соавт. (2013) в своей работе привели результаты анализа ассоциаций rs1801282 гена *PPARG* (Pro12Ala) с СД2 и показали, что аллельные варианты гена *PPARG* (rs1801284) ассоциированы с риском СД2 в Новосибирской области [22]. Тогда как в работе Avzaletdinova D.Sh. и соавт. (2016) показано отсутствие ассоциации полиморфного локуса rs1801282 гена *PPARG* с СД2 у жителей Башкортостана, также отсутствие ассоциации с СД2 было показано в популяции якутов и русских [13, 33, 34].

IRS1 — это белок-субстрат тирозиновой протеинкиназы инсулинового рецептора, а также рецептора инсулиноподобного фактора роста 1. Экспрессия гена *IRS1* определяется во всех тканях, участвующих в метаболизме глюкозы. Снижение уровня белкового продукта может быть молекулярным маркером инсулинорезистентных состояний и приводить к СД2. Ассоциация *IRS1* с СД2 выявлена у русских [19].

Гены воспаления

Установление в качестве патогенетических звеньев развития СД2 и его осложнений роли хронического воспаления и нарушений ангиогенеза, регуляция которых осуществляется факторами роста и цитокинами, инициировало исследования ассоциаций полиморфизмов генов цитокинов с резистентностью к инсулину и СД2 [35–40].

Коненков В.И. и соавт. (2012) приводят данные анализа ассоциации комбинаций аллельных вариантов

гена *VEGF* (vascular endothelial growth factor — сосудистый эндотелиальный фактор роста) и генов цитокинов (интерлейкин-1, -4, -6, -10 и фактор некроза опухоли α — *IL1B*, *IL4*, *IL6*, *IL10* и *TNFA* соответственно) у больных СД2 женщин русской этнической принадлежности [41]. Всего анализировалось 10 однонуклеотидных полиморфизмов (данные по единичным генам не представлены). Авторы делают вывод, что сочетания аллельных вариантов гена *VEGF* (*A-2578C* и *C+936T*) и генотипов *TNFA* (*A-238G*, *A-308G*, *A-863C*), *IL1B* (*C-31T*), *IL10* (*A-592C*, *A-1082G*), *IL6* (*G-174C*), *IL4* (*C-590T*) могут выступать в качестве генетических маркеров высокого и низкого риска СД2 у женщин европеоидного происхождения. Данные не включены в анализ, поскольку в этой работе не приведено исследований по локусам в отдельности.

В нашем исследовании в этнической группе татар была показана ассоциация с СД2 полиморфных локусов генов хемокинов *CCL20* (*rs6749704*) и *CCL5* (*rs2107538*) (Kochetova O.V. и соавт., 2019) [42].

Гены липидного обмена

В качестве потенциального кандидатного гена СД2 рассматривается ген липопротеинлипазы *LPL*, вовлеченный в регуляцию липидного обмена и патогенез артериальной гипертензии [43]. Исследования по анализу распределения частот полиморфных вариантов гена *LPL* у пациентов с СД2 в этнических группах Российской Федерации малочисленны. Ассоциация выявлена в популяциях якутов и татар [13, 44].

Ген *FABP2* относится к семейству небольших цитоплазматических липидсвязывающих белков. Продукт гена *FABP2*, находясь в эпителии кишечника, связывает жирные кислоты. Полиморфные варианты этого гена связаны с более выраженным подъемом уровня триглицеридов после приема пищи, развитием ожирения и СД2. Ассоциация с СД2 показана в этнической группе татар [45].

Ген *LRP5* кодирует трансмембранный рецептор липопротеинов низкой плотности, который является также рецептором Wnt сигнального пути. Сигнальный путь Wnt играет ключевую роль в регуляции бета-клеточной функции поджелудочной железы, а также является связующим звеном между адипогенезом и остеогенезом [46, 47]. Ассоциация с СД2 показана в этнической группе татар [44].

Гены биотрансформации ксенобиотиков

Окислительный стресс служит важной составляющей патогенеза большинства многофакторных заболеваний, не является исключением и СД2. В работах Азаровой Ю.Э. и соавт. (2017, 2018, 2019) показана ассоциация полиморфных маркеров генов *GCLC* (*rs17883901*), *GPX2* (*rs4602346*), *GSTP1* (*rs1695*) и *GSTT1* (делеция) и *CYBA* с риском развития СД2 у русских [48–51].

Механизм взаимосвязи полиморфных вариантов этих генов с СД2 объясняется увеличением концентрации активных форм кислорода в плазме крови. Усиление окислительного стресса приводит к снижению активности и массы бета-клеток, которые являются весьма уязвимыми ввиду их крайне низких антиоксидантных возможностей [52].

Гены, влияющие на пищевое поведение

Потенциальными кандидатами развития СД2 являются гены *MC4R* (рецептора меланокортинстимулирующего гормона 4) и *FTO* (fat mass and obesity – избыточной массы и ожирения), поскольку одной из частых характеристик пациентов, страдающих СД2, является ожирение.

Продукт гена *MC4R* влияет на регуляцию пищевого поведения (формирование аппетита), а вместе с этим как на контроль массы тела, так и на резистентность к инсулину. Данные крупного метаанализа свидетельствуют об ассоциации полиморфного локуса *rs17782313* гена *MC4R* с СД2 [53].

Ген *FTO* кодирует мессенджер, определяемый во многих тканях, но чаще всего в гипоталамусе — центре контроля пищевого поведения. В полногеномных поисках были выявлены ассоциации полиморфных участков *rs8050136*, *rs9939609*, *rs17817449*, *rs1421085* гена *FTO* с СД2 у жителей Западной Европы, белых американцев и афроамериканцев [54].

Вместе с тем в Российской Федерации ассоциация с риском развития СД2 по локусам генов *MC4R* и *FTO* получена только в исследованиях Суплотовой Л.А. (2014) и Вахромеевой К.А. (2015) у русских [9, 19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В обзоре приведены гены, ассоциированные с СД2, в трех этнических группах РФ. Выявлены как сходные маркеры, характерные для трех популяций, так и различающиеся.

Таким образом, сделан первый шаг в понимании генетической основы СД2 в этнических группах РФ. Анализ данных свидетельствует о том, что полученные на сегодняшний день ассоциации все еще не находят своего применения в клинической практике, поскольку при учете риска необходимо проводить расчет вклада не одного однонуклеотидного локуса, а учитывать аддитивный эффект аллелей различных генов, а также разнообразные факторы внешней среды. Крайне важно проанализировать генетическую эпидемиологию этого заболевания в каждой популяции из-за основных различий в генетическом происхождении и образе жизни различных этнических групп. Раскрытие механизмов патогенеза СД2 поможет понять основы его патофизиологии и способствовать в дальнейшем определению групп высокого риска, проведению профилактических мероприятий и индивидуальной фармакотерапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Рукопись подготовлена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (№20-013-00261) и Министерства науки и высшего образования Российской Федерации НИРН № АААА-А16-116020350031-4.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и возможных конфликтов интересов, связанных с публикацией представленной статьи.

Участие каждого автора. Авзалетдинова Д.Ш., Кочетова О.В., Шарипова Л.Ф. — анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста статьи. Моругова Т.В. — финальный анализ результатов и редактирование текста рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Morris AP, Voight BF, Teslovich TM, et al. Large-scale association analysis provides insights into the genetic architecture and pathophysiology of type 2 diabetes. *Nat. Genet.* 2012;44:981-990. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.2383>
- Scott LJ, Mohlke KL, Bonnycastle LL, et al. A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiply susceptibility variants. *Science.* 2007;316:1341-1345. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1142382>
- Omori S, Tanaka Y, Takahashi A, et al. Association of CDKAL1, IGF2BP2, CDKN2A/B, HHEX, SLC30A8, and KCNJ11 with susceptibility to type 2 diabetes in a Japanese population. *Diabetes.* 2008;57:791-795. doi: <https://doi.org/10.2337/db07-0979>
- Kong X, Xing X, Hong J, et al. Genetic variants associated with lean and obese type 2 diabetes in a Han Chinese population: a case-control study. *Medicine.* 2016;95:e3841. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003841>
- Yunusbayev B, Metspalu M, Metspalu E, et al. The genetic legacy of the expansion of Turkic-speaking nomads across Eurasia. *PLoS Genet.* 2015;11(4):e1005068. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1005068>
- Федорова С.А., Хуснутдинова Э.К. Генофонд народов республики Саха (Якутия): структура, происхождение, генетические взаимоотношения // *Генетика.* — 2010. — Т. 46. — №9. — С. 1244-1246. [Fedorova SA, Khunutdinova EK. Gene pool of peoples from the Republic Sakha (Yakutia): structure, origin, genetic relationships. *Russian Journal of Genetics.* 2010;46(9):1102-1104. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.1134/S1022795410090231>
- Nikitin AG, Potapov VA, Brovkin AN, et al. Association of FTO, KCNJ11, SLC30A8, and CDKN2B Polymorphisms with Type 2 Diabetes Mellitus. *Molecular Biology.* 2015;49(1):103-111. doi: <https://doi.org/10.1134/S0026893315010112>
- Потапов В.А. Поиск генетических маркеров, определяющих предрасположенность к сахарному диабету 2-го типа: Дис. ... канд. мед. наук. — Москва; 2010. [Potapov VA. *Poisk genicheskikh markerov, opredel'ajushhixh predraspolzhennost' k saharnomu diabetu 2-go tipa.* [dissertation] Moskva; 2010. (In Russ.)].
- Вахромеева К.А. Полиморфные генетические маркеры сахарного диабета 2-го типа и их ассоциации с клинико-метаболическими показателями в русской популяции: Дис. ... канд. мед. наук. — Тюмень; 2015 [Vahromeeva KA. *Polimorfnye genicheskije markery saharnogo diabeta 2-go tipa i ih associacii s kliniko-metabolicheskimi pokazateljami v russkoj populjacii.* [dissertation]. Tjumen'; 2015. (In Russ.)].
- Saxena R, Voight BF, Lyssenko V, et al. Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels. *Science.* 2007;316(5829):1331-1336. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1142358>
- Zeggini E, Weedon MN, Lindgren CM, et al. Replication of genome-wide association signals in UK samples reveals risk loci for type 2 diabetes. *Science.* 2007;316(5829):1336-1341. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1142364>
- Reis A, Ye W, Dubois-Laforgue D, et al. Association of a variant in exon 31 of the sulfonylurea receptor 1 (SUR1) gene with type 2 diabetes mellitus in French Caucasians. *Hum. Genet.* 2000;107:138-144. doi: <https://doi.org/10.1007/s004390000345>
- Осокина И.В., Платонов Ф.А. Изучение генетической предрасположенности к сахарному диабету 2 типа в якутской популяции // *Евразийский Союз Ученых (ЕСУ).* — 2018. — Т. 4. — №49. — С. 53-57. [Osokina IV, Platonov FA. *Izuchenie genicheskoi predraspolzhennosti k saharnomu diabetu 2 tipa v jakutskoj populjacii.* *Evrziskij Sojuz Uchenyh (ESU).* 2018;4(49):53-57. (In Russ.)].
- Chistiakov DA, Nikitin AG, Smetanina SA, et al. The rs11705701 G> A polymorphism of IGF2BP2 is associated with IGF2BP2 mRNA and protein levels in the visceral adipose tissue — a link to type 2 diabetes susceptibility. *Rev Diabet Stud.* 2012;9(2-3):112-122. doi: <https://doi.org/10.1900/RDS.2012.9.112>
- Jonsson A, Isomaa B, Tuomi T, et al. A variant in the KCNQ1 gene predicts future type 2 diabetes and mediates impaired insulin secretion. *Diabetes.* 2009;58(10):2409-2413. doi: <https://doi.org/10.2337/db09-0246>
- Unoki H, Takahashi A, Kawaguchi T, et al. SNPs in KCNQ1 are associated with susceptibility to type 2 diabetes in East Asian and European populations. *Nat. Genetics.* 2008;40:1098-1102. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.208>
- Yasuda K, Miyake K, Horikawa Y, et al. Variants in KCNQ1 gene are associated with susceptibility to type 2 diabetes mellitus. *Nat. Genetics.* 2008;40:1092-1097. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.207>
- Dupuis J, Langenberg C, Prokopenko I, et al. New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk. *Nat. Genet.* 2010;42:105-116. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.520>
- Суплотова Л.А., Вахромеева К.А., Бельчикова Л.Н., Носиков В.В. Поиск ассоциаций полиморфных генетических маркеров с сахарным диабетом 2 типа в русской популяции // *Медицинская наука и образование Урала.* — 2014. — Т. 15. — № 4. — С. 25-28. [Suplotova LA, Vahromeeva KA, Bel'chikova LN, Nosikov VV. *Poisk associacij polimorfnyh genicheskikh markerov s saharnym diabetom 2 tipa v russkoj populjacii.* *Medichinskaja nauka i obrazovanie Urala.* 2014;15(4):25-28. (In Russ.)].
- Borglykke A, Grarup N, Sparsø T, et al. Genetic variant SLC2A2 is associated with risk of cardiovascular disease – assessing the individual and cumulative effect of 46 type 2 diabetes related genetic variants. *PLoS One.* 2012;7(11):e50418. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050418>
- Chistiakov DA, Khodyrev DS, Smetanina SA, et al. A WFS1 haplotype consisting of the minor alleles of rs752854, rs10010131, and rs734312 shows a protective role against type 2 diabetes in Russian patients. *Rev Diabet Stud.* 2010;7(4):285-292.
- Бондарь И.А., Филипенко М.Л., Шабельникова О.Ю., Соколова Е.А. Ассоциация полиморфных маркеров rs7903146 гена TCF7L2 и rs1801282 гена PPARG (Pro12Ala) с сахарным диабетом 2 типа в Новосибирской области // *Сахарный диабет.* — 2013. — Т. 16. — №4. — С. 17-22. [Bondar' IA, Filipenko ML, Shabel'nikova OY, Sokolova EA. *Rs7903146 variant of TCF7L2 gene and rs1801282 variant of PPARG2 gene (Pro12Ala) are associated with type 2 diabetes mellitus in Novosibirsk population.* *Diabetes mellitus.* 2013;16(4):17-22. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM2013417-22>
- Авзалетдинова Д.Ш., Шарипова Л.Ф., Кочетова О.В., и др. Анализ ассоциаций полиморфного маркера rs7903146 гена TCF7L2 с сахарным диабетом 2 типа в татарской этнической группе, проживающей в Башкортостане // *Сахарный диабет.* — 2016. — Т. 19. — №2. — С. 119-124. [Avzaletdinova DS, Sharipova LF, Kochetova OV, et al. *The association of TCF7L2 rs7903146 polymorphism with type 2 diabetes mellitus among Tatars of Bashkortostan.* *Diabetes Mellitus.* 2016;19(2):119-124. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM2004138-45>
- Никитин А.Г., Потапов В.А., Бровкин А.Н., и др. Ассоциация полиморфных маркеров гена TCF7L2 с сахарным диабетом типа 2 // *Клиническая практика.* — 2014. — Т. 5. — №1. — С. 4-11. [Nikitin A, Potapov V, Brovkin A, et al. *Association of the polymorphisms of the TCF7L2 genes with type 2 diabetes.* *Clinical Practice.* 2014;5(1):4-11. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract514-11>
- Валеева Ф.В., Киселева Т.А., Хасанова К.Б., и др. Анализ ассоциаций полиморфных маркеров гена TCF7L2 с сахарным диабетом 2-го типа у жителей Республики Татарстан // *Медицинский альманах.* — 2017. — Т. 6. — №51. — С. 126-129. [Valeeva FV, Kiseleva TA, Hasanova KB, et al. *Analiz associacij polimorfnyh markerov gena TCF7L2 s saharnym diabetom 2-go tipa u zhitelej Respubliki Tatarstan.* *Medichinskij al'manah.* 2017;6(51):126-129 (In Russ.)].
- Chu H, Wang M, Zhong D, et al. ADIPOQ polymorphisms are associated with type 2 diabetes mellitus: a metaanalysis study. *Diabetes Metab Res Rev.* 2013; 29(7):532-545. doi: <https://dx.doi.org/10.1002/dmrr.2424>
- Назарова А.М., Шарафетдинов Х.Х., Плотникова О.А., и др. Изучение полиморфного маркера rs266729 гена ADIPOQ у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в российской популяции // *Вопросы диетологии.* — 2018. — Т. 8. — №3. — С. 11-17. [Nazarova AM, Sharafetdinov KH, Plotnikova OA, et al. *A study of the rs266729 polymorphic marker of the ADIPOQ gene in patients with type 2 diabetes mellitus in the Russian population.* *Vopr. dietol. (Nutrition).* 2018;8(3):11-17. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.20953/2224-5448-2018-3-11-17>

28. Авзалетдинова Д.Ш., Кочетова О.В., Шарипова Л.Ф., и др. Ассоциация аллелей гена адипонектина с сахарным диабетом 2-го типа у жителей Башкортостана // *Проблемы эндокринологии*. — 2019. — Т. 65. — №1. — С. 31-38. [Avzaletdinova DS, Kochetova OV, Sharipova LF, et al. Association of adiponectin gene alleles with type 2 diabetes mellitus in residents of Bashkortostan. *Problems of Endocrinology*. 2019;65(1):31-38. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.14341/probl9426>
29. Potapov VA, Chistiakov DA, Dubinina A, et al. Adiponectin and adiponectin receptor gene variants in relation to type 2 diabetes and insulin resistance-related phenotypes. *Rev Diabet Stud*. 2008;5(1):28-37. doi: <https://doi.org/10.1900/RDS.2008.5.28>
30. Ходырев Д.С., Никитин А.Г., Бровкин А.Н., и др. Анализ ассоциации полиморфных маркеров генов ADIPOQ, ADIPOR1 и ADIPOR2 с сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2015. — Т. 18. — №2. [Khodyrev DS, Nikitin AG, Brovkin AN, et al. Association of polymorphisms of the ADIPOQ, ADIPOR1 and ADIPOR2 genes with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2015;18(2):5-11. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.14341/DM201525-11>
31. Gouda HN, Sagoo GS, Harding AH, et al. The association between the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 (PPARG2) Pro12Ala gene variant and type 2 diabetes mellitus: a HuGE review and meta-analysis. *Am. J. Epidemiol*. 2010; 171(6):645-655. doi: <https://doi.org/10.1093/aje/kwp450>
32. Altshuler D, Hirschhorn JN, Klannemark M, et al. The common PPARGgamma Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. *Nat. Genet*. 2000;26(1):76-80. doi: <https://doi.org/10.1038/79216>
33. Avzaletdinova DS, Sharipova LF, Morugova TV, et al. Association of variable rs1801282 locus of PPARG2 gene with diabetic nephropathy. *Russian Journal of Genetics*. 2016;52(8):877-881. doi: <https://doi.org/10.7868/S0016675816080038>
34. Вахромеева К.А., Суплотова Л.А., Носиков В.В. Полиморфные генетические маркеры сахарного диабета 2 типа в русской популяции // *Проблемы эндокринологии*. — 2016. — Т. 62. — №5. — С. 10-11. [Vakhromeeva KA, Suplotova LA, Nosikov VV. Genetic markers of type 2 diabetes in Russian population. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(5):10-11. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.14341/probl201662510-11>
35. Garcia C, Feve B, Ferré P, et al. Diabetes and inflammation: fundamental aspects and clinical implications. *Diabetes Metab*. 2010;36(5):327-338. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2010.07.001>
36. Fadini GP, Sartore S, Agostini C, Avogaro A. Significance of endothelial progenitor cells in subjects with diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(5):1305-1313. doi: <https://doi.org/10.2337/dc06-2305>
37. Шварц В. Воспаление жировой ткани. Часть 2. Патогенетическая роль при сахарном диабете 2 типа // *Проблемы эндокринологии*. — 2009. — Т. 55. — №5. — С. 43-48. [Shvarts V. Inflammation of adipose tissue. Part 2. Pathogenetic role in type 2 diabetes mellitus. *Problems of Endocrinology*. 2009;55(5):43-48. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.14341/probl20095543-48>
38. Willer CJ, Bonnycastle LL, Conneely KN, et al. Screening of 134 single nucleotide polymorphisms (SNPs) previously associated with type 2 diabetes replicates association with 12 SNPs in nine genes. *Diabetes*. 2007;56(1):256-264. doi: <https://doi.org/10.2337/db06-0461>
39. Ho KT, Shiao MY, Chang YH, et al. Association of interleukin-4 promoter polymorphisms in Taiwanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2010;59(12):1717-1722. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2010.04.010>
40. Susa S, Daimon M, Sakabe J, et al. A functional polymorphism of the TNF-alpha gene that is associated with type 2 DM. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2008;369(3):943-947. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.02.121>
41. Коненков В.И., Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф., и др. Ассоциации вариантов гена фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) и генов цитокинов (IL-1B, IL-4, IL-6, IL-10, TNFA) с сахарным диабетом 2 типа у женщин // *Сахарный диабет*. — 2012. — №3. — С. 4-10. [Konenkov VI, Shevchenko AV, Prokof'ev VF, et al. Associations of vascular endothelial growth factor (VEGF) gene and cytokine (IL-1B, IL-4, IL-6, IL-10, TNFA) genes combinations with type 2 diabetes mellitus in women. *Diabetes mellitus*. 2012;3:4-10. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6079>
42. Kochetova OV, Avzaletdinova DS, Morugova TV, Mustafina OE. Chemokine Gene Polymorphisms Association with Increased Risk of Type 2 Diabetes Mellitus in Tatar Ethnic Group, Russia. *Mol Biol Rep*. 2019;46:887-896. doi: <https://doi.org/10.1007/s11033-018-4544-6>
43. Николаев И.В., Мулюкова Р.В., Каюмова Л.Р., и др. Анализ взаимодействия аллелей генов липидного обмена при дислипидемии // *Вавиловский журнал генетики и селекции*. — 2014. — Т. 18. — №4-2. — С. 856-866. [Nikolaev IV, Mulyukova RV, Kayumova LR, et al. Analysis of the interaction of lipid metabolism alleles in dyslipidemia. *Vavilovskii zhurnal genetiki i selectii*. 2014;18(4-2):856-866. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.1134/S1022795419040057>
44. Kochetova OV, Avzaletdinova DS, Sharipova LF, et al. An analysis of the associations of polymorphic variants of the LEPR (rs1137100), LRP5 (rs3736228), and LPL (rs320) genes with the risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Russian Journal of Genetics*. 2019;55(4):495-503. doi: <https://doi.org/10.1134/S1022795419040057>
45. Валеева Ф.В., Хасанова К.Б., Валеева Е.В., и др. Ассоциация полиморфизма rs1799883 гена FBP2 с различными нарушениями углеводного обмена у жителей Республики Татарстан // *Медицинский альманах*. — 2018. — Т. 6. — №57. — С. 116-120. [Valeeva FV, Hasanova KB, Valeeva EV, et al. Associacija polimorfizma rs1799883 gena FBP2 s razlichnymi narushenijami uglevodnogo obmena u zhitelej Respubliki Tatarstan. *Medicinskij almanah*. 2018;6(57):116-120. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.1134/S1022795419040057>
46. Foer D, Zhu M, Cardone RL, et al. Impact of gain-of-function mutations in the low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5) on glucose and lipid homeostasis. *Osteoporosis Intern*. 2017;28(6):2011-2017.
47. Guo YF, Xiong DH, Shen H, et al. Polymorphisms of the low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5) gene are associated with obesity phenotypes in a large family-based association study. *Journal of medical genetics*. 2006;43(10):798-803. doi: <https://doi.org/10.1136/jmg.2006.041715>
48. Азарова Ю.Э., Клесова Е.Ю., Конопля А.И. Роль полиморфизмов генов глутаматцистеинлигазы в развитии сахарного диабета 2 типа у жителей Курской области // *Научный результат. Медицина и фармация*. — 2018. — Т. 4. — №1. — С. 39-52. [Azarova YE, Klyosova EY, Konoplya AI. The role of polymorphisms of glutamate-cysteine ligase in type 2 diabetes mellitus susceptibility in Kursk population. *Research Result. Medicine and Pharmacy*. 2018;4(1):39-52. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-1-39-52>
49. Азарова Ю.Э., Клесова Е.Ю., Бушуева О.Ю., и др. Полиморфный вариант гена GPX2 (rs4902346) и предрасположенность к сахарному диабету 2-го типа // *Медицинская генетика*. — 2020. — Т. 19. — №2. — С. 17-27. [Azarova IE, Klyosova EY, Samgina TA, et al. Polymorphic variant in gpx2 gene (rs4902346) and predisposition to type 2 diabetes mellitus. *Medical Genetics*. 2020;19(2):17-27. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2020.02.17-27>
50. Азарова Ю.Э., Клесова Е.Ю., Самгина Т.А., и др. Роль полиморфных вариантов гена СВВА в патогенезе сахарного диабета 2 типа // *Медицинская генетика*. — 2019. — Т. 18. — №8. — С. 37-48. [Azarova IE, Klyosova EY, Samgina TA, et al. Role of cyba gene polymorphisms in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Medical Genetics*. 2019;18(8):37-48. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.08.37-48>
51. Азарова Ю.Э., Конопля А.И., Полоников А.В. Полиморфизм генов глутатион S-трансфераз и предрасположенность к сахарному диабету 2 типа у жителей Центрального Черноземья // *Медицинская генетика*. — 2017. — Т. 16. — №4. — С. 29-34. [Azarova IE, Konoplya AI, Polonikov AV. Genetic variation in genes for glutathione S-Transferases and susceptibility to type 2 diabetes mellitus in Central Chernozem region of Russia. *Medical Genetics*. 2017;16(4):29-34. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2017.04.29-34>
52. Аметов А.С., Соловьева О.Л. Окислительный стресс при сахарном диабете 2-го типа и пути его коррекции // *Проблемы эндокринологии*. — 2011. — Т. 57. — №6. — С. 52-56. [Ametov AS, Solov'eva OL. Oxidative stress in type 2 diabetes mellitus and methods for its correction. *Problems of Endocrinology*. 2011; 57(6):52-56. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2655-5>
53. Xi B, Takeuchi F, Chandak GR, et al. Common polymorphism near the MC4R gene is associated with type 2 diabetes: data from a meta-analysis of 123,373 individuals. *Diabetologia*. 2012;55:2660-2666. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2655-5>
54. Bressler J, Kao WHL, Pankow JS, Boerwinkle E. Risk of Type 2 Diabetes and Obesity Is Differentially Associated with Variation in FTO in Whites and African-Americans in the ARIC Study. *FTO, Diabetes, and Obesity*. 2010;5(5):e10521. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010521>

55. Осаковский В.Л., Гольдфарб Л.Г., Яковлева М.Н., и др. Изучение вариантов генов, кодирующих субъединицы SUR1 (ген ABCC8) и KIR6 (ген KCNJ11) КАТФ-канала бета-клеток панкреатической железы, ассоциирующихся с диабетом 2 типа у представителей якутской популяции // *Якутский медицинский журнал*. — 2008. — №4(24). — С. 76-77. [Osakovskij VL, Gol'dfarb LG, Jakovleva MN, et al. Izuchenie variantov genov, kodirujushhij sub'edinyicy SUR1 (gen ABCC8) i KIR6 (gen KCNJ11) KATF kanala beta kletok pankreaticheskoj zhelezy, associirujushhij s diabetom 2 tipa u predstavitelej jakutskoj populjacji. *Jakutskij medicinskij zhurnal*. 2008;4(24):76-77. (In Russ.)].
56. Алексеева Л.Л., Гольдфарб Л.Г., Самбуугин Х., и др. Анализ ассоциации полиморфного варианта гена адипонектина (ADIPOQ) с риском развития диабетической ретинопатии у якутов, больных сахарным диабетом типа 2 // *Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова*. — 2011. — Т. 8. — №3. — С. 27-31. [Alexeyeva LL, Goldfarb LG, Sambuugin H, et al. Analysis of adiponectin gene (ADIPOQ) polymorphic variant association with risk of diabetic retinopathy in Yakut female with sugar diabetes of type 2. *Vestnik Severo-Vostochnogo federal'nogo universiteta im. M.K. Ammosova*. 2011;8(3):27-31. (In Russ.)].
57. Khodyrev DS, Nikitin AG, Brovkin AN, et al. The analysis of association between type 2 diabetes and polymorphic markers in the CDKAL1 gene and in the HHEX/IDE locus. *Russian Journal of Genetics*. 2016;52(11):1192-1199. doi: <https://doi.org/10.7868/S0016675816110060>
58. Азарова Ю.Э., Клёсова Е.Ю., Сакали С.Ю., Ковалев А.П. Вклад полиморфизма rs11927381 гена IGF2BP2 в патогенез сахарного диабета 2 типа // *Научные результаты биомедицинских исследований*. — 2020. — Т. 6. — №1. — С. 9-19. [Azarova IE, Klyosova EY, Sakali SY, Kovalev AP. Contribution of rs11927381 polymorphism of the IGF2BP2 gene to the pathogenesis of type 2 diabetes. *Research Results in Biomedicine*. 2020; 6(1):9-19. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2020-6-1-0-2>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Авзалетдинова Диана Шамилевна**, к.м.н., доцент [**Diana S. Avzaletdinova**, MD, PhD, assistant professor]; адрес: Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, д. 3 [address: 3, Lenina street, 450008 Ufa, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1590-6433>; eLibrary SPIN: 5540-6951; e-mail: hypocrat@mail.ru

Моругова Татьяна Вячеславовна, д.м.н., проф. [Tatiana V. Morugova, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7405-486X>; eLibrary SPIN: 2976-9605; e-mail: tmorugova@yandex.ru

Шарипова Ляйсан Фаритовна [Liaisana F. Sharipova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4866-0983>;

eLibrary SPIN: 6997-7627; e-mail: nauruzovaleisan@mail.ru

Кочетова Ольга Владимировна, к.б.н. [Olga V. Kochetova, PhD in Biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2071-0969>; eLibrary SPIN: 3461-3952; e-mail: olga_mk78@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Авзалетдинова Д.Ш., Моругова Т.В., Шарипова Л.Ф., Кочетова О.В. Ассоциация полиморфных локусов предрасположенности к сахарному диабету 2 типа в различных этнических группах Российской Федерации // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №3. — С. 262-272. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12531>

TO CITE THIS ARTICLE:

Avzaletdinova DS, Morugova TV, Sharipova LF, Kochetova OV. Association of polymorphic loci of susceptibility to diabetes mellitus type 2 in various ethnic groups of the Russian Federation. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(3):262-272. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12531>

ПЕРОРАЛЬНЫЙ СЕМАГЛУТИД — НОВАЯ ИННОВАЦИОННАЯ ОПЦИЯ В ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА



© М.В. Шестакова^{1*}, М.Ш. Шамхалова¹, Г.Р. Галстян¹, Л.А. Руюткина², Л.А. Суплотова³

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

²Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск

³Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень

Пероральный семаглутид — первый в классе агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, доступный в форме для приема внутрь. В рамках клинической программы (PIONEER) по изучению эффектов перорального семаглутида было продемонстрировано дозозависимое действие препарата, и в максимальной дозе 14 мг пероральный семаглутид снижал уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) на -1,4%, а массу тела — вплоть до 5 кг от исходных значений. Эффективность перорального семаглутида превосходила эмпаглифлозин 25 мг, лираглутид 1,8 мг и ситаглиптин 100 мг как по степени снижения уровня HbA_{1c}, так и по снижению массы тела, что было продемонстрировано в соответствующих исследованиях клинической программы. С точки зрения сердечно-сосудистых исходов пероральный семаглутид доказал свою безопасность. Пероральная форма имеет свои особенности применения, которые следует учитывать для максимальной эффективности препарата, так как эффективная концентрация препарата зависит от корректности выполнения этих условий. Препарат необходимо принимать ежедневно натощак, запивая половиной стакана воды, за полчаса до приема пищи или других препаратов. Наиболее частые нежелательные явления на терапии семаглутидом (тошнота, диарея и рвота), характерные для класса, носили транзиторный характер и, как правило, проявлялись при повышении дозы препарата.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2-го типа; пероральный семаглутид; гликемический контроль; сердечно-сосудистая безопасность

ORAL SEMAGLUTIDE: THE INNOVATION IN TYPE 2 DIABETES MANAGEMENT

© Marina V. Shestakova^{1*}, Minara Sh. Shamkhalova¹, Gagik R. Galstyan¹, Ludmila A. Ruyatkina², Ludmila A. Suplotova³

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

³Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

Oral semaglutide is the first-in-class glucagon-like peptide-1 receptor agonist available in the form of pills administered per os. PIONEER — the clinical trial program assessing the efficacy and safety of oral semaglutide — demonstrated the dose-dependent efficacy of the drug: the reduction of up to -1,4% in terms of glucose-lowering effects and the decrease of up to 5 kg in terms of weight loss. Moreover, oral semaglutide is superior in this regard compared to empagliflozin 25 mg, liraglutide 1,8 mg and sitagliptin 100 mg according to the dedicated trials of clinical program. From the cardiovascular perspective oral semaglutide has been proven to be safe. Therapeutic concentration of semaglutide in oral form is reached under several conditions: taking tablets on a daily basis in a fasting state with up to half a glass of water and waiting 30 minutes before drinking, eating, or taking other drugs. Most frequent adverse events were GLP-1 associated gastrointestinal reactions (nausea, vomiting and diarrhea), most of the events were transient and occurred generally during dose escalation.

KEYWORDS: type 2 diabetes mellitus; oral semaglutide; glycemic control; cardiovascular safety

Начиная с 2005 г. агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) стали признанным классом препаратов в терапии сахарного диабета 2-го типа (СД2) [1]. Представители этого класса препаратов зарекомендовали себя в качестве эффективной патогенетической опции с позиции значимого сахароснижающего действия, благоприятного влияния на вес и низкого риска развития гипогликемических событий [2].

Помимо этого, российские и зарубежные рекомендации выделяют класс арГПП-1 наряду с классом ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2) как предпочтительные препараты второй линии после метформина у пациентов, имеющих анамнез или высо-

кий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [3, 4]. Дополнительно в руководстве Американского Колледжа Кардиологов совместно с Американской Ассоциацией Сердца в отношении профилактики риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД2 выделяется преимущественное действие арГПП-1 в отношении атеросклеротических событий, в то время как иНГЛТ-2 влияют на хроническую сердечную недостаточность [5].

Метаанализ и результаты крупномасштабного проспективного наблюдательного исследования CAPTURE показали, что в структуре широкой популяции пациентов с СД2 около одной трети уже имеют в истории

болезни данные о сердечно-сосудистых катастрофах и неблагоприятных событиях атеросклеротического генеза [6, 7]. При этом известно, что с позиции гликемического контроля заболевания во всем мире только около половины пациентов с СД2 достигают целевых значений уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) [8–10].

Несмотря на значительную потребность в назначении представителей современных классов сахароснижающих препаратов, как международные, так и российские данные свидетельствуют о низкой частоте их применения. Так, по анализу базы данных США только 5,4% пациентов с СД2 без ССЗ и 4,1% с ССЗ были назначены арГПП-1 [11]. В структуре сахароснижающей терапии, по данным Российского федерального регистра пациентов с СД2, назначение арГПП-1 не превышает 0,3% [12]. Более того, отсутствуют заметные различия по назначению кардиопротективных классов препаратов в зависимости от степени сердечно-сосудистого риска пациентов.

Низкую частоту назначений арГПП-1 частично связывают с тем, что до настоящего времени все представители класса были доступны для применения в форме подкожных инъекций — путь введения, который, вероятно, менее предпочтителен для пациентов, особенно на ранних этапах заболевания. В 2019 г. в США был одобрен к применению уже зарекомендовавший себя представитель класса арГПП-1 — семаглутид, но уже в таблетированной форме для перорального приема [13]. Затем препарат был одобрен в Европе и Японии, а в апреле 2021 г. препарат прошел регистрацию на территории Российской Федерации [14].

В данном обзоре будут освещены ключевые особенности фармакологического профиля перорального семаглутида, а также данные, полученные в ходе исследований клинической программы препарата (PIONEER), совокупно включившей в себя около 9500 пациентов с СД2.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ПЕРОРАЛЬНОГО СЕМАГЛУТИДА

Семаглутид является высокомолекулярным (94% гомологии) рекомбинантным, длительно действующим аналогом человеческого ГПП-1. Возможность перорального применения данного арГПП-1 была достигнута за счет коформуляции с фармацевтически неактивным усилителем абсорбции — SNAC (соль натрия аминокaproиловой кислоты). Усилитель абсорбции за счет изменения локальной кислотности в желудке, а также увеличения проницаемости его слизистой защищает молекулы препарата от деградации пищеварительными ферментами и обеспечивает всасывание мономеров семаглутида через стенку желудка в системный кровоток [15, 16].

Ранние исследования второй фазы клинической программы показали, что, несмотря на длительный период полувыведения семаглутида (около недели), в связи с низкой биодоступностью пероральной формы ($\approx 1\%$) принимать препарат необходимо один раз в день. Более того, с учетом очевидной чувствительности препарата к любым факторам, оказывающим влияние на абсорбцию, было показано, что необходимо соблюдение определенных условий приема, чтобы обеспечить наименьшее влияние этих факторов [15].

Так, необходимо исключить наличие любых посторонних субстратов при применении перорального

семаглутида — будь то еда, напитки или другие препараты. Таблетку семаглутида рекомендуют принимать натощак минимум за 30 мин до еды, запивая чистой водой в объеме не более 120 мл (полстакана), так как в противном случае будет разбавляться его концентрация и нарушаться взаимоотношение активного и вспомогательного компонентов [15]. Концентрация вспомогательного компонента SNAC в составе также была подобрана для оптимизации биодоступности препарата. Было показано, что концентрация SNAC 300 мг обеспечивает наилучшее всасывание семаглутида, а повышение более 300 мг даже несколько снижает конечную концентрацию препарата в кровотоке. В этой связи не рекомендуют применение более одной таблетки перорального семаглутида, так как это может негативно сказаться на абсорбции препарата [17].

Несмотря на возможную вариабельность концентрации препарата, было продемонстрировано, что равновесная концентрация после ежедневного приема перорального семаглутида достигалась к концу первого месяца терапии [17]. В исследовании второй фазы по определению оптимальной дозы семаглутида в составе таблетки было показано, что хотя пероральное применение характеризуется низкой биодоступностью, с позиции клинической эффективности, безопасности и переносимости были достигнуты сопоставимые результаты между инъекционной и пероральной формой препарата [18].

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА

На основании исследований второй фазы в клиническую программу третьей фазы (PIONEER) были отобраны дозы 3 мг (инициирующая), 7 мг, 14 мг (терапевтические) перорального семаглутида для возможности поэтапной эскалации дозы препарата с целью нивелирования характерных для арГПП-1 диспептических явлений и достижения максимальной клинической эффективности. Применение перорального семаглутида у пациентов в рамках клинической программы осуществлялось в соответствии с вышеописанными условиями приема [18].

Данные клинической программы анализировались в соответствии с руководством международного совета по гармонизации технических требований к регистрации лекарств для медицинского применения (ICN) с кодовым номером E9. Для расчета результатов были использованы две оценки эффектов, достигнутых в исследовании: оценка по стратегии терапии и оценка по эффективности препарата. Первая оценивала результат в каждой группе всех рандомизированных пациентов исследования независимо от того, назначались ли пациентам дополнительные препараты или они прекращали прием исследуемого препарата. В данном обзоре представлены результаты в соответствии со вторым способом оценки эффективности препарата, поскольку так результаты не скомпрометированы дополнительными терапевтическими интервенциями для лечения СД2 у пациентов, включенных в программу исследований (рис. 1) [19, 20].

Клиническая программа разработки перорального семаглутида состояла из 8 исследований третьей фазы и включила 9543 пациента. Было проведено исследование семаглутида в сравнении с плацебо в качестве монотерапии (PIONEER 1), в дополнение к инсулину (PIONEER 8) и у пациентов с нарушением функции почек

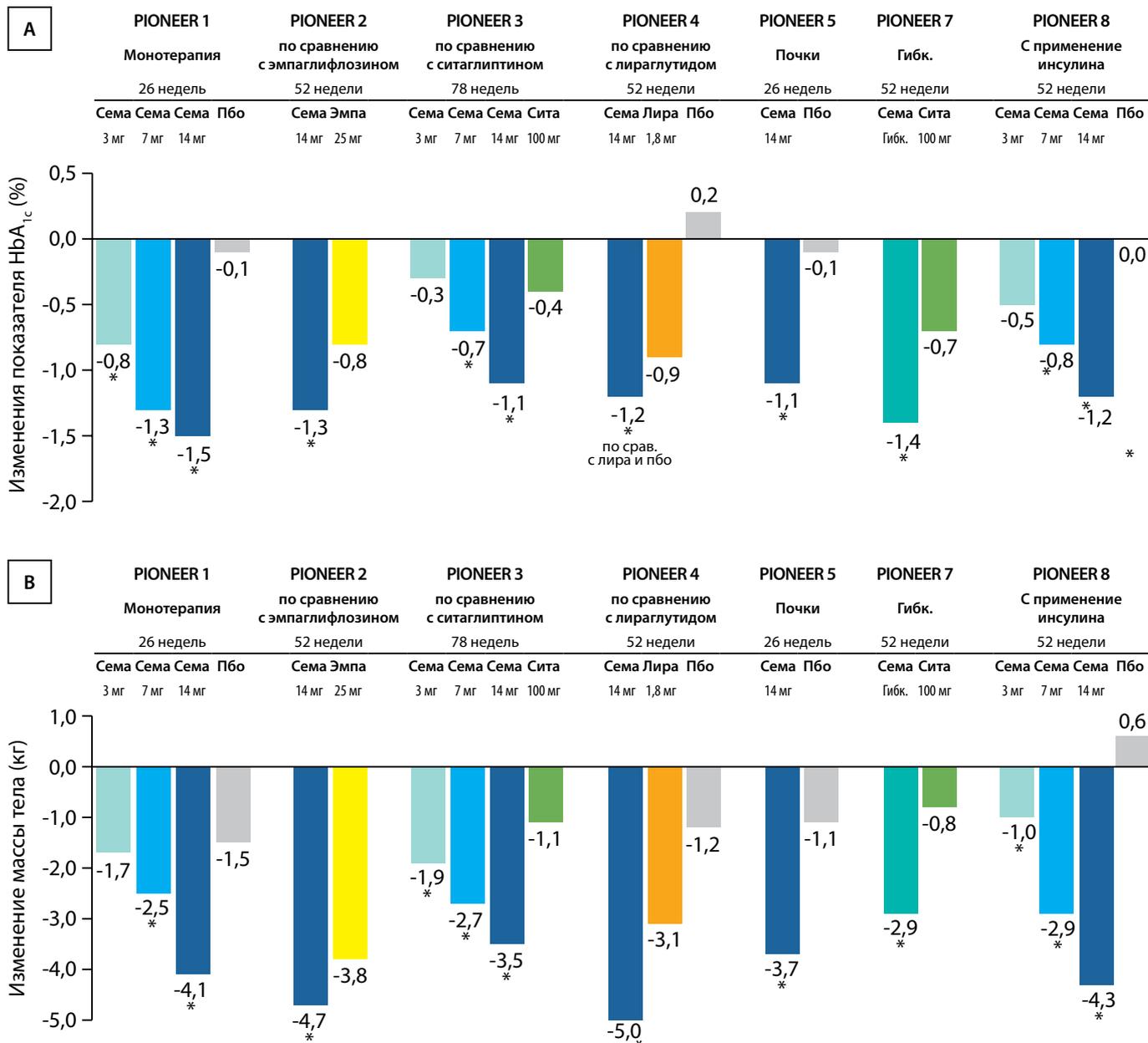


Рис. 1. Результаты анализа оценки эффективности препарата в исследованиях клинической программы PIONEER.

А — эффективность по влиянию на HbA_{1c}; Б — влияние препаратов на вес.

(PIONEER 5). Семаглутид также сравнивался с активным контролем, например, с ситаглиптином (PIONEER 3), эмпаглифлозином (PIONEER 2), лираглутидом (PIONEER 4). Было проведено сравнительное исследование гибкой дозы семаглутида с ситаглиптином (PIONEER 7). Основными конечными точками в исследованиях гликемиче-

ского контроля были степень снижения гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), веса и процент достижения целей терапии. Клиническая программа включала также исследование сердечно-сосудистой безопасности (PIONEER 6).

Основные характеристика пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 1. Основные характеристики пациентов, включенных в программу PIONEER

Особенность / группа сравнения	Плацебо-контролируемые исследования			Исследования с активным контролем			
	PIONEER 1	PIONEER 5	PIONEER 8	PIONEER 4	PIONEER 2	PIONEER 3	PIONEER 7
	моно-	ХБП	инсулин	лира-	эмпа-	сита-	сита-
Пациенты, n	703	324	731	711	822	1864	504
Возраст, лет	55 (11)	70 (8)	61 (10)	56 (10)	58 (10)	58	57 (9,9)
Длительность СД2, лет	3,5 (4,9)	14 (8,0)	15 (8,1)	7,6 (5,5)	7,5 (6,1)	8,6	8,8 (6,2)
HbA _{1c} , %	8,0	8,0	8,2	8,0	8,1	8,3	8,3
Вес, кг	88,1	90,8	85,9	94,0	91,6	91,2	88,6

МОНОТЕРАПИЯ ПЕРОРАЛЬНЫМ СЕМАГЛУТИДОМ

В исследовании PIONEER 1 оценивались эффективность и безопасность монотерапии пероральным семаглутидом в сравнении с плацебо у пациентов с СД2, находящихся только на диете в сочетании с физическими упражнениями. Совокупно в исследовании участвовали 703 пациента с некомпенсированным СД2 (HbA_{1c} 7–9%). Пациенты были распределены в 4 группы: 3 группы находились на терапии пероральным семаглутидом в дозах 3 мг, 7 мг, 14 мг соответственно; в 4-й группе пациенты принимали плацебо. По результатам 26 недель терапии скорректированная по плацебо разница снижения HbA_{1c} в группе семаглутида варьировала от -0,7% до -1,4% ($p < 0,001$ для всех доз). На фоне терапии семаглутидом 14 мг было продемонстрировано наиболее значимое снижение веса (на -2,3 кг большее снижение в сравнении с плацебо). Наиболее частыми нежелательными явлениями были транзиторные диспептические явления средней и легкой степени тяжести — характерное явление для представителей класса арГПП-1 [21].

ИНТЕНСИФИКАЦИЯ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

В исследовании PIONEER 2 применение перорально семаглутида в дозе 14 мг сравнивалось с применением иНГЛТ-2 — эмпаглифлозином 25 мг. Исследование длилось 52 недели, и в нем принял участие 821 пациент. Средняя длительность СД2 составила примерно 7 лет, а исходный уровень HbA_{1c} около 8%, средний вес пациентов был 92 кг. На 26-й неделе терапии на фоне приема перорального семаглутида было отмечено значимое снижение HbA_{1c} (-1,4% против -0,9%, $p < 0,0001$). Что более существенно, значимая разница удерживалась и до завершения исследования на 52-й неделе (-1,3% против -0,8%, $p < 0,0001$). Около 72% пациентов в группе семаглутида достигли цели терапии по снижению $HbA_{1c} < 7%$ против 48% на терапии эмпаглифлозином. На фоне применения обоих препаратов было продемонстрировано снижение веса: на 26-й неделе снижение составило -4,2 кг и -3,8 кг на фоне терапии семаглутидом и эмпаглифлозином соответственно. Однако на терапии эмпаглифлозином дальнейшего снижения веса в ходе исследования не наблюдалось, в то время как у пациентов на фоне применения перорального семаглутида продолжалась дальнейшая коррекция массы тела (-4,7 кг против -3,8 кг, $p = 0,01$) [22].

В исследовании PIONEER 4 сравнение эффективности и безопасности перорального семаглутида 14 мг оценивалось против терапии инъекционным арГПП-1 — лираглутидом 1,8 мг. Исследование имело двойное заслепление с позиции приема препаратов: пациенты принимали препарат исследования и плацебо в соответствующей форме выпуска, а для целей полного контроля эффекта была введена группа полного плацебо. По завершении исследования в группе терапии семаглутидом было отмечено значимое превосходство как по снижению HbA_{1c} , так и по снижению веса в сравнении с лираглутидом и плацебо (снижение HbA_{1c} : -1,2%, -0,9% и 0,2% соответственно; веса: -5,0 кг, -3,1 кг и -1,2 кг соответственно). Как было отмечено ранее, частота нежелательных явлений на фоне терапии семаглутидом сопоставима с клас-

сом арГПП-1. В исследовании PIONEER 4 у пациентов на фоне терапии пероральным семаглутидом 14 мг был сходный профиль нежелательных явлений в сравнении с лираглутидом 1,8 мг с наиболее частым проявлением гастроинтестинальных реакций в виде тошноты, диареи или рвоты. Все явления имели среднюю или легкую степень тяжести и носили транзиторный характер, пик развития эпизодов тошноты приходился на 8-ю неделю с дальнейшим затуханием частоты этого явления [23].

В исследованиях PIONEER 3 и PIONEER 7 пероральный семаглутид в дозах 3, 7 и 14 мг сравнивался с терапией ситаглиптином 100 мг у пациентов, находящихся на терапии 1–2 сахароснижающими препаратами. Длительность СД2 составила около 9 лет, средний HbA_{1c} 8,3%, а масса тела — 90 кг.

Исследование PIONEER 3 длилось 78 недель и продемонстрировало, что к 26-й неделе уже была достигнута первичная конечная точка в отношении превосходства по снижению HbA_{1c} на фоне терапевтических доз семаглутида 7 мг (-1,1%) и 14 мг (-1,4%) в сравнении с ситаглиптином 100 мг. По завершении исследования к 78-й неделе преимущество терапевтических доз семаглутида над ситаглиптином сохранялось. К 78-й неделе также было продемонстрировано значимое снижение веса в группе семаглутида 3, 7 и 14 мг по сравнению с ситаглиптином 100 мг: -1,9, -2,2, -3,4 кг и -1,1 кг соответственно [24].

Другое исследование сравнения перорального семаглутида с ситаглиптином — PIONEER 7 — имело свои особенности. Хотя оно и было рандомизированным, но было приближено к реальной практике: исследование было открытым, дозу семаглутида пациентам повышали в зависимости от компенсации гликемии или переносимости препарата. Основной конечной точкой было достижение целей терапии — $HbA_{1c} < 7,0%$. Исследование также состояло из двух фаз по 52 нед. В первой фазе пациенты ($n = 504$) принимали препараты в соответствии с рандомизацией, во второй пациенты, находившиеся на терапии пероральным семаглутидом, продолжали прием, а пациенты из группы ситаглиптина были перерандомизированы в группу продолжающих прием ситаглиптина или переключающихся на терапию семаглутидом.

По завершении первой фазы исследования PIONEER 7 структура распределения доз семаглутида 3, 7 и 14 мг составила 10, 30 и 60% соответственно, что позволило 63% пациентов достигнуть $HbA_{1c} < 7%$ в сравнении с 23% на терапии ситаглиптином 100 мг. Средняя межгрупповая разница снижения HbA_{1c} составила -0,7%. Во второй фазе пациенты, находившиеся исходно на терапии семаглутидом, поддерживали устойчивый гликемический контроль вплоть до завершения исследования на 104-й неделе, к тому же демонстрировали дальнейшее снижение веса (-2,8 кг на 52-й неделе и -3,7 кг на 104-й неделе). Пациенты, которые оставались на терапии ситаглиптином 100 мг в период 52–104-й недели, демонстрировали повышение HbA_{1c} на +0,1%, в то время как у пациентов, переключившихся на семаглутид при распределении доз 13, 20 и 66 соответственно, была продемонстрирована тенденция на дальнейшее снижение HbA_{1c} -0,3%, притом большее число пациентов имело уровень $HbA_{1c} < 7,0%$ (53% против 29%) (рис. 2) [25, 26].

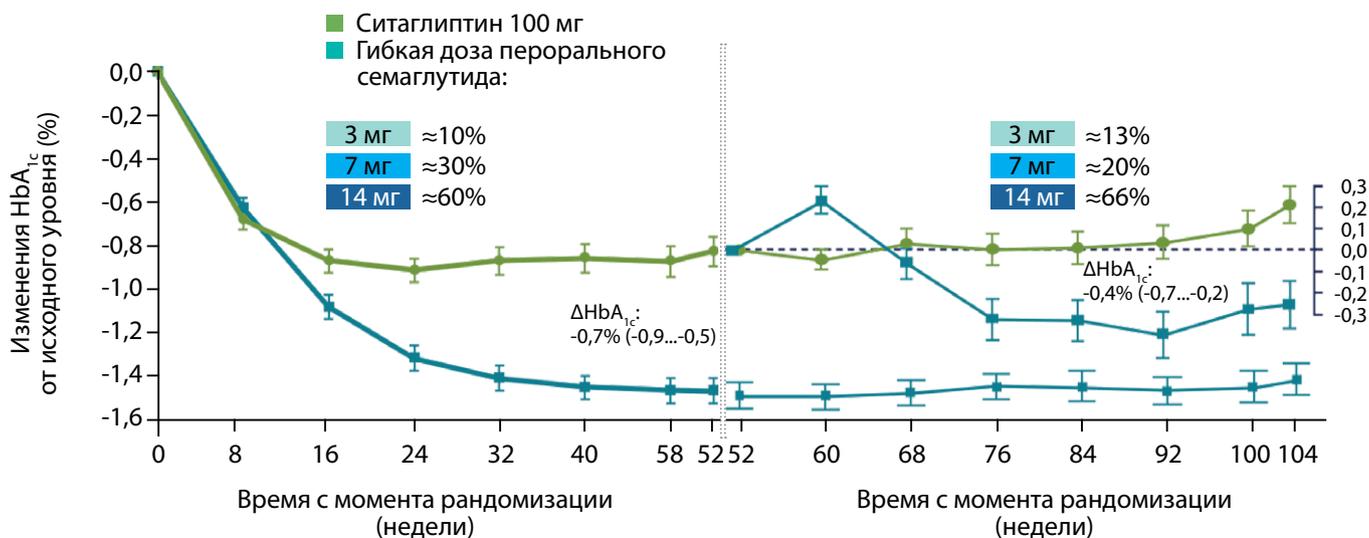


Рис. 2. Снижение уровня гликированного гемоглобина от исходного в исследовании PIONEER 7 при гибкой коррекции дозы семаглутида. Представлены обе фазы исследования с соответствующим распределением дозы семаглутида по завершении каждой из фаз.

ИССЛЕДОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ДЛИТЕЛЬНЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И В ОСОБЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИТУАЦИЯХ

В исследовании PIONEER 8 участвовали пациенты, находившиеся на инсулинотерапии. Они были несколько старше пациентов вышеупомянутых исследований, и средняя длительность СД2 составляла 15 лет. В исследовании оценивали эффективность терапии семаглутидом в дозах 3, 7 и 14 мг на фоне продолжающейся инсулинотерапии (с метформином или без него), также в исследовании была группа плацебо. В исследовании был рандомизирован 731 пациент в соотношении 1:1:1:1. Средняя исходная доза инсулина составляла около 60 Ед.

По результатам исследования было показано, что во всех группах терапии семаглутидом наблюдалось значимое изменение HbA_{1c}: -0,5, -1,0, -1,4% соответственно дозе. У большой доли пациентов удалось достичь целей терапии к окончанию исследования, в частности, достижение HbA_{1c} <6,5% было отмечено у 11,6, 19,5, 38,7 и 2,3% для 3, 7, 14 мг и плацебо соответственно. Также было продемонстрировано значимое снижение веса в группе терапии семаглутидом от -1,0 кг до -4,3 кг в сравнении с плацебо [27]. Эффективность терапии семаглутидом не зависела от исходного типа применяемого режима инсулина, будь то базальный, базис-болюсный или двухфазный режим [28].

Более того, дополнительная сахароснижающая терапия требовалась меньшей доле пациентов в группе семаглутида: 29,3, 18,1, 17,1 и 36,4% для 3, 7, 14 мг и плацебо соответственно. Аналогичная ситуация наблюдалась и с позиции интенсификации инсулина, она потребовалась 27,2, 17,6, 13,8 и 32,6 пациентов для 3, 7, 14 мг и плацебо соответственно [27]. Дополнительно на фоне терапии семаглутидом было отмечено в среднем снижение требуемой дозы инсулина на 2–9 Ед, в то время как среднее повышение дозы в группе плацебо составило 7–9 Ед [28].

Возможность применения перорального семаглутида оценивалась и у пациентов с различными коморбидными состояниями. В ранних фармакокинетических ис-

следованиях не было продемонстрировано значимого влияния на концентрацию семаглутида при нарушениях функции почек и печени [17, 29]. В этой связи коррекция дозы семаглутида при данных нарушениях не требуется.

Клиническая эффективность семаглутида при нарушении функции почек оценивалась в исследовании PIONEER 5. В это исследование были рандомизированы 324 пациента в возрасте 70 лет, с длительностью СД 2 14 лет и со средней расчётной скоростью клубочковой фильтрации 48 мл/мин/1,73 м². Пациенты находились на сопутствующей терапии метформином и/или производными сульфонилмочевины, на терапии базальным инсулином (с или без метформина). По результатам исследования на терапии семаглутидом в дозе 14 мг у пациентов с нарушением функции почек наблюдалось значимое снижение HbA_{1c} на -1,1% и снижение веса на -3,7 кг в сравнении с плацебо (-0,1% и -1,1 кг). Эффект терапии не зависел от исходной скорости клубочковой фильтрации. Также в исследовании отметили отсутствие негативного влияния семаглутида на фильтрационную способность почки и тенденцию по снижению показателя отношения альбумина к креатинину на фоне терапии [30].

Потенциальные особенности действия препарата на фоне коморбидных состояний могут определяться наличием заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта и приёмом дополнительных препаратов. Было продемонстрировано, что наличие таких заболеваний, как хронических гастрит или гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь не оказывает влияния на эффективную концентрацию семаглутида, соответственно, коррекции дозы у данной группы пациентов не требуется [31]. Дополнительно отдельно было отмечено отсутствие влияния приема ингибиторов протонной помпы (омепразола) на параметры концентрации перорального семаглутида. Однако в этом же анализе обратили внимание на некоторое повышение экспозиции левотироксина при одновременном приеме с пероральным семаглутидом. Соответственно, исследователи рекомендуют производить мониторинг параметров щитовидной железы в подобных клинических ситуациях [32].

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ АНАЛИЗЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПЕРОРАЛЬНОГО СЕМАГЛУТИДА

По завершении клинической программы был проведен обобщающий метаанализ общей клинической эффективности и безопасности семаглутида для приема внутрь в терапевтических дозах 7 мг и 14 мг. По результатам анализа по всем исследованиям PIONEER было получено, что в сравнении с плацебо семаглутид в среднем снижал HbA_{1c} на 1,04% (-1,26%, -0,83%), а в сравнении с любыми препаратами сравнения значимо превосходил их по эффекту на HbA_{1c} на дополнительные -0,33% (-0,46%, -0,21%). При этом по сравнению с любыми активными препаратами почти в 1,5 раза была выше вероятность достичь HbA_{1c} <7,0%. Влияние на вес также было более значимым как по сравнению с плацебо, так и по сравнению с активными препаратами (-2,52 кг (-3,37 кг, -1,67 кг)). Риск любых нежелательных явлений (общий профиль безопасности, серьезные нежелательные явления, гипогликемии, панкреатит) в целом не отличался на фоне терапии семаглутидом, плацебо или активным контролем. Однако, как отмечено ранее, на фоне терапии семаглутидом была отмечена более высокая частота диспептических расстройств (тошнота примерно в 3 раза чаще, чем в группах сравнения) [33].

В других анализах оценивали влияние разных факторов на продемонстрированную эффективность семаглутида в клинической программе PIONEER. Было показано, что клиническая эффективность препарата дозозависимая, но не зависит от исходного профиля пациента, будь то раса [34], возраст [34], длительность СД 2 [36] или фоновая сахароснижающая терапия (метформин, производные сульфонилмочевины, иНГЛТ-2, инсулин или другие и их комбинации) [23].

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

Ранее семаглутид изучался на предмет сердечно-сосудистой безопасности в форме препарата для подкожного введения в исследовании SUSTAIN 6. Исследование продолжалось более 2 лет и обладало достаточной базой для демонстрации сердечно-сосудистого преимущества препарата. По результатам исследования SUSTAIN 6 было установлено, что добавление инъекционного семаглутида к стандарту терапии пациентов с СД2 и высоким сердечно-сосудистым риском приводило к снижению относительного риска наступления неблагоприятного исхода (MACE) на четверть по сравнению с плацебо [отношение рисков (ОР) 95% ДИ 0,74 (0,58–0,95)] [25]. Притом при последующих анализах было показано, что этот эффект был стабилен на протяжении всего исследования и не зависел ни от исходного сердечно-сосудистого риска или наличия микрососудистых осложнений в анамнезе, ни от длительности СД2, ни от других антропометрических характеристик включенных пациентов [28–31].

Несмотря на упомянутые результаты исследования SUSTAIN 6, в отношении семаглутида для перорального применения, как для всех новых препаратов, также должно было быть удовлетворено требование подтвердить отсутствие негативного действия препарата на сердечно-сосудистую систему [32]. Таким образом, в клинической программе перорального семаглутида отдельное

место заняло исследование сердечно-сосудистых исходов — PIONEER 6. Исследование имело сходный дизайн с SUSTAIN 6, но преследовало своей целью подтвердить безопасность препарата, поэтому было непродолжительным (меньше 16 мес) и не стремилось набрать достаточную мощность для доказательства преимущества. В исследование вошли 3183 пациента, около 85% пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, средний возраст составил 66 лет, а длительность СД2 — около 15 лет.

По результатам исследования PIONEER 6 было продемонстрировано, что пероральный семаглутид в дозе 14 мг был безопасен и численно снижал риск крупных сердечно-сосудистых катастроф на 21% [ОР 95% ДИ 0,79 (0,57–1,11), p=0,2]. В отношении вторичной конечной точки обращает на себя внимание то, что на фоне терапии пероральным семаглутидом снижался риск сердечно-сосудистой смерти [снижение на 51%; ОР 95% ДИ 0,49 (0,27–0,92), p=0,03]; а также соразмерно был ниже относительный риск смерти по любым причинам [снижение на 49%; ОР 95% ДИ 0,51 (0,51–0,84), p=0,008] (рис. 3) [33].

В дальнейшем, с учетом сходного дизайна SUSTAIN 6 и PIONEER 6, сопоставимости и однонаправленности полученных результатов, был проведен ряд совокупных анализов, включивших популяцию обоих исследований. Совокупная популяция объединенных данных составила 6480 участников. Было получено, что совокупный эффект семаглутида остается примерно в тех же рамках — на 24% снижение относительного риска MACE [ОР 95% ДИ 0,76 (0,62–0,92)]. При этом эффект опять же был однороден по подгруппам исходного сердечно-сосудистого риска [34].

Дополнительно, устойчивость результатов по совокупной популяции пациентов в исследованиях сердечно-сосудистой безопасности семаглутида проанализировали с позиции классификации исходного риска в исследовании REWIND, в котором исследовалась безопасность дулаглутида у пациентов с множественными сердечно-сосудистыми факторами риска. По результатам данного анализа в исследованиях с семаглутидом 2170 пациентов характеризовались как пациенты с факторами риска, а 4130 — с анамнезом ССЗ. Полученные данные свидетельствовали об однородном эффекте семаглутида у обеих групп пациентов [35].

Это было подтверждено в недавнем анализе, который также включал популяцию исследований SUSTAIN 6 и PIONEER 6. В этом анализе полностью сопоставили исходный профиль пациентов на терапии семаглутидом с исходным профилем пациентов на терапии дулаглутидом в исследовании REWIND. По результатам проведенного сбалансированного непрямого анализа было получено, что 2633 пациента на терапии семаглутидом для подкожного применения и 2491 пациент на терапии пероральным семаглутидом удовлетворяли исходному профилю сердечно-сосудистого анамнеза пациентов в исследовании REWIND. Было показано, что в подобной популяции пациентов на терапии семаглутидом в сравнении с плацебо снижался риск MACE на 33% (p<0,001), а в сравнении с дулаглутидом — на 24% [ОР 95% ДИ 0,76 (0,58–0,99), p=0,04] [36].

Дальнейшее исследование сердечно-сосудистых преимуществ перорального семаглутида изучается

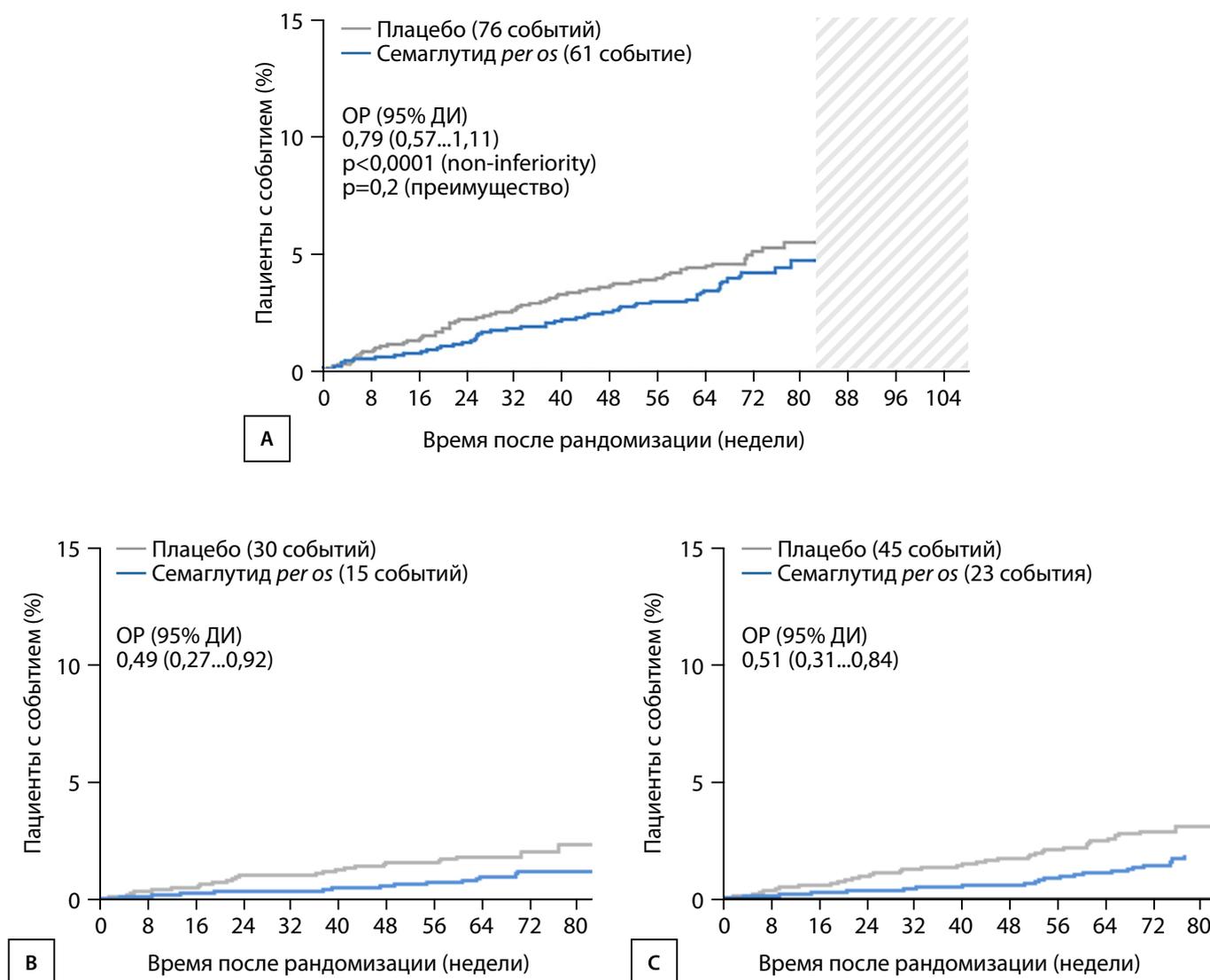


Рис. 3. Время до первого комбинированного исхода крупных сердечно-сосудистых событий.

А — кривые Каплана-Мейера по времени наступления МАСЕ [комбинированного крупного сердечно-сосудистого события — сердечно-сосудистой смерти, инсульта без смертельного исхода, инфаркта без смертельного исхода]. В — частота сердечно-сосудистой смерти и смерти по любой причине. ОР — относительный риск, ДИ — доверительный интервал.

в крупномасштабном исследовании SOUL: совокупная популяция — 9650 пациентов, продолжительность 5 лет (NCT03914326). Результаты исследования будут представлены ближе к 2025 г. [37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом нарастающего числа пациентов с СД2 и бремени, которое ложится как на пациентов, так и на врачебное сообщество, необходимо шире внедрять терапевтические опции, отраженные в клинических рекомендациях всего мира. Появление перорального семаглутида знаменует собой новый этап, так как предоставляет возможность более раннего назначения арГПП-1, доказавших свою значимую клиническую эффективность.

Данные клинической программы PIONEER подтверждают значимое преимущество перорального семаглутида перед другими сахароснижающими препаратами, влияние препарата на вес, а также его профиль безопасности.

Вероятно, семаглутид в форме таблеток позволит преодолеть барьер инъекционного назначения арГПП-1.

Однако стоит помнить об особенностях как самого препарата, так и класса в целом, и настраивать пациентов в отношении соблюдения режима применения перорального семаглутида как с позиции достижения максимальной клинической эффективности, так и с учетом скорости титрации дозы для определения ее переносимости.

Важно помнить, что это первый арГПП-1, доступный в форме таблеток, и для корректного полного всасывания препарат необходимо принимать натощак, запивая половиной стакана воды за 30 мин до еды или приема других препаратов. Пациентам необходимо разъяснять, что ожидаемые эффекты тошноты могут возникать при инициации и эскалации терапии и что эти явления носят временный характер.

С учетом современных рекомендаций расширения использования арГПП-1 у разных профилей пациентов, наличие пероральной формы семаглутида при соблюдении вышеописанных условий поможет расширить успешную практику применения этих препаратов (или препаратов этого класса) на ранних этапах заболевания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Финансирование. Написание обзора выполнено без привлечения финансирования со стороны третьих лиц

Конфликт интересов. Шестакова М.В., Шамхалова М.Ш., Галстян Г.Р., Рюаткина Л.А., Суплотова Л.А. получили вознаграждение за участие в научных докладах компании Ново Нордиск и других фармацевтических компаний. Все авторы статьи принимали участие в клинической программе разработки перорального семаглутида, а также в экспертном совете, посвященном клиническому внедрению препарата. Подготовка статьи выполнена при поддержке компании Ново Нордиск.

товка статьи выполнена при поддержке компании Ново Нордиск.

Участие авторов. Шестакова Марина Владимировна — редактирование и финальное утверждение рукописи; Шамхалова Минара Шамхаловна — редактирование и финальное утверждение рукописи; Галстян Гагик Радикович, — редактирование и финальное утверждение рукописи; Рюаткина Людмила Александровна — редактирование и финальное утверждение рукописи; Суплотова Людмила Александровна — редактирование и финальное утверждение рукописи. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Rodbard HW. The Clinical Impact of GLP-1 Receptor Agonists in Type 2 Diabetes: Focus on the Long-Acting Analogs. *Diabetes Technol Ther.* 2018;20(S2):S2-33-S2-41. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2018.0103>
- Nauck MA, Meier JJ. Management of endocrine disease: Are all GLP-1 agonists equal in the treatment of type 2 diabetes? *Eur J Endocrinol.* 2019;181(6):R211-R234. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0566>
- American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care.* 2020;43(S1):S98-S110. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-S009>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: Клинические рекомендации (Вып. 9) // *Сахарный диабет.* — 2019. — Т. 22. — №51. — С. 1-144. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus.* 2019;22(S1):1-144 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM22151>
- Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(10):e177-e232. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.010>
- Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):83. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0728-6>
- Mosenzon O, et al. CAPTURE: a cross-sectional study of the contemporary (2019) prevalence of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes across 13 countries. Abstract # 158 (Conference proceedings). 56th Annual Meeting of the European-Association-for-the-Study-of-Diabetes (EASD), ELECTR NETWORK. 2020.
- Lipska KJ, Yao X, Herrin J, et al. Trends in Drug Utilization, Glycemic Control, and Rates of Severe Hypoglycemia, 2006–2013. *Diabetes Care.* 2017;40(4):468-475. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-0985>
- Gagliardino JJ, Atanasov PK, Chan JCN, et al. Resource use associated with type 2 diabetes in Africa, the Middle East, South Asia, Eurasia and Turkey: results from the International Diabetes Management Practice Study (IDMPS). *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2017;5(1):1-10. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2016-000297>
- Shestakova M, et al. *Epidemiology of diabetes in Russian Federation: What has changed over 2007-2019 yr?* Abstract #339 (Conference proceedings). 56th Annual Meeting of the European-Association-for-the-Study-of-Diabetes (EASD), ELECTR NETWORK. 2020.
- Pantalone KM, Misra-Hebert AD, Hobbs TM, et al. Antidiabetic treatment patterns and specialty care utilization among patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):54. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0699-7>
- Vikulova O, et al. *Glucose lowering medications use according to cardiac complications in patients with type 2 diabetes in real clinical practice.* Abstract # 890. (Conference proceedings) 56th Annual Meeting of the European-Association-for-the-Study-of-Diabetes (EASD), ELECTR NETWORK. 2020.
- Rybelsus. Prescribing information. Novo Nordisk Inc; 2020. [Internet]. Accessed April 20, 2020. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/209637s003lbl.pdf
- Ребелсак®. ЛП-006910. [Internet]. Available from: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=5906891a-6bf5-4eda-9ddf-982fe3d32f4b&t=
- Buckley ST, Bækdal TA, Vegge A, et al. Transcellular stomach absorption of a derivatized glucagon-like peptide-1 receptor agonist. *Sci Transl Med.* 2018;10(467):eaar7047. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aar7047>
- Brayden DJ, Gleeson J, Walsh EG. A head-to-head multi-parametric high content analysis of a series of medium chain fatty acid intestinal permeation enhancers in Caco-2 cells. *Eur J Pharm Biopharm.* 2014;88(3):830-839. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2014.10.008>
- Granhall C, Donsmark M, Blicher TM, et al. Safety and Pharmacokinetics of Single and Multiple Ascending Doses of the Novel Oral Human GLP-1 Analogue, Oral Semaglutide, in Healthy Subjects and Subjects with Type 2 Diabetes. *Clin Pharmacokinet.* 2019;58(6):781-791. doi: <https://doi.org/10.1007/s40262-018-0728-4>
- Davies M, Pieber TR, Hartoft-Nielsen M-L, Hansen OKH, Jabbour S, Rosenstock J. Effect of Oral Semaglutide Compared With Placebo and Subcutaneous Semaglutide on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA.* 2017;318(15):1460. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.14752>
- fda.gov [Internet]. E9(R1) Statistical Principles for Clinical Trials: Addendum: Estimands and Sensitivity Analysis in Clinical Trials. [cited 2021 May 18]. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM582738.pdf>. (Ссылка активна на июнь 2021 года).
- Aroda VR, Saugstrup T, Buse JB, et al. Incorporating and interpreting regulatory guidance on estimands in diabetes clinical trials: The PIONEER 1 randomized clinical trial as an example. *Diabetes, Obes Metab.* 2019;21(10):2203-2210. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13804>
- Aroda VR, Rosenstock J, Terauchi Y, et al. PIONEER 1: Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Monotherapy in Comparison With Placebo in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2019;42(9):1724-1732. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-0749>
- Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH, et al. Oral Semaglutide Versus Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin: The PIONEER 2 Trial. *Diabetes Care.* 2019;42(12):2272-2281. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-0883>
- Pratley R, Amod A, Hoff ST, et al. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *Lancet.* 2019;394(10192):39-50. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31271-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31271-1)
- Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL, et al. Effect of Additional Oral Semaglutide vs Sitagliptin on Glycated Hemoglobin in Adults With Type 2 Diabetes Uncontrolled With Metformin Alone or With Sulfonylurea. *JAMA.* 2019;321(15):1466-1480. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2019.2942>
- Pieber TR, Bode B, Mertens A, et al. Efficacy and safety of oral semaglutide with flexible dose adjustment versus sitagliptin in type 2 diabetes (PIONEER 7): a multicentre, open-label, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(7):528-539. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30194-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30194-9)
- Buse JB, Bode BW, Mertens A, et al. Long-term efficacy and safety of oral semaglutide and the effect of switching from sitagliptin to oral semaglutide in patients with type 2 diabetes: a 52-week, randomized, open-label extension of the PIONEER 7 trial. *BMJ Open Diab Res Care.* 2020;8:e001649. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001649>
- Zinman B, Aroda VR, Buse JB, et al. Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral Semaglutide Versus Placebo Added to Insulin With or Without Metformin in Patients With Type 2 Diabetes: The PIONEER 8 Trial. *Diabetes Care.* 2019;42(12):2262-2271. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-0898>

28. Pratley RE, Crowley MJ, Gislum M, et al. Oral Semaglutide Reduces HbA1c and Body Weight in Patients with Type 2 Diabetes Regardless of Background Glucose-Lowering Medication: PIONEER Subgroup Analyses. *Diabetes Ther.* 2021;12(4):1099-1116. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00994-9>
29. Bækdal TA, Thomsen M, Kupčová V, Hansen CW, Anderson TW. Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Oral Semaglutide in Subjects With Hepatic Impairment. *J Clin Pharmacol.* 2018;58(10):1314-1323. doi: <https://doi.org/10.1002/jcph.1131>
30. Mosenzon O, Blicher TM, Rosenlund S, et al. Efficacy and safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (PIONEER 5): a placebo-controlled, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(7):515-527. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30192-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30192-5)
31. Meier JJ, Granhall C, Hoefelmann U, et al. 1013-P: Effect of Upper Gastrointestinal Disease on the Pharmacokinetics of Oral Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes. *Diabetes.* 2019;68(S1):1013-P. doi: <https://doi.org/10.2337/db19-1013-P>
32. Bækdal TA, Breitschaft A, Navarria A, Hansen CW. A randomized study investigating the effect of omeprazole on the pharmacokinetics of oral semaglutide. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018;14(8):869-877. doi: <https://doi.org/10.1080/17425255.2018.1488965>
33. Li J, He K, Ge J, Li C, Jing Z. Efficacy and safety of the glucagon-like peptide-1 receptor agonist oral semaglutide in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;172:108656. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108656>
34. Desouza C, Amod A, Kallenbach K, et al. 930-P: Efficacy of Oral Semaglutide According to Race: An Exploratory Subgroup Analysis of the PIONEER Trial Program. *Diabetes.* 2020;69(S1):930-P. doi: <https://doi.org/10.2337/db20-930-P>
35. Aroda VR, Bauer R, Hertz CL, et al. 932-P: Efficacy and Safety of Oral Semaglutide by Baseline Age in the PIONEER Clinical Trial Program. *Diabetes.* 2020;69(S1):932-P. doi: <https://doi.org/10.2337/db20-932-P>
36. Haluzik M, et al. *Efficacy of oral semaglutide according to diabetes duration: an exploratory subgroup analysis of the PIONEER trial programme.* (Conference proceedings). Abstract # 890. EASD 2019. Barcelona.
37. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1834-1844. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>
38. Jodar E, Seufert J, Damgaard LH, et al. SUSTAIN 6: a post-hoc analysis of the effect of semaglutide on cardiovascular outcomes over time in subjects with type 2 diabetes. *European Heart Journal.* 2017;38(1):3910. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx504.3910>
39. Verma S, Bain SC, Honoré JB, et al. Impact of microvascular disease on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: Results from the LEADER and SUSTAIN 6 clinical trials. *Diabetes, Obes Metab.* 2020;22(11):2193-2198. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14140>
40. Verma S, Bain SC, Monk Fries T, et al. Duration of diabetes and cardiorenal efficacy of liraglutide and semaglutide: A post hoc analysis of the LEADER and SUSTAIN 6 clinical trials. *Diabetes, Obes Metab.* 2019;21(7):1745-1751. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13698>
41. Leiter LA, Bain SC, Hramiak I, et al. Cardiovascular risk reduction with once-weekly semaglutide in subjects with type 2 diabetes: a post hoc analysis of gender, age, and baseline CV risk profile in the SUSTAIN 6 trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18(1):73. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0871-8>
42. fda.gov [Internet]. Guidance for Industry. Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. [cited 2021 May 18]. Available from: <https://www.fda.gov/media/71297/download>.
43. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;381(9):841-851. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901118>
44. Husain M, Bain SC, Jeppesen OK, et al. Semaglutide (SUSTAIN and PIONEER) reduces cardiovascular events in type 2 diabetes across varying cardiovascular risk. *Diabetes, Obes Metab.* 2020;22(3):442-451. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13955>
45. Verma S, Fainberg U, Husain M, et al. Applying rewind cvd criteria to SUSTAIN 6 and PIONEER 6: an exploratory analysis of CV outcomes with semaglutide. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(11):1922. doi: [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(20\)32549-3](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(20)32549-3)
46. Evans LM, Mellbin L, Johansen P, Lawson J, Paine A, Sandberg A. A population-adjusted indirect comparison of cardiovascular benefits of once-weekly subcutaneous semaglutide and dulaglutide in the treatment of patients with type 2 diabetes, with or without established cardiovascular disease. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2021;4(3). doi: <https://doi.org/10.1002/edm2.259>
47. clinicaltrials.gov [Internet]. A Heart Disease Study of Semaglutide in Patients With Type 2 Diabetes (SOUL). [cited 2021 May 18]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03914326>.

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

Шамхалова Минара Шамхаловна, д.м.н. [Minara S. Shamkhalova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3433-0142>; eLibrary SPIN: 4942-5481; e-mail: shamkhalova@mail.ru

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

Руюткина Людмила Александровна, д.м.н., профессор [Lyudmila A. Ruyatkina, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6762-5238>; eLibrary SPIN: 1895-7664; e-mail: larut@list.ru

Суплотова Людмила Александровна, д.м.н., профессор, [Ludmila A. Suplotova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9253-8075>, e-mail: suplotoval@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Шестакова М.В., Шамхалова М.Ш., Галстян Г.Р., Руюткина Л.А., Суплотова Л.А. Пероральный семаглутид — новая инновационная опция в терапии сахарного диабета 2 типа // *Сахарный диабет.* — 2021. — Т. 24. — №3. — С. 273-281. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12790>

TO CITE THIS ARTICLE:

Shestakova MV, Shamkhalova MSh, Galsyan GR, Ruyankina LA, Suplotova LA. Oral semaglutide: the innovation in type 2 diabetes management. *Diabetes Mellitus.* 2021;24(3):273-281. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12790>

ВРЕМЯ НАХОЖДЕНИЯ В ЦЕЛЕВОМ ДИАПАЗОНЕ ГЛИКЕМИИ — ИНСТРУМЕНТ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ



© Л.А. Суплотова^{1*}, А.С. Судницына¹, Н.В. Романова², М.В. Шестакова³

¹Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень

²Областная клиническая больница №2, Тюмень

³Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

Появление систем непрерывного мониторинга гликемии (НМГ) привело к расширению диагностических возможностей. Внедрение технологии в клиническую практику позволило определять закономерности и тенденции экскурсий уровня глюкозы, получать надежные данные о краткосрочном гликемическом контроле. Учитывая большой объем информации, получаемой при использовании систем НМГ, было предложено более 30 различных показателей, характеризующих гликемическую изменчивость. Однако практическому врачу очень сложно интерпретировать полученные данные в связи с многообразием показателей и отсутствием их целевых значений. Первым шагом в стандартизации индексов явилось создание в 2017 г. Международного руководства по НМГ, где особую значимость приобретает показатель времени нахождения в целевом диапазоне (Time in range — TIR) (3,9–10,0 ммоль/л, реже — 3,9–7,8 ммоль/л). В 2019 г. с целью дополнить согласованные параметры и упростить интерпретацию данных, полученных с помощью НМГ, были подготовлены рекомендации к Международному консенсусу о времени нахождения в целевом диапазоне, где TIR был валидирован в качестве дополнительного компонента оценки гликемического контроля наряду с HbA_{1c}. В этом литературном обзоре рассмотрены вопросы ассоциации TIR с развитием микро- и макрососудистых осложнений при сахарном диабете (СД) 1 и 2 типа. Также проанализирована взаимосвязь с другими показателями оценки гликемического контроля и рассмотрена зависимость TIR от инсулинотерапии. TIR является простым и удобным показателем с доказанной связью с микро- и макрососудистыми осложнениями СД и может быть рекомендован в качестве нового инструмента для оценки гликемического контроля. Главным препятствием для широкого применения TIR является недостаточное использование технологии НМГ у большинства пациентов с СД.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: время нахождения в целевом диапазоне; сахарный диабет; непрерывное мониторирование гликемии

TIME IN RANGE IS A TOOL FOR ASSESSING THE QUALITY OF GLYCEMIC CONTROL IN DIABETES

© Lyudmila A. Suplotova^{1*}, Anna S. Sudnitsyna¹, Natalia V. Romanova², Marina V. Shestakova³

¹Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

²Regional Clinical Hospital №2, Tyumen, Russia

³Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

The presence of continuous glucose monitoring (CGM) systems has expanded diagnostic capabilities. The implementation of this technology into clinical practice allowed to determine the patterns and tendencies of excursions in glucose levels, to obtain reliable data concerning short-term glycemic control. Taking into consideration the large amount of obtained information using CGM systems, more than 30 different indicators characterizing glycemic variability were proposed. However, it is very difficult for a practitioner to interpret the data obtained due to the variety of indicators and the lack of their target values. The first step in the standardization of indices was the creation of the International Guidelines for CGM in 2017, where the Time in Range (TIR) (3,9–10,0 mmol/l, less often 3,9–7,8 mmol/l) was significant. To complement the agreed parameters and simplify the interpretation of obtained data using CGM, in 2019 the recommendations were prepared for the International Consensus on Time in Range, where TIR was validated as an additional component of the assessment of glycemic control along with HbA_{1c}. In the literature review the issues of the association of TIR with the development of micro- and macrovascular complications in type 1 and 2 diabetes are considered. The relationship with other indicators of the glycemic control assessment was also analyzed and the dependence of insulin therapy on TIR was shown. TIR is a simple and convenient indicator, it has a proven link with micro- and macrovascular complications of diabetes and can be recommended as a new tool for assessing the glycemic control. The main disadvantage of TIR usage is the insufficient apply of CGM technology by the majority of patients with diabetes.

KEYWORDS: time in range; diabetes; continuous glucose monitoring

Гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) является золотым стандартом оценки качества гликемического контроля с доказанной неоспоримой связью с хроническими осложнениями сахарного диабета (СД) [1–6]. HbA_{1c} отражает средний уровень глюкозы в плазме за предыдущие 8–12 нед. Его измерение может быть выполнено в любое время дня и не требует какой-либо специальной подготовки. Эти свойства сделали HbA_{1c} предпочтительным тестом для оценки гликемического контроля у людей с СД. Однако из-за широкого диапазона средних концентраций глюкозы, невозможности коррекции острых осложнений СД и ряда ограничений, таких как гемоглобинопатии, анемии, дефицит железа, а также различных состояний и сопутствующих заболеваний, связанных с СД, применение только HbA_{1c} для оценки состояния углеводного обмена недостаточно [7–11].

В дополнение к определению HbA_{1c} используется интенсивный самоконтроль уровня глюкозы крови (СГК) для снижения риска развития долгосрочных осложнений СД. СГК включает в себя как минимум четырехкратное измерение в течение дня и еженедельный контроль в 3 ч ночи с целью титрации доз инсулина и коррекции состояний гипо- и гипергликемии. Однако данный метод при нерегулярном использовании не позволяет оценить характер гликемических экскурсий.

Появление систем непрерывного мониторинга гликемии (НМГ) расширило диагностические возможности. Внедрение в клиническую практику НМГ позволило определять закономерности и тенденции экскурсий уровня глюкозы, получать надежные данные о краткосрочном гликемическом контроле. В настоящее время доступны системы НМГ в реальном времени (НМГ-РВ), в «слепом» режиме или профессиональное НМГ (ПНМГ) и флэш-мониторирование глюкозы. Растущий объем знаний по НМГ подтверждает преимущества технологии в улучшении качества гликемического контроля [12, 13] у пациентов высокого риска с частыми или тяжелыми гипогликемиями и с нарушением их распознавания. У пациентов с СД 1 типа (СД1) применение НМГ-РВ в сочетании с помповой инсулинотерапией или с режимом многократных инъекций инсулина ассоциируется со снижением уровня HbA_{1c} и продолжительности времени гипогликемии [12]. Также НМГ-РВ связано со снижением уровня HbA_{1c} у пациентов с СД 2 типа (СД2) без увеличения частоты гипогликемии [14, 15]. Выявлена взаимосвязь использования ПНМГ с уменьшением времени гипогликемии у пациентов с СД1 и СД2 [16, 17].

В конце прошлого века, учитывая большой объем информации, было предложено более 30 различных показателей, характеризующих гликемическую изменчивость [18]. Для вычисления показателей гликемического контроля используются данные СГК и результаты НМГ с последующим их анализом с помощью специализированных программных обеспечений. Могут быть проанализированы различные показатели variability уровня глюкозы, времени нахождения в диапазонах гликемии, индексы риска гипо-/гипергликемии и показатели качества гликемического контроля. Условно все показатели можно разделить на подгруппы, отражающие внутри- и межсуточные колебания, более чувствительные к гипо- или гипергликемиям, по амплитуде и времени колебаний, а также характеризующие постпранди-

альные колебания. Однако практическому врачу очень сложно интерпретировать полученные данные в связи с многообразием показателей и отсутствием их целевых значений.

МЕЖДУНАРОДНОЕ РУКОВОДСТВО ПО НЕПРЕРЫВНОМУ МОНИТОРИРОВАНИЮ ГЛИКЕМИИ ОТ 2017 Г. И РЕКОМЕНДАЦИИ К МЕЖДУНАРОДНОМУ КОНСЕНСУСУ О ВРЕМЕНИ НАХОЖДЕНИЯ В ЦЕЛЕВОМ ДИАПАЗОНЕ ОТ 2019 Г.

Первым шагом в стандартизации индексов явилось создание в 2017 г. Международного руководства по НМГ [12]. Было стандартизировано использование систем НМГ и рекомендован совместный анализ с уровнем HbA_{1c} с целью коррекции терапии СД1 и СД2, особенно у пациентов с частыми гипогликемиями. Консенсус рекомендует осуществлять обучение пациентов для получения доступа к данным НМГ и их интерпретации. Также были представлены определения минимальных требований к точности систем НМГ, таких как соответствие стандартам ISO — International Organization for Standardization (Международная Организация по стандартизации), взаимосвязь калибровки систем НМГ с индивидуальными глюкометрами и приемлемая абсолютная величина относительной погрешности (MARD — Mean absolute relative difference). Также важным условием является необходимый объем данных — 100% за 10 дней или 70% возможных показаний НМГ в течение 2-недельного периода [12].

В руководстве (2017 г.) выделено 14 основных показателей для оценки гликемического контроля. К ним относятся **средний уровень глюкозы, уровни гипогликемического** (1-й уровень <3,9 ммоль/л; 2-й уровень <3,0 ммоль/л) и **гипергликемического диапазонов** (1-й уровень >10,0 ммоль/л; 2-й уровень >13,9 ммоль/л). Нахождение показаний НМГ в различных диапазонах выражено в процентах, средних часах и минутах, проведенных в каждом диапазоне в сутки или в обоих случаях в зависимости от обстоятельств. Использование уровней гипо- и гипергликемических диапазонов необходимо для персонализированного подхода в лечении СД. Также особую значимость приобретает **время нахождения в целевом диапазоне** (3,9–10,0 ммоль/л — по умолчанию; реже — 3,9–7,8 ммоль/л; возможно установление индивидуальных целей в зависимости от возраста, сопутствующих заболеваний и/или приверженности пациента).

Для оценки variability гликемии рекомендовано использование **коэффициента вариации** (coefficient of variation — CV), который отражает процент стандартного отклонения (Standard Deviation — SD) от среднего значения гликемии и рассчитывается по следующей формуле:

$$CV = SD / \text{средняя гликемия} \times 100\%$$

Значение <36% соответствует стабильным показателям гликемии, ≥36% — нестабильным [19]. SD является неспецифическим показателем оценки variability гликемии. Показатели CV и SD удобны в использовании в связи с простотой расчета и отсутствием требований к количеству измерений и длительности наблюдений.

В консенсусе выделен **расчетный гликированный гемоглобин** (estimated A1c — **eA1c**), который определялся на основании средних значений глюкозы по данным НМГ и ранее применялся для оценки адекватности и коррекции терапии СД. В 2008 г. Nathan и соавт. представили формулу расчета eA1c, выведенную на основании проведенного многоцентрового исследования A1c-Derived Average Glucose study — ADAG с использованием НМГ у пациентов с СД1 (средняя гликемия, мг/дл = $28,7 \times A1C - 46,7$, $R^2=0,84$, $p<0,001$) [20].

Наряду с другими показателями выделены **временные диапазоны**, представленные в трех блоках (сон, бодрствование, 24 ч) с периодами по умолчанию для сна (12:00–6:00) и пробуждения (6:00–12:00). **Площадь под кривой** (Area Under Curve — **AUC**) отражает постпрандиальные колебания уровня глюкозы и рекомендована для исследовательских целей.

Для оценки **индексов «риска»** гипогликемии и гипергликемии рекомендованы показатели Low Blood

Glucose Index — **LBGI** и High Blood Glucose Index — **HBGI**, предложенные Kovatchev и соавт. исходно для анализа данных SGK [21–23], а в дальнейшем для данных НМГ [24–26]. Индексы «риска» необходимы для распознавания будущих эпизодов гипо- или гипергликемий.

Все 14 показателей несут важную информацию о различных аспектах гликемического контроля, однако в реальной клинической практике оценивается и применяется лишь часть из них.

В 2019 г. с целью дополнить согласованные параметры и упростить интерпретацию данных, полученных с помощью НМГ, были подготовлены Рекомендации к Международному консенсусу о времени нахождения в целевом диапазоне [7]. От России в состав экспертной комиссии по принятию данных рекомендаций вошел проф. Майоров А.Ю. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ). Из 14 основных метрик комиссия выбрала 10, которые являются наиболее удобными и значимыми в клинической практике (табл. 1).

Таблица 1. Стандартизированные показатели непрерывного мониторинга гликемии

Международный консенсус по НМГ, 2017 г. [12]	Рекомендации к Международному консенсусу о времени нахождения в целевом диапазоне, 2019 г. [7]
1. Количество дней использования НМГ (рекомендуется 14 дней)	1. Количество дней использования НМГ (рекомендуется 14 дней)
2. Процент активного времени использования НМГ (рекомендуется 70% данных от 14 дней)	2. Процент активного времени использования НМГ (рекомендуется 70% данных от 14 дней)
3. Среднее значение глюкозы	3. Среднее значение глюкозы
4. Расчетный гликированный гемоглобин (eA1C, %)	4. Индикатор управления глюкозой (GMI, %)
5. Вариабельность гликемии (CV, % или SD)	5. Коэффициент вариации (CV, %), уровень $\leq 36\%$
6. Время нахождения выше целевого диапазона (TAR, %): Уровень 2 — % от результата и время >250 мг/дл ($>13,9$ ммоль/л)	6. Время нахождения выше целевого диапазона (TAR, %): Уровень 2 — % от результата и время >250 мг/дл ($>13,9$ ммоль/л)
7. Время нахождения выше целевого диапазона (TAR, %): Уровень 1 — % от результата и время 181–250 мг/дл (10,1–13,9 ммоль/л)	7. Время нахождения выше целевого диапазона (TAR, %): Уровень 1 — % от результата и время 181–250 мг/дл (10,1–13,9 ммоль/л)
8. Время нахождения в целевом диапазоне (TIR, %) — % от результата и время 70–180 мг/дл (3,9–10,0 ммоль/л, реже 3,9–7,8 ммоль/л)	8. Время нахождения в целевом диапазоне (TIR, %) — % от результата и время 70–180 мг/дл (3,9–10,0 ммоль/л)
9. Время нахождения ниже целевого диапазона (TBR, %): Уровень 1 — % от результата и время 54–69 мг/дл (3,0–3,8 ммоль/л)	9. Время нахождения ниже целевого диапазона (TBR, %): Уровень 1 — % от результата и время 54–69 мг/дл (3,0–3,8 ммоль/л)
10. Время нахождения ниже целевого диапазона (TBR, %): Уровень 2 — % от результата и время <54 мг/дл ($<3,0$ ммоль/л)	10. Время нахождения ниже целевого диапазона (TBR, %): Уровень 2 — % от результата и время <54 мг/дл ($<3,0$ ммоль/л)
11. Индексы «риска»: LBGI (Low Blood Glucose Index — индекс низкого уровня глюкозы крови); HBGI (High Blood Glucose Index — индекс высокого уровня глюкозы крови)	
12. 15 мин эпизоды (гипогликемия и гипергликемия)	
13. Площадь под кривой (AUC)	
14. Временные блоки (24 ч, день, ночь)	

Примечание: TIR- процент времени нахождения в целевом диапазоне глюкозы; TAR-процент времени нахождения выше целевого диапазона глюкозы; TBR-процент времени нахождения ниже целевого диапазона глюкозы.

В рекомендациях 2019 г. для оценки гликемического контроля выделены показатели **времени нахождения в диапазонах**, которые представляют важную информацию наряду с HbA_{1c} . К показателям относятся: процент времени нахождения в целевом диапазоне глюкозы (time in range — TIR), процент времени нахождения ниже целевого диапазона глюкозы (time below range — TBR) и выше целевого диапазона глюкозы (time above range — TAR). Определен единый диапазон целевых значений гликемического контроля (3,9–10,0 ммоль/л) для лиц с СД1 и СД2 и 3,5–7,8 ммоль/л во время беременности. На основании совместного заявления Американской диабетологической ассоциации (American Diabetes Association — ADA) и Европейской ассоциации по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes — EASD) в соответствии с рекомендациями Международной исследовательской группы по гипогликемии (International Hypoglycaemia Study Group — IHSG) [27, 28] в гипо- и гипергликемических диапазонах были выделены дополнительные уровни. Верхний диапазон для TIR был установлен на уровне 10,0 ммоль/л, что соответствует рекомендованному целевому значению для постпрандиальных уровней глюкозы у пациентов с СД [27]. Нижний диапазон значения TIR (3,9 ммоль/л) соответствует уровню гипогликемии, при котором начинается происходить высвобождение контринсулярных гормонов [29]. Разделение TAR и TBR на различные уровни основано на рекомендациях относительно неблагоприятных последствий значений гликемии <3,0 ммоль/л (снижение осведомленности о симптомах, повышенный риск тяжелой гипогликемии, повышенный риск смертности) [27, 29] или >13,9 ммоль/л (повышенный риск раз-

вития диабетического кетоацидоза, более высокая вероятность возникновения долгосрочных осложнений) [29].

Диапазон нормальных значений глюкозы плазмы для людей без диабета обычно составляет от 3,9 ммоль/л до 7,8 ммоль/л [29]. В одном зарубежном исследовании, включавшем 847 847 ветеранов США без диабета, 5% и 95% перцентили для медианы случайной глюкозы плазмы составили 4,6 ммоль/л и 6,8 ммоль/л соответственно [30]. Верхняя и нижняя границы диапазона TIR не эквивалентны верхнему и нижнему пределам «нормальных» значений глюкозы.

Согласно рекомендациям 2019 г., основной целью эффективного и безопасного контроля уровня глюкозы является увеличение TIR при одновременном снижении TBR [7]. Также в консенсусе регламентированы время и процент времени нахождения в диапазонах гликемии, что представлено в табл. 2.

Также представлен и другой способ визуализации показателей времени нахождения в диапазонах гликемии для пациентов с СД1 и СД2 и беременных, который отображает и сравнивает цели для TIR (зеленый цвет), TBR (две категории в светлом и темно-красном цвете) и TAR (две категории в желтом и оранжевом цвете) (рис. 1, 2).

В Консенсусе 2017 г. использовался термин «расчетный гликированный гемоглобин» (eA1c), значения которого по данным НМГ отличались от лабораторно измеренного HbA_{1c} , что обуславливало трудности в интерпретации этих различий как врачами, так и пациентами. В связи с этим Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration — FDA) предложило изменить название [20].

Таблица 2. Руководство по оценке гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом

Тип СД	TIR			TAR			TBR		
	время и процент времени нахождения в диапазонах		целевой диапазон	время и процент времени нахождения в диапазонах		выше целевого диапазона	время и процент времени нахождения в диапазонах		ниже целевого диапазона
	%	время	мг/дл (ммоль/л)	%	время	мг/дл (ммоль/л)	%	время	мг/дл (ммоль/л)
СД 1 и 2 типа	>70	>16 ч 48 мин	70–180 (3,9–10,0)	<25	<6 ч	>180 (>10,0)	<4%	<1 ч	<70 (<3,9)
				<5	<1 ч 12 мин	>250,0 (>13,9)	<1%	<15 мин	<54 (<3,0)
Пожилые/высокого риска СД 1 и 2 типа	>50	>12 ч	70–180 (3,9–10,0)	<10	<2 ч 24 мин	>250 (>13,9)	<1	<15 мин	<70 (<3,9)
Беременные с СД 1 типа	>70	>16 ч 48 мин	63–140 (3,5–7,8)	<25	<6 ч	>140 (>7,8)	<4%	<1 ч	<63 (<3,5)
							<1%	<15 мин	<54 (<3,0)
Беременные с ГСД* или СД 2 типа	..**	..**	63–140 (3,5–7,8)	..**	..**	>140 (>7,8)	..**	..**	<63 (<3,5) <54 (<3,0)

Примечание: *ГСД — гестационный сахарный диабет; ** проценты времени нахождения в диапазонах не были включены, потому что в этой области существует очень ограниченное количество доказательств и необходимы дополнительные исследования.

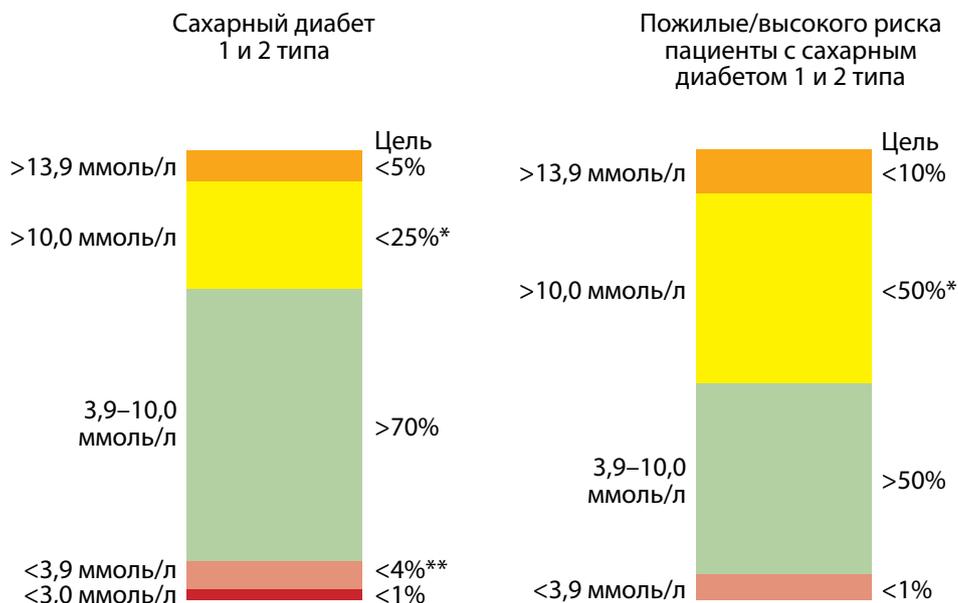


Рис. 1. Цели для показателей времени нахождения в диапазонах для пациентов с сахарным диабетом.

Примечание:

* включая % значений глюкозы более 250 мг/дл (13,9 ммоль/л);

**включая % значений глюкозы менее 54 мг/дл (3,0 ммоль/л).

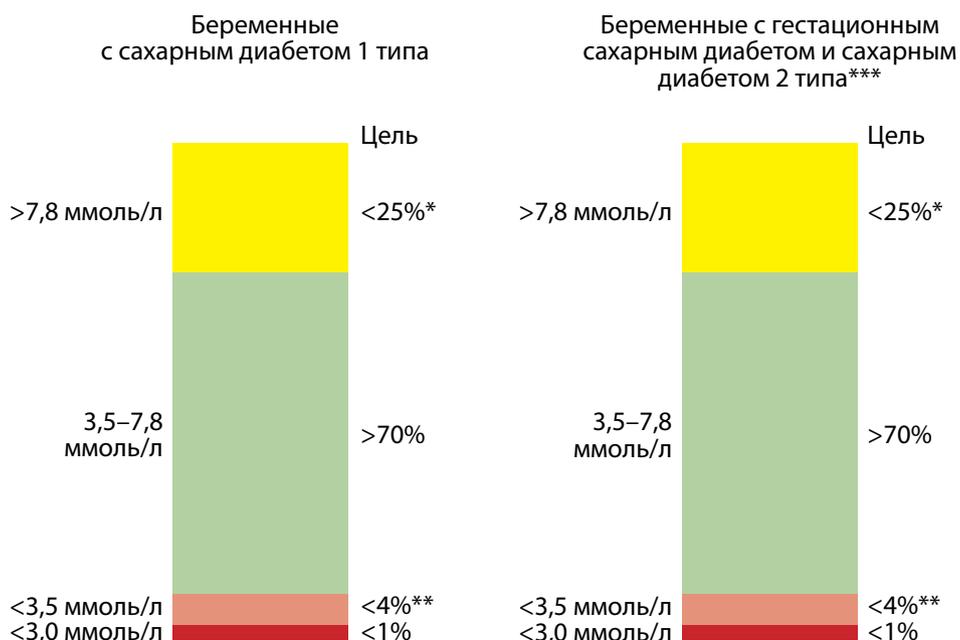


Рис. 2. Цели для показателей времени нахождения в диапазонах для беременных с сахарным диабетом 1 и 2 типа и гестационным сахарным диабетом.

Примечание:

* включая % значений глюкозы более 250 мг/дл (13,9 ммоль/л);

**включая % значений глюкозы менее 54 мг/дл (3,0 ммоль/л);

***проценты времени нахождения в диапазонах не были включены, потому что в этой области существует очень ограниченное количество доказательств и необходимы дополнительные исследования.

Основываясь на этих аргументах, Bergenstal и соавт. использовали данные новых исследований НМГ, связанных с предыдущими результатами ADAG, для разработки индикатора управления глюкозой (Glucose management indicator — GMI) [31], который рассчитывается по формуле: $3,31 + 0,02392 \times \text{среднее значение глюкозы в мг/дл}$. Значения получены путем регрессии одновременно измеренных значений HbA_{1c} (ось Y) против средних уровней глюкозы сенсора (ось X) [32].

ВЗАИМОСВЯЗЬ ВРЕМЕНИ НАХОЖДЕНИЯ В ЦЕЛЕВОМ ДИАПАЗОНЕ И ГЛИКИРОВАННОГО ГЕМОГЛОБИНА

TIR не является заменой HbA_{1c} , а предоставляет дополнительную информацию о качестве гликемического контроля. В то время как HbA_{1c} отражает уровень глюкозы крови за предшествующие 3 мес, TIR отражает непрерывный уровень глюкозы в течение более коротких периодов времени и может реагировать на острые

Таблица 3. Взаимосвязь уровня гликированного гемоглобина и времени нахождения в целевом диапазоне

TIR, %	Vigersky и McMahon (n=1137, СД 1 и 2 типа)	Beck и соавт. (n=545, СД 1 типа)	
	HbA _{1c} , %	HbA _{1c} , %	95% ДИ
20	10,6	9,4	(8,0; 10,7)
30	9,8	8,9	(7,6; 10,2)
40	9,0	8,4	(7,1; 9,7)
50	8,3	7,9	(6,6; 9,2)
60	7,5	7,4	(6,1; 8,8)
70	6,7	7,0	(5,6; 8,3)
80	5,9	6,5	(5,2; 7,8)
90	5,1	6,0	(4,7; 7,3)

колебания гликемии [29]. Таким образом, TIR влияет на качество повседневной жизни пациента [33]. По мере увеличения использования систем НМГ возникла необходимость в лучшем понимании взаимосвязи TIR и HbA_{1c}. Оценка данной ассоциации в нескольких исследованиях обеспечила основу для разработки консенсуса относительно целевых значений TIR по данным НМГ [7].

При анализе 18 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), проведенных Vigersky и McMahon, в которых участвовали пациенты с СД1 и СД2, продемонстрирована корреляция высокой силы между HbA_{1c} и %TIR ($R_1=-0,84$; $R_2=0,71$) (табл. 3) [3].

В табл. 3 показано, что на каждые 10% изменения TIR приходится 0,8% (8,7 ммоль/моль) изменения уровня HbA_{1c} [3]. Авторы предположили, что TIR может быть использован в качестве предпочтительного критерия для прогнозирования риска осложнений СД и возможности индивидуальной оценки значений гликемии.

Аналогично в исследовании Beck и соавт. проанализированы данные из четырех РКИ, которые включали 545 взрослых с СД1 [34]. В среднем TIR 70% и 50% соответствовали значениям HbA_{1c} 7% (53 ммоль/моль) и 8% (64 ммоль/моль) соответственно. Увеличение TIR на 10% (2,4 ч в день) соответствовало снижению HbA_{1c} примерно на 0,5% (5,0 ммоль/моль).

ВЗАИМОСВЯЗЬ ВРЕМЕНИ НАХОЖДЕНИЯ В ЦЕЛЕВОМ ДИАПАЗОНЕ И ДРУГИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОЦЕНКИ ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

Существует множество показателей, описанных в литературе для оценки гликемического контроля.

Rodbard сравнивал TIR, TBR и TAR с индексами «риска» с целью проверки показателей качества гликемического контроля, гипогликемии и гипергликемии [35]. Анализ математических свойств этих методов был описан с помощью линейных регрессий и корреляций между группами. Отчет состоял из различных индексов гликемического контроля (%TIR, %TAR, %TBR, M_r, Blood Glucose Risk Index — BGRI, LBG, HbG, Glycemic Risk Assessment Diabetes Equation — GRADE_{%Hypoglycemia}, GRADE_{%Hypoglycemia} Index of Glycemic Control — IGC, J-индекс). Было установлено, что показатели времени нахождения в диапазонах имели высокую корреляцию и являлись столь же инфор-

мативными, как и индексы «риска». J-индекс чувствителен к гипергликемии, но нечувствителен к гипогликемии. Таким образом, TIR, TBR и TAR являются понятными и простыми критериями с высокой корреляцией с другими, более сложными для расчета показателями.

Средняя амплитуда гликемических экскурсий (Mean amplitude of glycaemic excursions — MAGE) — это важный показатель вариабельности гликемии, являющийся независимым фактором риска развития кардиоваскулярной формы автономной нейропатии (КАН), что было доказано в исследовании Yang и соавт. [36]. В последующем Yang и соавт. изучили взаимосвязь MAGE, TIR и КАН у пациентов с СД2 в дебюте заболевания [37]. Пациенты были разделены на 2 группы: с КАН и без данного осложнения. Установлено, что MAGE ассоциирован с развитием КАН у пациентов с впервые диагностированным СД2 [отношение шансов (ОШ) 1,73; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,01–2,73; $p=0,018$]. Статистически значимой взаимосвязи TIR и КАН выявлено не было [ОШ 0,992; 95% ДИ 0,975–1,009; $p=0,371$].

ВЗАИМОСВЯЗЬ ВРЕМЕНИ НАХОЖДЕНИЯ В ЦЕЛЕВОМ ДИАПАЗОНЕ И ОСЛОЖНЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Исследования Beck и соавт. [31] и Vigersky и соавт. [3] позволили смоделировать клинические исходы и затраты для пациентов с СД. Улучшение процента TIR до 80% и снижение гипогликемических событий до 40% может привести к снижению затрат на \$6,7–9,7 млрд в течение 10 лет в США. Также было установлено, что увеличение TIR приводит к снижению частоты развития таких осложнений, как инфаркт миокарда, терминальная стадия почечной недостаточности, потеря зрения и ампутации [38].

Beck и соавт. повторно проанализировали данные исследования DCCT [4, 31]. Авторы искали ассоциации между TIR и развитием или прогрессированием микроальбуминурии, ретинопатии у пациентов с СД1 на основании данных СГК. Установлено, что TIR тесно связан с риском микрососудистых осложнений и должен быть приемлемой конечной точкой для клинических испытаний. Несмотря на то что HbA_{1c} остается важным индикатором риска развития осложнений СД, TIR и другие показатели гликемического контроля, по данным НМГ, используются для оценки исходов в клинических исследованиях.

Lu и соавт. исследовали взаимосвязь между ретинопатией и TIR у пациентов с СД2. Распространенность и степень ретинопатии были выше у пациентов с более низким значением TIR [39].

Аналогично, Mayeda и соавт. показали связь между TIR, оцениваемую с помощью НМГ, и симптомами периферической нейропатии у лиц с СД2 [40]. Однако эти исследования оценивали только кратковременные результаты мониторинга у пациентов с длительным анамнезом СД и не включали данные TIR в течение всего периода заболевания.

Bergental и соавт. на основании данных исследования DEVOTE установили, что TIR ассоциирован с MACE при СД2. Пациенты были разделены на 3 группы: TIR \leq 50% (n=1252), TIR>50– \leq 70% (n=791), TIR>70% (n=3731). В результате было получено, что TIR>70% против TIR<70% снижает риск MACE на 27% (p<0,01), TIR>70% против TIR \leq 50% — на 31% (p<0,01) и TIR>70% против TIR>50– \leq 70% — на 9% (p<0,01) [41].

Таким образом, на основании данных зарубежных исследований была установлена ассоциация TIR с развитием как микро-, так и макрососудистых осложнений СД, что делает данный показатель важным в оценке персонализированного гликемического контроля.

В 2015 г. Krinsley и Preiser установили, что выживаемость тяжелобольных пациентов без СД связана с TIR выше 80% в диапазоне гликемии от 70 до 140 мг/дл (3,9–7,8 ммоль/л). Их результаты не зависели от продолжительности пребывания в отделении интенсивной терапии и тяжести заболевания [42]. Авторы считали, что эти результаты имеют значение для разработки клинических протоколов по контролю гликемии у пациентов в критическом состоянии, а также для разработки будущих интервенционных исследований по интенсивной инсулинотерапии.

Lanspa и соавт. ретроспективно проанализировали показатели гликемии тяжелобольных пациентов с СД и без СД. Был рассчитан процент TIR в диапазоне от 70 до 139 мг/дл (3,9–7,7 ммоль/л). Всего обследовано 9028 пациентов, 53,2% страдали СД. Медиана TIR составила 84,1% для пациентов без СД и 64,5% для пациентов с СД. Смертность была ниже у лиц с TIR>80% по сравнению с лицами с TIR \leq 80% (12,4% против 19,2%; p=0,001). TIR>80% независимо ассоциировался со снижением смертности у пациентов без СД (ОШ 0,52; p=0,001), с СД (ОШ 0,69; p=0,001), а также у пациентов с хорошо контролируемым заболеванием (ОШ 0,50; p=0,001), но не у пациентов с плохо контролируемым заболеванием (ОШ 0,86; p=0,040) [43].

ВЗАИМОСВЯЗЬ ВРЕМЕНИ НАХОЖДЕНИЯ В ЦЕЛЕВОМ ДИАПАЗОНЕ И ИНСУЛИНОТЕРАПИИ

Многие пациенты с СД, получающие инсулинотерапию, имеют неадекватный гликемический контроль и высокую частоту развития гипогликемий. Системы НМГ облегчают получение данных о гликемической изменчивости, а также могут прогнозировать и/или фиксировать острые осложнения СД.

TIR изучался в двух исследованиях, сравнивающих базальный аналоговый инсулин второго поколения (дегludeк) с базальными аналоговыми инсулинами

первого поколения (гларгин-100 и детемир). Однако в исследованиях не было обнаружено различий TIR между инсулинами дегludeк и гларгин-100 [44, 45].

Недавно были опубликованы одноцентровые открытые перекрестные исследования аналоговых базальных инсулинов — гларгин-300 и дегludeк у пациентов с СД2 [46, 47]. В обеих группах продемонстрированы сопоставимые значения TIR (выше 70%), соответствующие рекомендованным целевым значениям согласно международному консенсусу о времени нахождения в целевом диапазоне.

Goldenberg и соавт. выполнено рандомизированное перекрестное открытое многоцентровое исследование с использованием флэш-мониторирования глюкозы. Исследователи сравнили влияние аналоговых базальных инсулинов дегludeк и гларгин-100 на TIR у пациентов с СД2. Установлено, что инсулин дегludeк в сравнении с гларгин-100 обеспечивает достижение большего процента TIR и меньшего процента TBR в ночное время [48].

Также некоторыми авторами исследовано влияние инновационных аналогов инсулина третьего поколения на TIR. Vajaj и соавт. изучили эффективность и безопасность перевода пациентов с СД2 на инсулин айкодек, вводимый один раз в неделю, в сравнении с инсулином гларгин-100 [49]. Авторами установлено, что инсулин айкодек хорошо переносился пациентами и был эффективным в лечении. Перевод на айкодек с нагрузочной дозой привел к значительному увеличению TIR без повышенного риска клинически значимой гипогликемии в сравнении с гларгин-100 (72,9 против 65,0%, расчетная разница в лечении: 7,88%; p=0,01).

Помимо изучения базальных аналоговых инсулинов, через призму TIR активно исследуется влияние болюсных инсулинов.

Основной целью 24-недельного исследования реальной клинической практики GoBolus явилось изучение влияния сверхбыстродействующего инсулина аспарт по сравнению с аспарт на TIR у пациентов с СД1 в базис-болюсной терапии [47]. Было показано статистически значимое увеличение TIR, сокращение TAR при идентичном TBR.

Vode и соавт. в двойном слепом перекрестном исследовании сравнили инсулин сверхбыстрого действия лизпро на помповой инсулинотерапии с инсулином лизпро в отношении процента TIR [50]. При использовании обоих инсулинов был обеспечен хороший гликемический контроль с TIR>75%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новые технологии в диабетологии, такие как НМГ, все шире входят в повседневную жизнь, что диктует необходимость совершенствования знаний с целью интерпретации полученных данных и активного внедрения инновационных методов, позволяющих улучшить качество жизни пациентов. Проанализировав имеющиеся данные, мы заключили, что TIR является простым и удобным показателем с доказанной связью с микро- и макрососудистыми осложнениями СД. Поэтому данный показатель может быть рекомендован в качестве нового инструмента для оценки гликемического контроля в дополнение

к HbA_{1c}. Главным препятствием для широкого применения TIR является недостаточное использование технологии НМГ у большинства пациентов с СД.

Существует ряд вопросов, которые в настоящее время остаются без ответов. Согласно рекомендациям к консенсусу по времени нахождения в целевом диапазоне, рекомендовано осуществлять НМГ в течение 14 дней. Однако оптимальный период времени для определения TIR с целью прогнозирования риска осложнений СД в настоящее время неизвестен.

Также неясным остается вопрос, существуют ли различия в значимости TIR в клинической практике при использовании НМГ-РВ и НМГ в «слепом» режиме.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Участие авторов. Судницына А.С. — сбор, обработка и анализ публикаций, написание основного текста статьи; Суплотова Л.А. — концепция, дизайн статьи, редактирование актуальности и основного текста статьи на всех этапах; Романова Н.В. — редактирование основного текста статьи; Шестакова М.В. — редактирование основного текста статьи. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Lind M, Polonsky W, Hirsch IB, et al. Continuous Glucose Monitoring vs Conventional Therapy for Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Treated With Multiple Daily Insulin Injections: The GOLD Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;317(4):379-387. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.19976>
- Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, et al. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Using Insulin Injections: The DIAMOND Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;317(4):371-378. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.19975>
- Vigersky RA, McMahon C. The Relationship of Hemoglobin A1C to Time-in-Range in Patients with Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21(2):81-85. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2018.0310>
- Nathan DM. The Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 Years: Overview. *Diabetes Care*. 2014;37(1):9-16. doi: <https://doi.org/10.2337/dc13-2112>
- Галстян Г.Р. Международные рекомендации по исследованию уровня гликированного гемоглобина HbA1c как диагностического критерия сахарного диабета и других нарушений углеводного обмена // *Сахарный диабет*. — 2010. — Т. 13. — №4. — С. 57-61. [Galstyan GR. International guidelines for the study of glycosylated hemoglobin HbA1c as a diagnostic criterion for diabetes and other metabolic disorders. *Diabetes mellitus*. 2010;13(4):57-61. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6059>
- Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus: Abbreviated Report of a WHO Consultation. Geneva: World Health Organization; 2011. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/70523>
- 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>
- Hashimoto K, Osugi T, Noguchi S, et al. A1C but not serum glycosylated albumin is elevated because of iron deficiency in late pregnancy in diabetic women. *Diabetes Care*. 2010;33(3):509-511. doi: <https://doi.org/10.2337/dc09-1954>
- Inaba M, Okuno S, Kumeda Y, et al. Osaka CKD Expert Research Group. Glycosylated albumin is a better glycemic indicator than glycosylated hemoglobin values in hemodialysis patients with diabetes: effect of anemia and erythropoietin injection. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(3):896-903. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2006070772>
- Bry L, Chen PC, Sacks DB. Effects of Hemoglobin Variants and Chemically Modified Derivatives on Assays for Glycohemoglobin. *Clin Chem*. 2001;47(2):153-163. doi: <https://doi.org/10.1093/clinchem/47.2.153>
- Ford ES, Cowie CC, Li C, et al. Iron-deficiency anemia, non-iron-deficiency anemia and HbA1c among adults in the US. *J Diabetes*. 2011;3(1):67-73. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1753-0407.2010.00100.x>
- 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>
- Petrie JR, Peters AL, Bergenstal RM, et al. Improving the clinical value and utility of CGM systems: issues and recommendations: A joint statement of the European Association for the Study of Diabetes and the American Diabetes Association Diabetes Technology Working Group. *Diabetologia*. 2017;60(12):2319-2328. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4463-4>
- Beck RW, Riddlesworth TD, Ruedy K, et al. Continuous Glucose Monitoring Versus Usual Care in Patients With Type 2 Diabetes Receiving Multiple Daily Insulin Injections. *Ann Intern Med*. 2017;167(6):365. doi: <https://doi.org/10.7326/M16-2855>
- Vigersky RA, Fonda SJ, Chellappa M, et al. Short- and long-term effects of real-time continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35(1):32-38. doi: <https://doi.org/10.2337/dc11-1438>
- Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, et al. 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)
- Haak T, Hanaire H, Ajjan R, et al. Flash Glucose-Sensing Technology as a Replacement for Blood Glucose Monitoring for the Management of Insulin-Treated Type 2 Diabetes: a Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Trial. *Diabetes Ther*. 2017;8(1):55-73. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-016-0223-6>
- Климонтов В.В. *Вариабельность гликемии при сахарном диабете: монография* / Под ред. В.В. Климонтова, Н.Е. Мякиной. — Новосибирск: ИПЦ НГУ; 2016. — 252 с. [Klimontov VV. *Glycemic variability in diabetes: monograph*. Ed. by VV. Klimontov, NE Myakina. Novosibirsk: IPC NSU; 2016. 252 p. (In Russ.)].
- Monnier L, Colette C, Wojtuszczyk A, et al. Toward Defining the Threshold Between Low and High Glucose Variability in Diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(7):832-838. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-1769>
- Nathan DM, Kuenen J, Borg R, et al. A1c-Derived Average Glucose Study Group. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care*. 2008;31(8):1473-1478. doi: <https://doi.org/10.2337/dc08-0545>
- Kovatchev BP, Cox DJ, Gonder-Frederick LA, et al. Assessment of risk for severe hypoglycemia among adults with IDDM: validation of the low blood glucose index. *Diabetes Care*. 1998;21(11):1870-1875. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.21.11.1870>
- Kovatchev BP, Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Clarke W. Symmetrization of the blood glucose measurement scale and its applications. *Diabetes Care*. 1997;20(11):1655-1658. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.20.11.1655>
- Kovatchev BP, Straume M, Cox DJ, Farhy LS. Risk Analysis of Blood Glucose Data: A Quantitative Approach to Optimizing the Control of Insulin Dependent Diabetes. *J Theor Med*. 2000;3(1):1-10. doi: <https://doi.org/10.1080/10273660008833060>
- Fabris C, Patek SD, Breton MD. Are Risk Indices Derived From CGM Interchangeable With SMBG-Based Indices? *J Diabetes Sci Technol*. 2015;10(1):50-59. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296815599177>
- Kohnert KD, Vogt L, Augstein P, et al. Relationships between glucose variability and conventional measures of glycemic control in continuously monitored patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res*. 2009;41(2):137-141. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0028-1128143>
- Patton SR, Midyett LK, Dolan LM, et al. A comparison of average daily risk range scores for young children with type 1 diabetes mellitus using continuous glucose monitoring and self-monitoring data. *Diabetes Technol Ther*. 2012;14(3):239-243. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2011.0169>

27. Kovatchev BP, Straume M, Cox DJ, Farhy LS. Glucose concentrations of less than 3.0 mmol/l (54 mg/dl) should be reported in clinical trials: a joint position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 2017;60(1):3-6. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4146-6>
28. Kovatchev BP, Straume M, Cox DJ, Farhy LS. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care*. 2019;42(S1):S61-S70. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-S006>
29. Agiostratidou G, Anhalt H, Ball D, et al. Standardizing Clinically Meaningful Outcome Measures Beyond HbA 1c for Type 1 Diabetes: A Consensus Report of the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Association of Diabetes Educators, the American Diabetes Association, the End. *Diabetes Care*. 2017;40(12):1622-1630. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-1624>
30. Rhee MK, Ho Y-L, Raghavan S, et al. Random plasma glucose predicts the diagnosis of diabetes. Hu C, ed. *PLoS One*. 2019;14(7):e0219964. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219964>
31. Bergenstal RM, Beck RW, Close KL, et al. Glucose Management Indicator (GMI): A New Term for Estimating A1C From Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. 2018;41(11):2275-2280. doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-1581>
32. Leelarathna L, Beck RW, Bergenstal RM, et al. Glucose Management Indicator (GMI): Insights and Validation Using Guardian 3 and Navigator 2 Sensor Data. *Diabetes Care*. 2019;42(4):e60-e61. doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-2479>
33. Runge AS, Kennedy L, Brown AS, et al. Does Time-in-Range Matter? Perspectives From People With Diabetes on the Success of Current Therapies and the Drivers of Improved Outcomes. *Clin Diabetes*. 2018;36(2):112-119. doi: <https://doi.org/10.2337/cd17-0094>
34. 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>
35. Rodbard D. Metrics to Evaluate Quality of Glycemic Control: Comparison of Time in Target, Hypoglycemic, and Hyperglycemic Ranges with «Risk Indices». *Diabetes Technol Ther*. 2018;20(5):325-334. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2017.0416>
36. Xu W, Zhu Y, Yang X, et al. Glycemic variability is an important risk factor for cardiovascular autonomic neuropathy in newly diagnosed type 2 diabetic patients. *Int J Cardiol*. 2016;215:263-268. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.04.078>
37. Lu J, Ma X, Zhou J, et al. 56th EASD Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 2020;63(S1):1-485. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05221-5>
38. Advancing Glycemic Management in People with Diabetes. 2019. Available from: www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/advancing-glycemic-management-in-people-with-diabetes.
39. 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>
40. 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>
41. Bergenstal RM, et al. Presented at the American Diabetes Association, 80th Scientific Sessions. June 12–16, 2020. Poster 21-LB.
42. Krinsley JS, Preiser J-C. Time in blood glucose range 70 to 140 mg/dl >80% is strongly associated with increased survival in non-diabetic critically ill adults. *Crit Care*. 2015;19(1):179. doi: <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0908-7>
43. Lanspa MJ, Krinsley JS, Hersh AM, et al. Percentage of Time in Range 70 to 139 mg/dL Is Associated With Reduced Mortality Among Critically Ill Patients Receiving IV Insulin Infusion. *Chest*. 2019;156(5):878-886. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.05.016>
44. Galasso S, Facchinetti A, Bonora BM, et al. Switching from twice-daily glargine or detemir to once-daily degludec improves glucose control in type 1 diabetes. An observational study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2016;26(12):1112-1119. doi: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2016.08.002>
45. Iga R, Uchino H, Kanazawa K, et al. Glycemic Variability in Type 1 Diabetes Compared with Degludec and Glargine on the Morning Injection: An Open-label Randomized Controlled Trial. *Diabetes Ther*. 2017;8(4):783-792. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-017-0269-0>
46. Kawaguchi Y, Sawa J, Sakuma N, et al. Efficacy and safety of insulin glargine 300 U/mL vs insulin degludec in patients with type 2 diabetes: A randomized, open-label, cross-over study using continuous glucose monitoring profiles. *J Diabetes Investig*. 2019;10(2):343-351. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.12884>
47. Yamabe M, Kuroda M, Hirosawa Y, et al. Comparison of insulin glargine 300 U/mL and insulin degludec using flash glucose monitoring: A randomized cross-over study. *J Diabetes Investig*. 2019;10(2):352-357. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.12894>
48. Goldenberg R, Aroda V, Billings L, et al. Effect of insulin degludec U100 vs insulin glargine U100 on time in range in patients with type 2 diabetes at risk of hypoglycaemia. 56th EASD Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 2020;63(S1):660. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05221-5>
49. Bajaj H, Isendahl J, Gowda A, et al. 56th EASD Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. Efficacy and safety of switching to insulin icodex, a once-weekly basal insulin, vs insulin glargine U100 in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on OADs and basal insulin. *Diabetologia*. 2020;63(S1):657. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05221-5>
50. Bode B, Carlson A, Liu R, et al. 56th EASD Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. Ultra Rapid Lispro (URLi) demonstrates similar time in target range to Lispro with the Medtronic MiniMed 670G hybrid closed-loop system. *Diabetologia*. 2020;63(S1):678. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05221-5>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Судницына Анна Сергеевна [Anna S. Sudnitsyna, MD]; адрес: Россия, 625000, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54 [address: 54 Odesskaya street, 625000 Tyumen, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1932-1686>; eLibrary SPIN: 2347-6680; e-mail: dr.sudnitsyna@mail.ru

Суплотова Людмила Александровна, д.м.н., проф. [Liudmila A. Suplotova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9253-8075>; eLibrary SPIN: 1212-5397; e-mail: suplotovala@mail.ru

Романова Наталья Валерьяновна, к.м.н. [Natalia V. Romanova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7124-1176>; e-mail: n.v.romanova2014@yandex.ru

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Суплотова Л.А., Судницына А.С., Романова Н.В., Шестакова М.В. Время нахождения в целевом диапазоне гликемии — инструмент оценки качества гликемического контроля при сахарном диабете // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №3. — С. 282-290. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12703>

TO CITE THIS ARTICLE:

Suplotova LA, Sudnitsyna AS, Romanova NV, Shestakova MV. Time in range is a tool for assessing the quality of glycemic control in diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(3):282-290. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12703>

КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ИНГИБИТОРОВ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2 ТИПА



© А.М. Мкртумян^{1*}, Т.Н. Маркова^{1,2}, Н.К. Мищенко¹

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

²Городская клиническая больница № 52, Москва

Результаты крупных международных исследований по оценке сердечно-сосудистой безопасности ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) продемонстрировали выраженный кардиопротективный эффект данной группы сахароснижающих препаратов. В статье отражены возможные механизмы положительного влияния иНГЛТ-2 на сердечно-сосудистую систему, включающие в себя гемодинамические и внутриклеточные эффекты (метаболические эффекты и электролитные изменения); а также влияние на маркеры сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Гемодинамические эффекты иНГЛТ-2 характеризуются снижением преднагрузки и постнагрузки на миокард благодаря осмотическому диурезу, уменьшению уровня артериального давления (АД) и жесткости сосудистой стенки. Метаболические эффекты данной группы препаратов сопровождаются повышением продукции кетонных тел с последующим увеличением синтеза молекул аденозинтрифосфата (АТФ) и улучшением энергетического обмена в кардиомиоцитах. Также иНГЛТ-2 модифицируют работу ионных транспортеров (NHE1 и NHE3). Уменьшение концентрации ионов натрия и кальция в цитозоле и повышение уровня кальция в митохондриях кардиомиоцитов способствуют усилению синтеза молекул АТФ и повышают жизнеспособность миокарда. Оценка влияния иНГЛТ-2 на маркеры ССЗ показала снижение уровня N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида и концентрации высокочувствительного тропонина I у пожилых пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2). Таким образом, описанная группа препаратов оказывает многофакторное воздействие на функционирование сердечно-сосудистой системы. Дальнейшие исследования помогут расширить спектр благоприятных эффектов иНГЛТ-2 на функцию миокарда как у пациентов с СД2, так и у лиц без нарушений углеводного обмена.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; сердечно-сосудистые эффекты; кетогенез; натрий-водородный обменник; N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида; высокочувствительный тропонин I

CARDIOPROTECTIVE MECHANISMS OF SODIUM-GLUCOSE COTRANSPORTER 2 INHIBITORS

© Ashot M. Mkrtumyan^{1*}, Tatyana N. Markova^{1,2}, Nadezhda K. Mishchenko¹

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

²City Clinical Hospital №52, Moscow, Russia

The findings of large-scale cardiovascular outcome trials have been demonstrated that sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (iSGLT-2) have shown beneficial cardiovascular effects. In this review proposed mechanisms underlying iSGLT-2-associated cardiovascular benefits have been discussed: haemodynamic and intracellular effects, including metabolic effects and electrolyte changes; and also, the effect on markers of cardiovascular disease (CVD). The hemodynamic effects of SGLT-2 are characterized by reduction of cardiac preload and afterload as a result of osmotic diuresis, a decrease in blood pressure and arterial stiffness. The metabolic effects of this medicine are accompanied by an increase the production of ketone bodies, followed by improving ATP production and myocardial energetics. Also, iSGLT-2 modulate ion transporters (NHE1 and NHE3). A reduction of cytoplasmic sodium and calcium levels and increasing mitochondrial calcium levels in the cardiomyocytes enhances the synthesis of ATP and increases cell viability. Effect of iSGLT-2 on CVD markers showed a decrease in the levels of the N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and highly sensitive troponin I in elderly patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). Thus, this class of agents has a multifactorial effect on the functioning of cardiovascular system. Further studies will help to explain the all possible cardioprotective effects of iSGLT-2 in individuals with and without T2DM.

KEYWORDS: sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors; cardiovascular effects; ketogenesis; sodium/hydrogen exchanger; N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; high-sensitivity troponin I

МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

В процессе написания статьи использовались следующие базы данных: www.elibrary.ru, www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed, www.clinicalTrials.gov, поисковая система Google.

Поиск проводился по ключевым словам: ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; сердечно-сосудистые эффекты; кетогенез; натрий-водородный обменник; N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида; высокочувствительный тропонин I.

ВВЕДЕНИЕ

По данным многочисленных исследований известно, что пациенты с сахарным диабетом 2 типа (СД2) имеют больший риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1, 2], в том числе сердечной недостаточности (СН) [3], по сравнению со здоровыми лицами. Наличие СД является одним из наиболее важных неблагоприятных прогностических факторов у пациентов с диагностированной СН как со сниженной, так и с сохраненной фракцией выброса (ФВ). Хроническая СН, наряду с ССЗ атеросклеротического генеза (АССЗ), по-прежнему остается одной из основной причин госпитализации пациентов с СД2 [4, 5] и лидирующей причиной смерти больных как СД1, так и СД2 в РФ [6]. В настоящее время не получено убедительных данных, что строгий контроль гликемии у больных СД и СН способен предотвратить наступление сердечно-сосудистых событий [7]. Таким образом, наибольшее значение в клинической практике имеет применение сахароснижающих препаратов с дополнительными эффектами в отношении снижения риска развития АССЗ и СН у пациентов с СД2.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) относятся к новому классу сахароснижающих препаратов. Механизм действия данной группы препаратов основан на блокировании реабсорбции избыточного количества глюкозы в проксимальных почечных канальцах и экскреции до 80 г глюкозы в сутки [8], что приводит к снижению уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) в среднем на 0,8–0,9% [9]. иНГЛТ-2 применяются у пациентов с СД2 как в монотерапии, так и в дополнение к другим сахароснижающим средствам. Согласно Российским алгоритмам специализированной помощи больным СД от 2019 г., при выборе тактики лечения пациентов с СД2 и наличием факторов риска ССЗ или подтвержденных АССЗ предпочтение отдается иНГЛТ-2 в сочетании с препаратом первой линии — метформин [9]. В феврале 2020 г. Американская ассоциация диabetологов (ADA) и Европейская ассоциация по изучению СД (EASD) опубликовали совместные рекомендации по лечению СД2, согласно которым, вне зависимости от исходного уровня HbA_{1c} или индивидуальных целевых показателей гликемии, иНГЛТ-2 следует назначать в дополнение к метформину пациентам с СД2 и СН, особенно со сниженной ФВ, при наличии или отсутствии АССЗ [10]. Основанием для данных рекомендаций послужили результаты многоцентровых рандомизированных клинических исследований по оценке сердечно-сосудистой безопасности данной группы препаратов.

ИССЛЕДОВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ИНГИБИТОРОВ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2 ТИПА

В 2015 г. доложены впечатляющие результаты первого исследования по оценке сердечно-сосудистой безопасности иНГЛТ-2. Исследование EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin cardiovascular outcome event trial in type 2 diabetes mellitus patients) показало, что применение эмпаглифлозина у пациентов с СД2 и диагностированными АССЗ (98% участников) привело к снижению ча-

стоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE) на 14% (относительный риск (ОР) 0,86; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,74–0,99; $p=0,04$ для доказательства «превосходства»), сердечно-сосудистой смертности на 38% (ОР 0,62; 95% ДИ 0,49–0,77; $p<0,001$) и частоты госпитализаций по поводу СН на 35% (ОР 0,65; 95% ДИ 0,50–0,85; $p=0,002$) по сравнению с группой плацебо. Однако частота развития инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта достоверно не изменилась на фоне терапии эмпаглифлозином [11]. Полученные данные позволяют сделать вывод, что уменьшение частоты госпитализаций по поводу СН и наступления сердечно-сосудистой смерти не связано со снижением риска развития атеротромботических осложнений [12].

В 2017 г. опубликованы результаты второго исследования по оценке сердечно-сосудистой безопасности иНГЛТ-2 — канаглифлозина. В исследовании CANVAS (Canagliflozin cardiovascular assessment study) принимали участие 65,6% пациентов с АССЗ, остальные участники имели факторы риска развития ССЗ. Исследование CANVAS показало, что в основной группе по сравнению с контрольной группой больных отмечается значимое снижение развития MACE на 14% (ОР 0,86; 95% ДИ 0,75–0,97; $p=0,02$ для доказательства «превосходства») и частоты госпитализаций по поводу СН — на 33% (ОР 0,67; 95% ДИ 0,52–0,87; $p=0,002$) [13, 14]. Однако не было выявлено преимущество применения канаглифлозина по сравнению с плацебо в отношении уменьшения частоты сердечно-сосудистой смерти (ОР 0,87; 95% ДИ 0,72–1,06; $p<0,001$) [13].

Оценка сердечно-сосудистой безопасности дапаглифлозина проводилась в исследовании DECLARE-TIMI-58 (Multicenter trial to evaluate the effect of dapagliflozin on the incidence of cardiovascular events), результаты которого доложены в 2019 г. Диагноз АССЗ был установлен у 40,6% участников, 59,4% участников имели множественные факторы риска развития АССЗ. Исследование DECLARE-TIMI-58 показало, что частота MACE статистически значимо не различалась в общей популяции исследования по сравнению с пациентами, получающими плацебо (ОР 0,93; 95% ДИ 0,84–1,03; $p=0,17$ для доказательства «превосходства»). Аналогичные результаты были зафиксированы и в субанализе частоты MACE в подгруппах пациентов с установленными АССЗ (ОР 0,9; 95% ДИ 0,79–1,02) и множественными факторами риска АССЗ (ОР 1,01; 95% ДИ 0,86–1,2, $p=0,25$ для сравнения двух групп). Однако частота комбинированной конечной точки, включающей в себя госпитализацию по поводу СН и/или сердечно-сосудистую смерть, снизилась на 17% в группе пациентов, получающих дапаглифлозин, по сравнению с группой плацебо (ОР 0,83; 95% ДИ 0,73–0,95; $p=0,005$ для доказательства «превосходства»). Статистическая значимость выявлена преимущественно за счет снижения риска госпитализаций по поводу СН (ОР 0,73; 95% ДИ 0,61–0,88; $p<0,001$). В то же время значимого уменьшения частоты сердечно-сосудистой смерти не было зафиксировано (ОР 0,98; 95% ДИ 0,82–1,17; $p<0,001$) [15, 16]. Субанализ исследования DECLARE-TIMI-58, проведенный Furtado R.H.M. и соавт., показал, что дапаглифлозин значительно снижает риск развития MACE и сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу СН у пациентов с СД2 и перенесенным ИМ [17].

В июне 2020 г. на конгрессе ADA впервые представлены результаты исследования VERTIS CV (Cardiovascular outcomes following ertugliflozin treatment in type 2 diabetes mellitus participants with vascular disease), оценивающего сердечно-сосудистые исходы эртуглифлозина у пациентов с СД2. Особенностью данного исследования стал набор больных только с АССЗ (99,9% пациентов), что сопоставимо с характеристикой пациентов в исследовании EMPA-REG OUTCOME, а также наибольший процент больных с СН (23,7% пациентов) по сравнению с предыдущими исследованиями (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS и DECLARE-TIMI-58). Однако в отличие от результатов исследований EMPA-REG OUTCOME и CANVAS в исследовании VERTIS CV не было зафиксировано преимущество назначения эртуглифлозина в отношении снижения частоты наступления MACE (ОР 0,97; 95% ДИ 0,85–1,11; $p < 0,001$). Анализ комбинированной конечной точки, включающей в себя наступление сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу СН, также не продемонстрировал превосходства эртуглифлозина по сравнению с плацебо (ОР 0,88; 95% ДИ 0,75–1,03; $p = 0,11$ для доказательства «превосходства»). Так, частота наступления сердечно-сосудистой смерти достоверно не снизилась на фоне применения данного препарата (ОР 0,92; 95% ДИ 0,77–1,11; $p = 0,39$). В то же время частота госпитализации по поводу СН в исследовании VERTIS CV уменьшилась на 30% (ОР 0,7; 95% ДИ 0,54–0,9; $p = 0,006$ для доказательства «превосходства») в основной группе по сравнению с контрольной группой [18]. Таким образом, результаты исследования, оценивающего сердечно-сосудистые исходы эртуглифлозина, подтвердили, что снижение частоты госпитализации по поводу СН является класс-эффектом группы иНГЛТ-2 [18].

Сводные данные по исследованиям EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI-58 и VERTIS CV представлены в табл. 1 [11, 13–15, 18].

Особый интерес представляет исследование DAPA-HF, оценивающее риск ухудшения течения СН или наступления сердечно-сосудистой смерти у пациентов с СН (II–IV функциональный класс (ФК) по NYHA) и ФВ $\leq 40\%$, а также повышенным уровнем N-терминального участка прогормона мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). Все обследованные получали дапаглифлозин в дозе 10 мг в сутки в дополнение к базовой терапии СН, включающей в себя медикаментозные или аппаратные методы лечения. Средний возраст больных составил 66 лет. Диагноз СД2 имели 45% обследованных пациентов. Остальные 55% больных не страдали СД2, среди них 67% пациентов имели уровень HbA_{1c} от 5,7% до 6,4%, что расценивалось как предиабет, и 33% пациентов — нормальный уровень HbA_{1c} (менее 5,7%). Частота наступления первичной конечной точки, включающей в себя комбинацию обострения СН (госпитализация или экстренное обращение за медицинской помощью) и сердечно-сосудистую смерть, оценивалась через 18,2 мес. По данным исследования, первичная конечная точка диагностирована у 86 из 2373 пациентов (16,3%) в основной группе и у 502 из 2371 пациента (21,2%) в контрольной группе (ОР 0,74; 95% ДИ 0,65–0,85; $P < 0,001$). Первое обращение за медицинской помощью в связи с обострением СН зафиксировано у 237 пациентов (10,0%) в группе больных, принимающих дапаглифлозин, и у 326 пациентов (13,7%) в группе пациентов, принимающих плацебо (ОР 0,70; 95% ДИ 0,59–0,83). Сердечно-сосудистая смерть наступила у 227 пациентов (9,6%) в основной группе и у 273 пациентов (11,5%) в контрольной группе (ОР 0,82; 95% ДИ 0,69–0,98) [19, 20].

Таблица 1. Сводные данные по исследованиям EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI-58 и VERTIS CV

Параметр	EMPA-REG OUTCOME (Эмпаглифлозин) [11]	CANVAS (Канаглифлозин) [13, 14]	DECLARE-TIMI-58 (Дапаглифлозин) [15]	VERTIS CV (Эртуглифлозин) [18]
Пациенты (n)	7028	10 142	17 160	8246
Длительность наблюдения, среднее, годы	3,1	2,4	4,2	3,0
Диагноз АССЗ, %	98	65,6	40,6	99,9
СН в анамнезе, %	10,1	14,4	10,0	23,7
	ОР (95% ДИ), p			
MACE	0,86 (0,74–0,99), p* = 0,04	0,86 (0,75–0,97), p* = 0,02	0,93 (0,84–1,03), p* = 0,17	0,97 (0,85–1,11), p < 0,001
ССС	0,62 (0,49–0,77), p < 0,001	0,87 (0,72–1,06), p < 0,001	0,98 (0,82–1,17), p < 0,001	0,92 (0,77–1,11), p = 0,39
Госпитализация по поводу СН	0,65 (0,5–0,85), p = 0,002	0,67 (0,52–0,87), p = 0,002	0,73 (0,61–0,88), p < 0,001	0,7 (0,54–0,9) p = 0,006

Примечание. АССЗ — сердечно-сосудистые заболевания атеросклеротического генеза; СН — сердечная недостаточность; MACE — неблагоприятные сердечно-сосудистые события (сердечно-сосудистая смерть, нелетальный инфаркт миокарда, нелетальный инсульт); СССР — сердечно-сосудистая смерть. p* — для доказательства «превосходства» препарата по сравнению с плацебо. Полужирным шрифтом выделены данные, показавшие преимущества назначения иНГЛТ-2.

Важно отметить, что результаты исследования были сходными как среди пациентов с СД2, так и среди лиц с предиабетом и нормогликемией. По данным исследования DAPA-HF, снижение частоты наступления первичной конечной точки на фоне применения дапаглифлозина по сравнению с группой плацебо среди пациентов без СД2 составило 27% (ОР 0,73; 95% ДИ 0,60–0,88), среди лиц с СД2 — 25% (ОР 0,75; 95% ДИ 0,63–0,90) ($p=0,8$ — значение p для взаимодействия двух групп) [20]. Таким образом, результаты исследования DAPA-HF показали, что риск обострения течения СН или наступления смерти от сердечно-сосудистых причин в группе пациентов с СН со сниженной ФВ был ниже среди пациентов, принимающих дапаглифлозин, чем среди тех, кто получал плацебо, вне зависимости от наличия СД [19, 20].

Проведенные многоцентровые международные рандомизированные исследования не только доказали сердечно-сосудистую безопасность иНГЛТ-2, но и продемонстрировали их выраженный кардиопротективный эффект. Данная группа препаратов снижает частоту госпитализаций по поводу СН вне зависимости от наличия или отсутствия АССЗ в анамнезе, что является класс-эффектом иНГЛТ-2.

КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИНГИБИТОРОВ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2 ТИПА

Возможные механизмы положительного влияния иНГЛТ-2 на сердечно-сосудистую систему являются предметом многочисленных исследований, споров и дискуссий [21]. Уменьшение частоты наступления сердечно-сосудистых событий на фоне применения иНГЛТ-2 наблюдалось значительно быстрее, чем возможный антиатеросклеротический эффект данной терапии [11, 22]. В исследовании Fitchett D. и соавт. показано, что применение эмпаглифлозина давало дополнительное преимущество в отношении снижения частоты госпитализаций по поводу СН по сравнению с контролем таких факторов риска АССЗ, как концентрация HbA_{1c} , уровень артериального давления (АД) и содержание холестерина липопротеинов низкой плотности [23]. Также важно отметить, что кардиопротективный эффект иНГЛТ-2 сохранялся вне зависимости от расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ). Снижение частоты госпитализаций по поводу СН и сердечно-сосудистой смертности наблюдалось в группах пациентов с рСКФ в диапазонах >90 мл/мин/1,73 м², 60–90 мл/мин/1,73 м² и 30–60 мл/мин/1,73 м² [24]. В то же

время сахароснижающее действие препаратов группы иНГЛТ-2 нивелируется при уменьшении рСКФ [25].

На основании многочисленных исследований можно выделить следующие основные группы кардиопротективных механизмов иНГЛТ-2:

1. гемодинамические эффекты;
2. внутриклеточные эффекты (метаболические эффекты и электролитные изменения);
3. влияние на маркеры ССЗ.

ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ИНГИБИТОРОВ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА

Гемодинамические эффекты иНГЛТ-2 проявляются в снижении как преднагрузки, так и постнагрузки на миокард. Снижение преднагрузки на фоне данной терапии вызвано осмотическим диурезом, включающим в себя натрийурез и глюкозурию, с последующим уменьшением объема циркулирующей крови (ОЦК) [25].

Ряд исследований показал, что натрийурез, обусловленный данной группой препаратов, способен изменять содержание Na^+ в органах и тканях. Снижение реабсорбции натрия (Na^+) в проксимальных почечных канальцах увеличивает доставку данного электролита к *macula densa*, что приводит к вазоконстрикции афферентной артериолы благодаря наличию канальцево-клубочковой обратной связи. Описанный процесс способствует уменьшению внутриклубочкового давления с последующим снижением альбуминурии, являющейся фактором риска развития ССЗ и прогрессирования нефропатии [25, 26]. Влияние иНГЛТ-2 на внутриклубочковое давление представлено на рис. 1 (адаптировано [25]).

Также известно, что пациенты с СД2 имеют повышенное содержание Na^+ в тканях [27], способствующее задержке внутриклеточной жидкости и увеличению преднагрузки на миокард [25]. Оценка влияния дапаглифлозина на внутриклеточное содержание данного макроэлемента у пациентов с СД2 показала снижение уровня Na^+ в коже через 6 нед терапии [27].

Уменьшение ОЦК вследствие натрийуреза рассматривалось в качестве основного положительного эффекта иНГЛТ-2 на сердечно-сосудистые исходы после анализа результатов исследования EMPA-REG OUTCOME. Так, Inzucchi S.E. и соавт. показали, что гемоконцентрация (увеличение уровня гематокрита и гемоглобина), развивающаяся на фоне применения эмпаглифлозина,

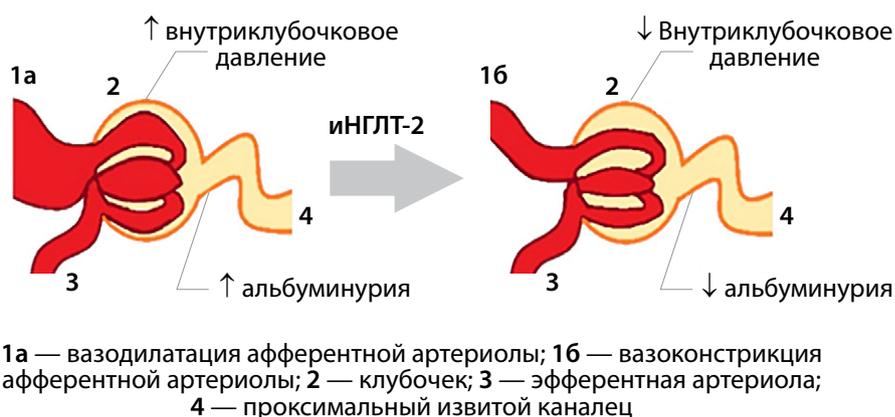


Рис. 1. Влияние ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа на внутриклубочковое давление (адаптировано [25]).

в наибольшей степени обуславливала снижение наступления сердечно-сосудистой смерти по сравнению с такими показателями, как концентрация мочевой кислоты, содержание глюкозы плазмы натощак и уровень HbA_{1c} [28]. Также, по данным исследования Karen и соавт., с помощью математической модели было продемонстрировано, что терапия дапаглифлозином у лиц без нарушений углеводного обмена вызывает в 2 раза большее уменьшение объема интерстициальной жидкости по сравнению с объемом плазмы крови [29].

Снижение постнагрузки на миокард на фоне применения иНГЛТ-2, вероятно, происходит вследствие уменьшения уровня АД и жесткости сосудистой стенки [25]. В многочисленных исследованиях показан гипотензивный эффект данной группы препаратов. Метаанализ 43 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, включающий 22 528 пациентов с СД2, показал, что применение иНГЛТ-2 приводит к снижению уровней систолического АД в среднем на 2,46 мм рт.ст. и диастолического АД — на 1,46 мм рт.ст. [30]. Гипотензивный эффект препаратов сохранялся вне зависимости от проводимой сахароснижающей и гипотензивной терапии [30].

В дополнение к снижению уровня АД иНГЛТ-2 могут влиять и на другие параметры, характеризующие постнагрузку на миокард. К ним относятся показатели жесткости сосудистой стенки [25] (центральное систолическое АД, центральное пульсовое давление, скорость прямой пульсовой волны и скорость обратной пульсовой волны), тесно связанные с развитием сердечно-сосудистых событий [31]. Проспективное исследование с участием 76 пациентов с СД2 продемонстрировало, что терапия эмпаглифлозином на протяжении 6 нед благотворно влияет на уровни центрального систолического АД, центрального пульсового давления и ряда других параметров жесткости артериальной стенки [31]. Также снижение центрального пульсового давления и, следовательно, жесткости артериальной стенки было показано на фоне применения другого иНГЛТ-2 (дапаглифлозина) в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 59 пациентов с СД2 [32].

Таким образом, в настоящее время гемодинамические эффекты иНГЛТ-2, характеризующиеся одновременным снижением пред- и постнагрузки на миокард, являются одними из основных кардиопротективных механизмов данной группы препаратов.

ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИНГИБИТОРОВ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА

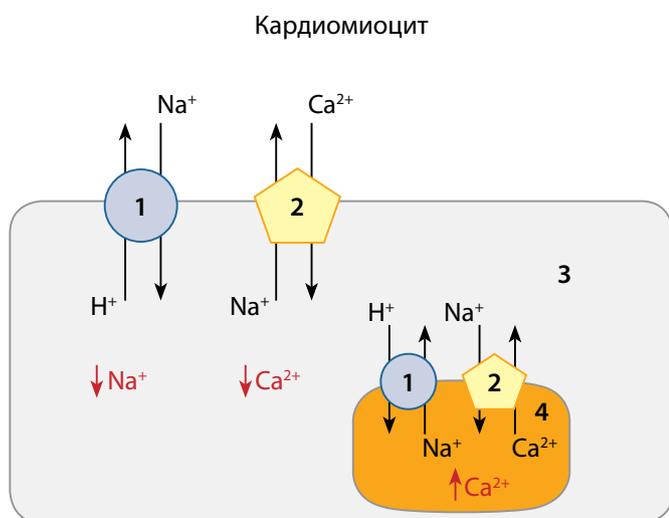
Метаболические эффекты

Миокард здоровых лиц обладает уникальной метаболической гибкостью, проявляющейся в способности использовать различные энергетические субстраты для синтеза молекул аденозинтрифосфата (АТФ), включая глюкозу, жирные кислоты, кетоновые тела и аминокислоты. Однако в физиологических условиях до 90% молекул АТФ, синтезированных миокардом, образуется с помощью окисления жирных кислот и углеводов. При развитии СД2 и СН метаболическая гибкость кардиомиоцитов нарушается: снижается окисление жирных кислот и глюкозы, уменьшается потребление глюкозы, увеличивается зависимость от альтернативных источников энергии, таких как кетоновые тела и аминокислоты [12, 33].

Известно, что иНГЛТ-2 способны увеличивать продукцию кетоновых тел, в частности — β -гидроксибутирата [12, 25], вследствие повышения уровня глюкагона и, возможно, за счет снижения экскреции кетоновых тел почками [34]. На основании полученных данных была предложена гипотеза, согласно которой новая группа сахароснижающих препаратов может улучшать энергетический обмен кардиомиоцитов при наличии СН. Активация синтеза молекул АТФ благодаря окислению кетоновых тел на фоне терапии иНГЛТ-2 увеличивает эффективность сократительной функции миокарда [34]. Однако в настоящее время убедительных доказательств данной гипотезы не получено. Тем не менее результаты исследований на животных показали, что применение эмпаглифлозина у свиней, не страдающих СД, приводит к снижению потребления кардиомиоцитами глюкозы и увеличению использования в качестве энергетических источников кетоновых тел, свободных жирных кислот и аминокислот, что приводит к улучшению систолической функции миокарда и снижению ремоделирования стенки левого желудочка [35]. Аналогичные результаты были получены и в исследовании по оценке влияния эмпаглифлозина на энергетический обмен у пациентов с СД2 и наличием ССЗ. Так, через 1 мес терапии в плазме крови обследованных были повышены уровни ацилкарнитина, образовавшегося в результате распада валина, изолейцина и лейцина, и бутирилкарнитина, что свидетельствует об усиленном использовании кето- и глюконогенных аминокислот, а также кетоновых тел. Данные вещества могут являться дополнительными энергетическими субстратами для кардиомиоцитов [33].

Электролитные изменения

иНГЛТ-2 способны оказывать положительное влияние на функцию миокарда с помощью изменения содержания электролитов в кардиомиоцитах [21]. Регуляция уровня внутриклеточного натрия (Na^+) и водорода (H^+) осуществляется благодаря работе натрий-водородного обменника (NHE). В настоящее время идентифицировано 6 изоформ NHE. В миокарде основным подтипом NHE является NHE1, представляющий собой гликопротеин с молекулярной массой 110 кДа. Данный обменник вытесняет ионы H^+ в обмен на ионы Na^+ в соотношении 1:1, что делает процесс электронейтральным. Активность данного процесса регулируется многочисленными факторами, в том числе фосфорилированием ферментов. Существуют убедительные доказательства того, что NHE опосредует повреждение тканей во время процессов ишемии и реперфузии. В то же время основным стимулом для активации данного ионного транспортера является внутриклеточный ацидоз, индуцированный ишемией. В условиях тканевого стресса выведение Na^+ из кардиомиоцита ограничивается, что приводит к повышению уровня внутриклеточного Na^+ и изменению работы натрий-кальциевого обменника ($\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменника). Содержание внутриклеточного Ca^{2+} увеличивается, что способствует запуску процессов гибели кардиомиоцита [36]. На моделях здоровых кроликов было показано, что эмпаглифлозин блокировал NHE1, приводя к снижению концентрации Na^+ и Ca^{2+} в цитозоле клетки. В то же время в кардиомиоцитах крыс было



- 1 — натрий-водородный обменник (NHE1)
 2 — натрий-кальциевый обменник (Na⁺/Ca²⁺-обменник)
 3 — внутриклеточное пространство
 4 — митохондрия

Рис. 2. Схема работы ионных транспортеров кардиомиоцита (адаптировано [39]).

зафиксировано повышение уровня Ca²⁺ внутри митохондрий, что может способствовать улучшению энергетического обмена миокарда благодаря усилению синтеза АТФ [37]. Также на моделях кардиомиоцитов мышей отмечено, что и другие представители иНГЛТ-2 (дапаглифлозин и канаглифлозин) снижают содержание внутриклеточного Na⁺ с помощью ингибирования NHE1 [38]. Схема работы ионных транспортеров кардиомиоцита представлена на рис. 2 [39]. Таким образом, иНГЛТ-2 уменьшают уровни внутриклеточных электролитов (Na⁺ и Ca²⁺), улучшают функцию митохондрий и повышают жизнеспособность кардиомиоцитов благодаря ингибированию работы NHE1.

Натрий-водородный обменник 3 подтипа (NHE3) расположен в проксимальных почечных канальцах. Снижение активности данного транспортера с помощью иНГЛТ-2 приводит к усилению натрийуреза в проксимальных почечных канальцах [40], что способствует восстановлению гомеостаза Na⁺, нарушенного у пациентов с СД2 и СН [13, 25]. Таким образом, снижение внутриклеточного уровня Na⁺ с помощью блокирования NHE1 и NHE3 является важным механизмом кардио- и нефропротекции иНГЛТ-2 [25].

Влияние ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа на маркеры сердечно-сосудистой заболеваемости

Особый интерес представляет изучение влияния иНГЛТ-2 на маркеры ССЗ: уровень N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), концентрацию высокочувствительного тропонина I (hsTnI), растворимой изоформы стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2 (sST2), и галектина-3. Так, определение содержания NT-proBNP является золотым стандартом для диагностики СН и применяется также для выявления сложных форм хронической СН (бессимптомной, диастолической),

оценки эффективности терапии СН и долгосрочного прогноза [41]. К основным маркерам повреждения кардиомиоцитов относятся тропонины (Tn). Высокочувствительные методы определения данных соединений (hsTnI) способны выявлять с высокой точностью концентрации Tn в нанокolicествах не только у больных с инфарктом миокарда (ИМ), но и у практически здоровых лиц. Незначительное повышение уровня hsTnI более 99-й перцентили может диагностироваться также при стабильной стенокардии, СД, хронической СН вследствие структурных микроповреждений кардиомиоцитов [42, 43]. Перспективным биомаркером, оценивающим степень ремоделирования миокарда, является ST2. ST2 — член семейства рецепторов интерлейкина-1 (IL-1). Белок ST2 имеет две изоформы: растворимую (sST2) и трансмембранную форму рецептора (ST2L), лигандом которого является интерлейкин-33 (IL-33) [44]. В физиологических условиях в ответ на повреждение или растяжение кардиомиоциты синтезируют IL-33, который связывается с ST2L. Образующийся комплекс запускает каскад реакций, предотвращающих развитие фиброза, апоптоза и гипертрофии миокарда. В то же время sST2 способен связываться с IL-33 и блокировать данный защитный механизм [45]. Таким образом, измерение уровня sST2 может использоваться для оценки наличия СН, риска появления осложнений, а также определения прогноза течения заболевания [46]. К новым маркерам СН можно отнести и определение галектина-3 в плазме крови. Галектин-3 — растворимый β-галактозид-связывающий белок семейства лектинов, основная функция которого заключается в регуляции процессов роста, инвазии и метастазирования опухолевых клеток [47]. Данное вещество синтезируется активированными макрофагами [48] и запускает процессы фиброобразования в печени, почках, легких и поджелудочной железе [49]. Однако наибольшее значение имеет вклад галектина-3 в процессы развития СН. Так, было показано, что данный белок приводит к развитию фиброза и пролиферации кардиомиоцитов [50]. При наличии острой декомпенсированной и прогрессирующей СН происходит повышение уровня галектина-3 [51]. В 2013 г. Американская ассоциация кардиологов включила оценку уровня sST2 и галектина-3 в стратификацию рисков острой и хронической СН [52].

В 2017 г. Sattar N, и соавт. опубликовали результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования по оценке влияния канаглифлозина на основные маркеры ССЗ у пожилых пациентов с СД2. Критериями включения в исследование стали возраст обследованных 55–80 лет, уровень HbA_{1c} от 7,0% до 10,0%, рСКФ ≥ 50 мл/мин/1,73 м². Критериями невключения в исследование явились наличие в анамнезе ИМ, нестабильной стенокардии, коронарной реваскуляризации миокарда, неконтролируемой артериальной гипертензии, СН III–IV ФК по классификации NYHA, а также транзиторной ишемической атаки в течение 3 мес до проведения скрининга. После проведения рандомизации в исследование вошли 666 пациентов. Основную группу составили больные, принимающие канаглифлозин в суточной дозе 100 мг и 300 мг, контрольную группу — пациенты, принимающие плацебо.



Рис. 3. Основные кардиопротективные механизмы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа.

Оценка концентраций маркеров ССЗ проводилась исходно и далее на 26, 52 и 104-й неделях. Анализировались абсолютные и относительные изменения показателей с помощью критерия Ходжа-Лемана. По результатам исследования в основной группе уровень NT-proBNP остался неизменным, в то время как в группе плацебо увеличился. Также на фоне применения канаглифлозина зафиксировано снижение или отсутствие динамики изменений уровня hsTnI, а в группе плацебо — увеличение. Разница среднего процентного изменения между группой канаглифлозина и группой плацебо составила для NT-proBNP -15,0%, -16,1% и -26,8%, для hsTnI -8,3%, -11,9% и -10,0% через 26, 52 и 104 нед соответственно ($p < 0,05$). Изменение содержания sST2 не было зафиксировано как в основной, так и в контрольной группах на протяжении всего исследования. Наблюдаемое повышение концентрации галектина-3 в группе канаглифлозина относительно плацебо на 26-й и 52-й неделях значимо не сохранялось до 104-й недели [53]. Таким образом, результаты данного анализа показали снижение уровня маркеров ССЗ (NT-proBNP и hsTnI) на фоне приема канаглифлозина у пожилых пациентов с СД2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многочисленные клинические рандомизированные исследования показали, что иНГЛТ-2 являются средствами для профилактики развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД2 и установленным диагнозом АССЗ, а также препаратами выбора для снижения риска госпитализаций по поводу СН у пациентов с СД2 вне зависимости от наличия АССЗ. Полученные результаты объясняются многофакторным воздействием новой группы препаратов на функционирование сердечно-сосудистой системы.

Основные кардиопротективные механизмы иНГЛТ-2, описанные в статье, представлены на рис. 3.

В настоящее время наиболее исследованными кардиопротективными механизмами являются гемодинамические эффекты иНГЛТ-2, характеризующиеся снижением как преднагрузки, так и постнагрузки на миокард, а также механизмы снижения внутриклубочкового давления, что оказывает нефропротективное действие. В то же время к перспективным и менее изученным механизмам можно отнести влияние описанной группы препаратов на концентрацию маркеров ССЗ, энергетические и электролитные процессы, протекающие в кардиомиоцитах. По данным литературы, положительное влияние иНГЛТ-2 на сердечно-сосудистую систему обусловлено многочисленными кардиопротективными эффектами данной группы препаратов. Дальнейшие исследования помогут расширить спектр кардиопротективных механизмов иНГЛТ-2 как у пациентов с СД2, так и у лиц без нарушений углеводного обмена.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Финансирование работы. Данная работа проведена без привлечения дополнительного финансирования.

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

Участие авторов. Мкртумян А.М. — написание текста, утверждение рукописи; Маркова Т.Н. — концепция и дизайн статьи, написание текста; Мищенко Т.Н. — сбор и обработка материалов, написание текста. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, et al. Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality. *JAMA*. 2015;314(1):52-60. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2015.7008>
- Sarwar N, Gao P, Kondapally Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375:2215-22. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60484-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60484-9)
- Rørth R, Jhund PS, Mogensen UM, et al. Risk of incident heart failure in patients with diabetes and asymptomatic left ventricular systolic dysfunction. *Diabetes Care*. 2018;41:1285-1291. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-2583>
- McMurray JJ, Gerstein HC, Holman RR, et al. Heart failure: a cardiovascular outcome in diabetes that can no longer be ignored. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:843-851. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70031-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70031-2)
- Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:853-872. doi: <https://doi.org/10.1002/ejhf.1170>
- Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., и др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? // *Терапевтический архив*. — 2019. — Т. 91. — № 10. — С. 4-13. [Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Diabetes epidemiology in Russia: what has changed over the decade? *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(10):4-13. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.10.000364>
- Verma S, McMurray JJV. The Serendipitous Story of SGLT2 Inhibitors in Heart Failure. *Circulation*. 2019;139(22):2537-2541. doi: <https://doi.org/10.1161/circulationaha.119.040514>
- Gerich J. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabetic Medicine*. 2010;27(2):136-142. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2009.02894.x>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной помощи больным сахарным диабетом. 9-й вып. // *Сахарный диабет*. — 2019. — № 22. — № S1-1. — С. 1-144. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, et al. Standards of specialized diabetes care. Ed. by I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorov. 9th ed. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(S1-1):1-144. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM221S1>
- Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2020;43:487-493. doi: <https://doi.org/10.2337/dci19-0066>
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in Type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>
- Verma S. Potential Mechanisms of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor-Related Cardiovascular Benefits. *Am J Cardiol*. 2019;124 Suppl 1:S36-S44. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.10.028>
- 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):644-57. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>
- Radholm K, Figtree G, Perkovic V, et al. Canagliflozin and heart failure in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2018;138:458-68. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034222>
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347-357. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>
- Шестакова М.В. Исследование DECLARE-TIMI 58 в контексте EMPA-REG OUTCOME и CANVAS // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — № 6. — С. 592-601. [Shestakova MV. DECLARE-TIMI 58 trial in the context of EMPA-REG OUTCOME and CANVAS. *Diabetes mellitus*. 2019;22(6):592-601 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10289>
- Furtado RHM, Bonaca MP, Raz I, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and prior myocardial infarction: a sub-analysis from DECLARE TIMI-58 trial. *Circulation*. 2019;139:2516-27. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039996>
- ADA 2020 Presentation Slides. The VERTIS CV Trial. Available from: <https://www.acc.org/education-and-meetings/image-and-slide-gallery/media-detail?id=307A7E103BC04A588A3370709253FC35>
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>
- Petrie MC, Verma S, Docherty KF, et al. Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes. *JAMA*. 2020 Mar. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1906>
- DeFronzo RA, Norton L, Abdul-Ghani M. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(1):11-26. doi: <https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.170>
- Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, et al. Canagliflozin for primary and secondary prevention of cardiovascular events: results from the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation*. 2018;137:323-34. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032038>
- Fitchett D, McKnight J, Lee J, et al. Empagliflozin (EMPA) reduces heart failure irrespective of control of blood pressure (BP), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and HbA1c. *Diabetes*. 2017;66:A312-A313. Abstract.
- Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE, et al. Empagliflozin and clinical outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus, established cardiovascular disease, and chronic kidney disease. *Circulation*. 2018;137:119-129. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028268>
- Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia*. 2018;61:2108-2117. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4670-7>
- Салухов В.В., Демидова Т.Ю. Эмпаглифлозин как новая стратегия управления исходами у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и высоким кардиоваскулярным риском // *Сахарный диабет*. — 2016. — Т. 19. — № 6. — С. 494-510. [Salukhov VV, Demidova TY. Empagliflozin as a new management strategy on outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2016;19(6):494-510 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM8216>
- Karg MV, Bosch A, Kannenkeril D, et al. SGLT-2-inhibition with dapagliflozin reduces tissue sodium content: a randomised controlled trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17:5. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0654-z>
- Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, et al. How does empagliflozin reduce cardiovascular mortality? Insights from a mediation analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Care*. 2018;41:356-63. doi: <https://doi.org/10.2337/dci17-1096>
- Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, et al. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:479-87. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13126>
- Mazidi M, Rezaie P, Gao HK, et al. Effect of sodium-glucose cotransport-2 inhibitors on blood pressure in people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of 43 randomized control trials with 22 528 patients. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e004007. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004007>
- Striepe K, Jumar A, Ott C, et al. Effects of the selective sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor empagliflozin on vascular function and central hemodynamics in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2017;136:1167-9. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029529>
- Ott C, Jumar A, Striepe K, et al. A randomised study of the impact of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on microvascular and macrovascular circulation. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16:26. doi: [10.1186/s12933-017-0510-1](https://doi.org/10.1186/s12933-017-0510-1)
- Kappel BA, Lehrke M, Schutt K, et al. Effect of empagliflozin on the metabolic signature of patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Circulation*. 2017;136:969-72. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029166>
- Gormsen LC, Svart M, Thomsen HH, et al. Ketone body infusion with 3-hydroxybutyrate reduces myocardial glucose uptake and increases blood flow in humans: a positron emission tomography study. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e005066. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.005066>

35. Santos-Gallego CG, Requena-Ibanez JA, San Antonio R, et al. Empagliflozin ameliorates adverse left ventricular remodeling in nondiabetic heart failure by enhancing myocardial energetics. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:1931-44. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.056>
36. Karmazyn M, Gan XT, Humphreys RA, et al. The Myocardial Na⁺-H⁺ Exchange. *Circulation Research*. 1999;85(9):777-786. doi: <https://doi.org/10.1161/01.RES.85.9.777>
37. Baartscheer A, Schumacher CA, Wust RC, et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na⁺ through inhibition of the cardiac Na⁺/H⁺ exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia*. 2017;60:568-73. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4134-x>
38. Uthman L, Baartscheer A, Bleijlevens B, et al. Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na⁺/H⁺ exchanger, lowering of cytosolic Na⁺ and vasodilation. *Diabetologia*. 2018;61(3):722-726. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4509-7>
39. Uthman L, Baartscheer A, Schumacher CA, et al. Direct Cardiac Actions of Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Target Pathogenic Mechanisms Underlying Heart Failure in Diabetic Patients. *Front Physiol*. 2018;9:1575. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01575>
40. Gallo LA, Wright EM, Vallon V. Probing SGLT2 as a therapeutic target for diabetes: basic physiology and consequences. *Diab Vasc Dis Res*. 2015;12:78-89. doi: <https://doi.org/10.1177/1479164114561992>
41. Ponikowski P, Voors AA, Anker DS, et al. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016 // *Российский кардиологический журнал*. — 2017. — №1. — С. 7-81. [Ponikowski P, Voors AA, Anker DS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Russ J Cardiol*. 2017;(1):7-81 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-1-7-81>
42. Ru-Yi Xu, Xiao-Fa Zhu, Ye Yang, et al. High-sensitive cardiac troponin T. *J Geriatr Cardiol*. 2013;10(1):102-109. doi: <https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-5411.2013.01.015>
43. Кремнева Л.В., Суплютов С.Н., Шалаев С.В. Оценка высокочувствительных тестов на тропонин в диагностике острого коронарного синдрома // *РФК*. — 2016. — Т. 12. — № 2. — С. 204-209. [Kremneva LV, Suplotov SN, Shalaev SV. Estimation of highly sensitive troponin tests in the diagnosis of acute coronary syndrome. *RFK*. 2016;12(2):204-209. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-204-209>
44. Pascual-Figal DA, Januzzi JL. The biology of ST2: The international ST2 consensus panel. *Am J Cardiol*. 2015;115(7 Suppl):3B-7B. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015>
45. Schmitz J, Owyang A, Oldham E, et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity*. 2005;23(5):479-490. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2005.09.015>
46. Чукаева И.И., Ахматова Ф.Д., Хорева М.В., и др. Новые маркеры хронической сердечной недостаточности: аспекты воспаления // *Лечебное дело*. — 2016. — №1. — С. 4-7. [Chukaeva II, Akhmatova FD, Khoreva MV, et al. New Markers of Chronic Heart Failure: Biochemical Aspects of Inflammation. *Lechebnoe delo*. 2016;(1):4-7 (In Russ.)].
47. Fortuna-Costa A, Gomes AM, Kozlowski EO, et al. Extracellular galectin-3 in tumor progression and metastasis. *Front Oncol*. 2014;4:138. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2014.00138>
48. Liu FT, Hsu DK, Zuberi RI, et al. Expression and function of galectin-3, a beta-galactoside-binding lectin, in human monocytes and macrophages. *Am. J. Pathol*. 1995;147:1016-1028.
49. Suarez G, Meyerrose G. Heart failure and galectin 3. *Annals of Translational Medicine*. 2014;2(9):86. doi: <https://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2014.09.10>
50. Sharma UC, Pokharel S, van Brakel TJ, et al. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation*. 2004;110(19):3121-3128. doi: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.000.147181.65298.4D>
51. Filipe MD, Wouter C, Rogier AM. Galectin-3 and heart failure: Prognosis, prediction & clinical utility. *Clinica Chimica Acta*. 2015;443:48-56. doi: [10.1016/j.cca.2014.10.009](https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.10.009)
52. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(13):e147-e239. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.020>
53. Januzzi JL, Butler J, Jarolim P, et al. Effects of canagliflozin on cardiovascular biomarkers in older adults with type 2 diabetes. *Am Coll Cardiol*. 2017;70(6):704-712. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.06.016>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Маркова Татьяна Николаевна**, д.м.н., доцент, профессор [Tatyana N. Markova, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 123182, Москва, ул. Пехотная, д. 3 [address: 3 Pehotnaja street, 123182 Moscow, Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8798-887X>; eLibrary SPIN: 5914-2890; e-mail: markovtn18@yandex.ru

Мкртумян Ашот Мусаелович, д.м.н., профессор [Ashot M. Mkrtumyan, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1316-5245>; eLibrary SPIN: 1980-8700; e-mail: vagrashot@mail.ru

Мищенко Надежда Константиновна, аспирант [Nadezhda K. Mishchenko, PhD student, endocrinologist];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8270-5626>; eLibrary SPIN: 1975-9680; e-mail: mischencko.nadejda2015@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Маркова Т.Н., Мкртумян А.М., Мищенко Н.К. Кардиопротективные механизмы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №3. — С. 291-299. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12541>

TO CITE THIS ARTICLE:

Markova TN, Mkrtumyan AM, Mishchenko NK. Cardioprotective mechanisms of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(3):291-299. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12541>

СОГЛАСОВАННАЯ ПОЗИЦИЯ ЭНДОКРИНОЛОГОВ И ПАТОЛОГОАНАТОМОВ О КОДИРОВАНИИ ПРИЧИН СМЕРТИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ (МНЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ)



© И.И. Дедов¹, Г.А. Франк², Н.Г. Мокрышева¹, М.В. Шестакова¹, Г.А. Мельниченко¹, О.В. Зайратьянц³, П.Г. Мальков⁴, А.Ю. Абросимов¹, О.К. Викулова¹, Г.Р. Галстян¹, А.Ю. Майоров¹, Е.А. Трошина¹, В.Ю. Калашников^{1*}

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

²Национальный медицинский исследовательский центр радиологии, Москва

³Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва

⁴Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва

Кодирование причин смерти пациентов с сахарным диабетом (СД) в Российской Федерации является одной из давно обсуждаемых проблем в связи с коморбидностью СД и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и рядом противоречий в ключевых нормативных документах, регулирующих статистический учет смертности этой категории пациентов, что приобретает особую актуальность в условиях пандемии коронавируса в связи с его негативным влиянием на исходы течения COVID-19 и риски смертности.

Во исполнение решений Протокола заседания рабочей группы при проектном комитете Национального проекта «Здравоохранение» по выявлению закономерностей при формировании показателей смертности населения от 20 января 2021 г. № 1 под председательством заместителя Председателя Правительства Российской Федерации Т.А. Голиковой экспертами двух направлений — эндокринологии и патологической анатомии — подготовлен Проект согласованных рекомендаций о Правилах кодирования причин смерти пациентов с СД, вызывающих наибольшие проблемы в части применения МКБ-10 при выборе первоначальной причины смерти, в том числе в случае смерти от ССЗ и COVID-19.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; кодирование причин смерти; эпидемиология

CONSENSUS POSITION OF ENDOCRINOLOGISTS AND PATHOLOGISTS ON CODING CAUSES OF DEATH IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS (EXPERT OPINION)

© Ivan I. Dedov¹, Georgiy A. Frank², Natalia G. Mokrisheva¹, Marina V. Shestakova¹, Galina A. Melnichenko¹, Oleg V. Zayratyants³, Pavel G. Malkov⁴, Aleksander Yu. Abrosimov¹, Olga K. Vikulova¹, Gagik R. Galstyan¹, Aleksander Yu. Mayorov¹, Ekaterina A. Troshina¹, Viktor Yu. Kalashnikov^{1*}

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russia

³Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

⁴Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Coding of the causes of death of patients with diabetes mellitus (DM) in the Russian Federation is one of the long-discussed problems, due to the comorbidity of diabetes and cardiovascular diseases (CVD) and a number of contradictions in the key regulatory documents regulating the statistics of mortality in this category of patients, which acquires particular relevance in the context of the coronavirus pandemic, due to its negative impact on the outcomes of the course of COVID-19 and mortality risks.

In pursuance of the decisions of the Minutes of the meeting of the working group under the project committee of the National Project «Health» on identifying patterns in the formation of mortality rates of the population dated January 20, 2021 No. 1, chaired by Deputy Prime Minister of the Russian Federation T.A. Golikova, experts of two directions - endocrinology and pathological anatomy, prepared a Draft of agreed recommendations on the Rules for coding the causes of death of patients with diabetes, causing the greatest problems in terms of the use of ICD-10 when choosing the initial cause of death, including in the case of death from CVD and COVID-19.

KEYWORDS: diabetes mellitus; coding of causes of death; epidemiology

ПРАВИЛА КОДИРОВАНИЯ ПРИЧИН СМЕРТИ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, ВЫЗЫВАЮЩИХ НАИБОЛЬШИЕ ПРОБЛЕМЫ В ЧАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МКБ-10 ПРИ ВЫБОРЕ ПЕРВОНАЧАЛЬНОЙ ПРИЧИНЫ СМЕРТИ, В ТОМ ЧИСЛЕ В СЛУЧАЕ СМЕРТИ ОТ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И COVID-19

1. Сахарный диабет (СД) не может быть указан в качестве непосредственной причины смерти, поскольку непосредственной причиной смерти является смертельное осложнение основного заболевания, а СД — это группа заболеваний самостоятельных нозологических единиц [1].

2. Выбор СД в качестве первоначальной причины смерти с указанием в части I медицинского свидетельства о смерти (МСС).

СД является основным заболеванием, приведшим к развитию смертельного осложнения, и должен указываться в качестве первоначальной причины смерти (в строках «в» или «б» части I МСС), а данное осложнение — в качестве непосредственной причины смерти (в строке «а» части I МСС), в случаях смерти вследствие:

- диабетических ком (кетоацидотической, гипогликемической, гиперосмолярной, гипергликемической (без дополнительных уточнений (БДУ));
- терминальной хронической болезни почек (ХБП);
- гангрены;
- инфаркта миокарда 2-го типа и метаболических некрозов миокарда.

При указании первоначальной причины смерти «сахарный диабет» кодируется в соответствии с правилами МКБ-10, то есть с обязательным указанием четвертого знака, характеризующего поражение конкретного органа-мишени/осложнения:

- диабетические комы — коды E10–E14 с четвертым знаком .0;
- почечная недостаточность — коды E10–E14 с четвертым знаком .2;
- нарушения кровообращения (инфаркт миокарда 2 типа и метаболические некрозы миокарда, гангрена) — коды E10–E14 с четвертым знаком .5;
- в качестве первоначальной причины смерти не может быть указан СД с множественными осложнениями — коды E10–E14.7, поскольку в этом случае нельзя определить непосредственную причину смерти, которой может быть только единственное (смертельное) осложнение.

3. Выбор СД в качестве фонового заболевания (с указанием в части II МСС).

СД является фоновым заболеванием и должен указываться как прочие важные состояния, способствовавшие смерти в части II МСС во всех остальных случаях смерти, включая смерть вследствие ССЗ:

- инфаркта миокарда 1-го типа;
- острого цереброваскулярного заболевания (инсульта);
- внезапной коронарной смерти.

4. Выбор СД в качестве сопутствующего заболевания (без указания в МСС).

В случае смерти от внешних причин (травмы, суицид, отравления и т.д.) СД является сопутствующим заболеванием и в МСС не выносится.

5. Кодирование смерти при сочетании СД и COVID-19 подлежит общим правилам кодирования смерти при сочетании хронических и острых инфекционных заболеваний и рекомендациям ВОЗ, Минздрава России по кодированию причин смерти при COVID-19 [2–7].

- При сочетании COVID-19 с СД первоначальной причиной смерти (основным заболеванием) выбирают COVID-19 с указанием в части I МСС, а СД указывают как фоновое заболевание в части II МСС.
- При условии наличия только положительного ПЦР-теста на SARS-CoV2 в отсутствие клинических и морфологических проявлений COVID-19 не может быть признан причиной смерти. В этом случае СД может быть признан и основным заболеванием (первоначальной причиной смерти), и фоновым заболеванием — в зависимости от причины смерти, с соответствующим указанием в МСС (см. п. 1 и 2).
- У пациентов с перенесенным, по данным анамнеза, COVID-19 с клиническими проявлениями в случае последующей (в течение 6 месяцев) смерти от других причин следует указывать COVID-19 в части II МСС (и в рубрике фоновое заболевание в диагнозе).

ОБОСНОВАНИЕ ПРОБЛЕМ, ВОЗНИКАЮЩИХ ПРИ КОДИРОВАНИИ ПРИЧИН СМЕРТИ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

В соответствии с МКБ-10 в основу принципов кодирования причин смерти положена концепция «первоначальной причины смерти».

Для анализа причин смерти экспертами ВОЗ введены ключевые понятия.

Первоначальная причина смерти определена как: 1) болезнь (травма), вызвавшая цепь патологических процессов, непосредственно приведших к смерти, или 2) обстоятельства несчастного случая или акта насилия, которые вызвали смертельную травму [1].

Непосредственная причина смерти — это смертельное осложнение (синдром или нозологическая единица), определяющее развитие терминального состояния и механизма смерти (но не элемент самого механизма смерти — танатогенеза) [1].

Понятие первоначальной причины смерти является аналогом понятия основного заболевания, а понятие непосредственной причины смерти — аналогом смертельного осложнения основного заболевания [1].

Основное заболевание — это заболевание, которое само по себе или в связи с осложнениями вызывает первоочередную необходимость оказания медицинской помощи в связи с наибольшей угрозой работоспособности, жизни и здоровью, либо приводит к инвалидности, либо становится причиной смерти.

Правилами ВОЗ определено, что ограничение анализа по единичному состоянию для каждого эпизода влечет за собой потерю части имеющейся информации. Множественность заболеваний и причин смерти определяется как коморбидность.

В МКБ-10 подчеркивается, что учет коморбидных заболеваний следует делать в соответствии с местными правилами, поскольку международных правил на этот счет не существует.

Коморбидные заболевания (состояния) определяют как прочие важные заболевания (состояния), потребовавшие оказания медицинской помощи, а при летальном исходе – способствовавшие смерти.

В конструкции диагноза такие коморбидные заболевания (состояния) указывают как конкурирующее, сочетанное и/или фоновое заболевание в дополнительной рубрике после рубрики «Основное заболевание». Коморбидные заболевания должны иметь общие осложнения с заболеванием, выбранным в качестве первоначальной причины смерти, так как они совместно вызывают цепь патологических процессов, непосредственно приведших к смерти.

Общая структура «сложного» диагноза при наличии коморбидности должна быть представлена следующими рубриками [4, 5, 8].

1. Основное заболевание.
2. Коморбидные заболевания (конкурирующее, сочетанное, фоновое) — при наличии.
3. Осложнения основного (и коморбидных — при наличии) заболеваний.

Подрубрика: Реанимационные мероприятия и интенсивная терапия (и их осложнения — при наличии).

4. Сопутствующие заболевания.

Коморбидные заболевания (конкурирующие, сочетанные и фоновые) обязательно должны быть отражены в части II МСС как прочие важные состояния, способствовавшие смерти [9].

Осложнения основного заболевания — это нозологические единицы, синдромы и симптомы, патологические процессы, которые патогенетически и/или этиологически связаны с основным заболеванием, утяжеляют его течение и нередко являются непосредственной причиной смерти, но не являются при этом его проявлениями [9].

Среди всей группы осложнений основного заболевания выделяют одно важнейшее — смертельное осложнение. Смертельное осложнение рекомендуется указывать в начале рубрики «Осложнения основного заболевания», что облегчает его выбор для кодирования по МКБ-10 и перенос в соответствующую строку «а» части I МСС.

В рубрику «Основное заболевание» включают только то заболевание (состояние), которое само по себе или через свои осложнения могло привести к смерти [9].

Именно это заболевание (состояние) включается в МСС (в часть I) как первоначальная причина смерти.

В пункт *а* (или в пункты *а* и *б*) части I МСС в качестве непосредственной и «промежуточной» (при наличии) причин смерти включаются состояния из раздела «Осложнения основного заболевания», а первоначальная причина смерти указывается в пункте *б* (если осложнение внесено только в пункт *а*) или в пункте *в* (если осложнения внесены в пункты *а* и *б*) МСС.

Сопутствующие заболевания, поскольку они не способствуют смерти, не имеют причинно-следственной связи с основным или коморбидными заболеваниями, не могут быть ассоциированы с причиной смерти, в статистике причин смерти не используются и потому не выносятся в МСС [10].

Таким образом, в соответствии с вышеизложенными принципами СД может фигурировать либо в качестве основного заболевания, т.е. первоначальной причины смерти (т.е. указан в пункте *б* или в части I МСС), либо в качестве

фонового заболевания, способствовавшего развитию смертельного осложнения (то есть указан в части II МСС).

При этом четкие правила этого выбора не определены, что является фактором значительного субъективизма в указании причин и учета статистики смертности пациентов с СД.

Дополнительным фактором противоречий при учете статистики смертности пациентов с СД являются рекомендации от 2011 г. Так, в письме Минздравсоцразвития РФ от 26.04.2011 № 14-9/10/2-4150 приводится некорректный перевод оригинального текста ICD-10, искажающий первоначальный смысл документа:

«Acute or terminal circulatory diseases reported as due to malignant neoplasm, diabetes or asthma should be accepted as possible sequences in Part I of the certificate», что следует переводить как:

«Острые или терминальные болезни системы кровообращения, указанные как следствие злокачественного новообразования, сахарного диабета или бронхиальной астмы, следует рассматривать как возможный последовательный ряд событий в части I свидетельства».

То есть злокачественные новообразования, сахарный диабет или бронхиальная астма не во всех случаях должны признаваться первоначальной причиной смерти, а лишь тогда, когда на основании реальной клинической картины они указаны лечащим врачом как возможная причина острых и терминальных болезней.

Для повышения эффективности анализа причин смерти при СД считаем абсолютно необходимым следующее:

1. утвердить принципы кодирования причин смерти пациентов с СД в соответствии с вышеуказанными правилами МКБ-10;
2. рассмотреть и уточнить следующие письма Минздрава.
 - письмо Минздравсоцразвития РФ от 26.04.2011 № 14-9/10/2-4150;
 - рекомендации по порядку выдачи и заполнения учетной формы N 106/у-08 «Медицинское свидетельство о смерти», утвержденной приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 26 декабря 2008 г. № 782н (зарегистрирован Минюстом России 30 декабря 2008 г. № 13055) / Письмо Минздравсоцразвития России от 19 января 2009 г. № 14-6/10/2-178 «О порядке выдачи и заполнения медицинских свидетельств о рождении и смерти», приложение 2 (пункт 21);
 - письмо Минздрава России от 14.03.2013 г. № 13-7/10/2-1691 «Применение принципов кодирования некоторых заболеваний класса IX болезней системы кровообращения по МКБ-10» (пункты 2.2.5, 2.2.6, 2.3.7, 2.3.8);
 - письмо Минздрава России от 01.07.2016 г. № 13-2/10/2-4009 «Методические рекомендации по порядку статистического учета и кодирования болезни, вызванной ВИЧ в статистике заболеваемости и смертности» (пункт б).

Соблюдение единых правил кодирования причин смерти у пациентов с СД, вызывающих наибольшие проблемы в части применения МКБ-10 при выборе первоначальной причины смерти, в том числе в случае смерти от ССЗ и COVID-19, поможет решить проблему отсутствия единообразия кодирования смертности в регионах Российской Федерации.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ ПО ПРАВИЛАМ ФОРМУЛИРОВКИ ДИАГНОЗА, ВЫБОРА И КОДИРОВАНИЯ ПО МКБ-10 ПРИЧИН СМЕРТИ

Класс IV/ Болезни эндокринной системы

Пример 1

Пациент Б., 68 лет, с длительным анамнезом СД 2 типа (СД2), множественными осложнениями (непролиферативная ретинопатия, диабетическая нефропатия, хроническая болезнь почек (ХБП) 3аА1), морбидным ожирением (ИМТ 45 кг/м²), гипертонической болезнью госпитализирован с жалобами на выраженные боли за грудиной, снижение АД. На ЭКГ — признаки обширного инфаркта миокарда передней стенки левого желудочка (ЛЖ). Проведена экстренная коронароангиография (КАГ) — выявлена острая окклюзия проксимальной трети передней межжелудочковой артерии (ПМЖА), проведено стентирование ПМЖА. Несмотря на операцию и проводимую терапию, больной умер в течение 1-х суток от желудочковых нарушений ритма сердца и развившегося на этом фоне кардиогенного шока.

Заключительный клинический диагноз

Основное заболевание. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (1 типа) передней стенки левого желудочка. Операция стентирования ПМЖА по поводу острой окклюзии ее проксимальной трети (дата).

Фоновые заболевания. 1. СД2: непролиферативная диабетическая ретинопатия; диабетическая нефропатия ХБП 3аА1.

2. Гипертоническая болезнь 3 степени, 3 стадии, риск 4.

Осложнения основного заболевания. Кардиогенный шок. Фибрилляция желудочков.

Сопутствующее заболевание: Морбидное ожирение.

Комментарий

При развитии острого инфаркта миокарда 1 типа (клинически это острый коронарный синдром (ОКС) с подъемом сегмента ST, связанный с развитием тромбоза крупной коронарной артерии), непосредственной причиной смерти стал кардиогенный шок. Независимо от наличия и тяжести СД необходимо указывать основным заболеванием (первоначальной причиной смерти) инфаркт миокарда. СД в данном случае будет фоновым заболеванием.

Медицинское свидетельство о смерти.

Причина смерти	Приблизительный период времени между началом патологического процесса и смертью	Код МКБ-10 первоначальной и внешней причины смерти
I.		
<u>а) Кардиогенный шок</u> болезнь или заболевание, непосредственно приведшее к смерти	30 мин	R57.0
<u>б) Фибрилляция желудочков</u> патологическое состояние, которое привело к возникновению вышеуказанной причины	1 ч	I49.0
<u>в) Острый инфаркт передней стенки миокарда</u> первоначальная причина смерти, указывается последней	1 сут	I21.0
г)		
внешняя причина при травмах и отравлениях		
II. Прочие важные состояния, способствовавшие смерти, но не связанные с болезнью или патологическим состоянием, приведшим к ней, включая употребление алкоголя, наркотических средств, психотропных и других токсических веществ, содержание их в крови, а также операции (название, даты).		
СД2	8 лет	E11.7
Гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца без сердечной недостаточности	9 лет	I11.9

Пример 2

Пациент М., 68 лет, с длительным анамнезом СД 2, множественными осложнениями (непролиферативная ретинопатия, диабетическая нефропатия ХБП 3аА2), морбидным ожирением (ИМТ 45 кг/м²), постоянной формой фибрилляции предсердий, хронической недостаточностью кровообращения, гипертонической болезнью госпитализирован с жалобами на одышку, сухость во рту, слабость, отеки нижних конечностей. Гликемия при поступлении 18,5 ммоль/л, тахиформа фибрилляции предсердий (ЧСС 130 в минуту), желудочковая экстрасистолия, выраженные отеки нижних конечностей, артериальная гипотония. На ЭКГ: по сравнению с ЭКГ 1 год назад появление отрицательных зубцов Т в левых грудных отведениях. Тропонин Т повышен, что позволило поставить диагноз инфаркта миокарда передней стенки. Несмотря на проводимую терапию, явления недостаточности кровообращения нарастали, и больной скончался на 2-е сутки нахождения в стационаре в связи с развитием желудочковых нарушений ритма.

Заключительный клинический диагноз

Основное заболевание: СД2, непролиферативная

диабетическая ретинопатия, диабетическая нефропатия ХБП 3аА2.

Сочетанное заболевание: Гипертоническая болезнь 2 стадии, риск 4.

Осложнения основного заболевания: Фибрилляция желудочков сердца. Острый инфаркт миокарда передней стенки 2 типа. Хроническая недостаточность кровообращения.

Сопутствующее заболевание: Морбидное ожирение.

Комментарий

Больной длительное время страдал СД, который привел к развитию множественных осложнений: нефропатии, прогрессированию атеросклероза, сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий. Данные анамнеза и обследования не выявили перенесенного ранее крупноочагового инфаркта миокарда, следовательно, нет основания считать, что имевшаяся у больного недостаточность кровообращения связана с ИБС. Развитие инфаркта миокарда 2 типа в данном случае возникло вторично, вследствие дисбаланса между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой. СД в данном случае будет основным заболеванием (первоначальной причиной смерти).

Медицинское свидетельство о смерти.

Причина смерти	Приблизительный период времени между началом патологического процесса и смертью	Код МКБ-10 первоначальной и внешней причины смерти
I. <u>а) Фибрилляция желудочков</u> болезнь или заболевание, непосредственно приведшее к смерти	1 ч	I49.0
<u>б) Острый инфаркт передней стенки миокарда</u> патологическое состояние, которое привело к возникновению вышеуказанной причины	2 сут	I21.0
<u>в) СД2</u> первоначальная причина смерти, указывается последней	10 лет	E11.5
г) внешняя причина при травмах и отравлениях		
II. <i>Прочие важные состояния, способствовавшие смерти, но не связанные с болезнью или патологическим состоянием, приведшим к ней, включая употребление алкоголя, наркотических средств, психотропных и других токсических веществ, содержание их в крови, а также операции (название, даты).</i>		
Гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца с сердечной недостаточностью	11 лет	I11.0

Пример 3

Больной с такими же клиническими проявлениями, как и в примере 2, но ухудшение его состояния, наряду с сердечной недостаточностью, было обусловлено развившимся желудочно-кишечным кровотечением со снижением уровня гемоглобина. При эзофагогастро-дуоденоскопии выявлен язвенный дефект с признаками продолжающегося кровотечения. В ходе госпитализации был также диагностирован инфаркт миокарда 2 типа.

Заключительный клинический диагноз

Основное заболевание: Язвенная болезнь желудка: хроническая язва желудка с кровотечением.

Сочетанное заболевание: СД 2 типа: непролиферативная диабетическая ретинопатия, диабетическая нефропатия ХБП 3аА2.

Осложнения основного заболевания: Острый инфаркт миокарда передней стенки 2 типа. Постгеморрагическая анемия. Недостаточность кровообращения.

Сопутствующее заболевание: Гипертоническая болезнь 3 степени, 3 стадии. Риск 4.

Комментарий

Основная причина, приведшая к смерти больного (смертельное осложнение — непосредственная причина смерти) — желудочно-кишечное кровотечение, поэтому, несмотря на наличие СД с множественными осложнениями и развившийся инфаркт миокарда 2 типа, основное заболевание (первоначальная причина смерти) — язвенная болезнь желудка. СД будет являться сочетанным заболеванием.

Медицинское свидетельство о смерти.

Причина смерти	Приблизительный период времени между началом патологического процесса и смертью	Код МКБ-10 первоначальной и внешней причины смерти
I.		
<u>а) Острый инфаркт передней стенки миокарда</u> болезнь или заболевание, непосредственно приведшее к смерти	1 сут	I21.0
<u>б) Острая постгеморрагическая анемия</u> патологическое состояние, которое привело к возникновению вышеуказанной причины	2 сут	D62.X
<u>в) Язва желудка, с кровотечением</u> первоначальная причина смерти, указывается последней	3 сут	K25.4
г) внешняя причина при травмах и отравлениях		
II. Прочие важные состояния, способствовавшие смерти, но не связанные с болезнью или патологическим состоянием, приведшим к ней, включая употребление алкоголя, наркотических средств, психотропных и других токсических веществ, содержание их в крови, а также операции (название, даты).		
СД2	8 лет	E11.7

Пример 4

Пациент С., 68 лет, с длительным анамнезом СД2, множественными осложнениями (непролиферативная ретинопатия, диабетическая нефропатия ХБП 3аА2), гипертонической болезнью, перенесший ранее обширный инфаркт миокарда передней стенки, госпитализирован с жалобами на одышку, отеки нижних конечностей. Гликемия при поступлении 15,5 ммоль/л, При Эхо-КГ: акинез передней стенки, выраженное снижение сократительной функции левого желудочка, ФВ 25%. Несмотря на про-

водимую терапию, явления недостаточности кровообращения нарастали, и больной скончался на 2-е сутки нахождения в стационаре в связи с развитием желудочковых нарушений ритма

Заключительный клинический диагноз

Основное заболевание: ИБС: постинфарктный кардиосклероз передней стенки левого желудочка.

Фоновые заболевания: 1. СД2: непролиферативная диабетическая ретинопатия; диабетическая нефропатия ХБП 3аА1.

2. Гипертоническая болезнь 2 стадии, риск 4.
Осложнения основного заболевания: Хроническая недостаточность кровообращения.

Комментарий

Несмотря на наличие длительно существовавшего СД с множественными осложнениями, основная причина

развития сердечной недостаточности — перенесенный ранее инфаркт миокарда со снижением систолической функции ЛЖ. Поэтому основным заболеванием (первоначальной причиной смерти) в данном случае следует считать ИБС: постинфарктный кардиосклероз. СД — фоновое заболевание.

Медицинское свидетельство о смерти.

Причина смерти	Приблизительный период времени между началом патологического процесса и смертью	Код МКБ-10 первоначальной и внешней причины смерти
I.		
а) Фибрилляция желудочков		
болезнь или заболевание, непосредственно приведшее к смерти	1 сут	I49.0
б) Застойная сердечная недостаточность		
патологическое состояние, которое привело к возникновению вышеуказанной причины	2 года	I50.0
в) Другие формы хронической ишемической болезни сердца		
первоначальная причина смерти, указывается последней	2 года	I25.8
г)		
внешняя причина при травмах и отравлениях		
II. Прочие важные состояния, способствовавшие смерти, но не связанные с болезнью или патологическим состоянием, приведшим к ней, включая употребление алкоголя, наркотических средств, психотропных и других токсических веществ, содержание их в крови, а также операции (название, даты).		
СД2	9 лет	E11.7
Гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца с сердечной недостаточностью	8 лет	I11.0

Пример 5

Пациент Р., 58 лет, с морбидным ожирением (ИМТ 55 кг/м²). Из анамнеза известно, что больной в течение многих лет имеет избыточную массу тела. Постепенно появились повышенные цифры АД, СД, варикозное расширение вен нижних конечностей, был эпизод тромбоза вен голени с развитием тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Однако и уровень АД, и уровень гликемии контролируются приемом умеренного количества антигипертензивных и гипогликемических препаратов. Около 7 лет назад у пациента выявлен синдром ночного апноэ во сне, беспокоила сонливость в течение дня. Несмотря на перенесенную ранее ТЭЛА выраженной легочной гипертензии нет. С течением времени развилась фибрилляция предсердий, снизилась фракция выброса ЛЖ, появились отеки, постепенно стали нарастать явления недостаточности кровообращения по обоим кругам, появилась почечная недостаточность. Все это сопровождалось дальнейшим увеличением веса. Больной был госпитализирован в связи с выраженной одышкой, отеками нижних конечностей и передней брюшной стенки. При обследовании —

тахисистолическая форма фибрилляции предсердий. Несмотря на проводимую терапию, больной умер от нарастания сердечной недостаточности и развития желудочковых нарушений ритма.

Заключительный клинический диагноз

Основное заболевание: Морбидное ожирение (синдром Пиквика).

Сочетанные заболевания: 1. СД2.

2. Гипертоническая болезнь 2 стадии, риск 4.

Осложнения основного заболевания: Фибрилляция желудочков. Хроническая недостаточность кровообращения. Постоянная форма фибрилляции предсердий. ХБП 3аА1.

Сопутствующие заболевания: Варикозная болезнь нижних конечностей. ТЭЛА в... году

Комментарий

Анамнез заболевания, как правило, является главным основанием, позволяющим определить ожирение в качестве основного заболевания. В данном случае ожирение предшествовало развитию и АГ, и СД, и других

осложнений. Прослеживается четкая анамнестическая связь постепенного увеличения тяжести осложнений с набором веса. Кроме этого, каждое из осложнений по отдельности не может претендовать на роль основного заболевания, так как не является значимым, но вместе они взаимно утяжеляют и течение друг друга, и состояние больного. В частности, АГ поддается терапии, гипертрофия миокарда, несомненно, есть, но не очень выраженная. СД компенсируется приемом нескольких

сахароснижающих лекарственных препаратов. Фибрилляция предсердий приводит к значимому прогрессированию недостаточности кровообращения, но другой явной причины, помимо ожирения, для возникновения фибрилляции предсердий не обнаружено. Главное, нет какой-то другой причины, например, перенесенного инфаркта миокарда или миокардита или инсульта, которую можно было бы рассматривать в качестве основного заболевания.

Медицинское свидетельство о смерти.

Причина смерти	Приблизительный период времени между началом патологического процесса и смертью	Код МКБ-10 первоначальной и внешней причины смерти
I.		
<u>а) Фибрилляция желудочков</u>		
болезнь или заболевание, непосредственно приведшее к смерти	1 сут	I49.0
<u>б) Застойная сердечная недостаточность</u>		
патологическое состояние, которое привело к возникновению вышеуказанной причины	6 лет	I50.0
<u>в) Морбидное ожирение</u>		
первоначальная причина смерти, указывается последней	12 лет	E66.2
г)		
внешняя причина при травмах и отравлениях		
II. Прочие важные состояния, способствовавшие смерти, но не связанные с болезнью или патологическим состоянием, приведшим к ней, включая употребление алкоголя, наркотических средств, психотропных и других токсических веществ, содержание их в крови, а также операции (название, даты).		
СД2	7 лет	E11.7
Гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца с сердечной недостаточностью	6 лет	I11.0

Пример 6

Пациент Ш., 58 лет, с длительным анамнезом АГ, СД2, морбидным ожирением (ИМТ 42 кг/м²), постоянной формой фибрилляции предсердий, госпитализирован с жалобами на выраженную одышку, слабость, отеки нижних конечностей. При обследовании диагностированы выраженная гипертрофия миокарда ЛЖ, дилатация камер сердца. Несмотря на проводимую терапию, больной умер от прогрессирования недостаточности кровообращения и развившихся нарушений ритма сердца.

Заключительный клинический диагноз

Основное заболевание: Гипертоническая болезнь 3 стадии, риск 4.

Сочетанное заболевание: Сахарный диабет 2 типа.

Осложнения основного заболевания: Фибрилляция желудочков. Хроническая недостаточность кровообращения.

Сопутствующее заболевание: Морбидное ожирение. Комментарий

В данном случае нет анамнестических данных, что ожирение предшествовало развитию АГ. Более того, не прослеживается четкая связь прогрессирования осложнений (заболеваний) с увеличением веса. Дебютом заболевания явилось повышение АД, при обследовании выявлена выраженная гипертрофия миокарда ЛЖ. Также нет никаких анамнестических и диагностических данных за наличие ИБС. В связи с этим основное заболевание (первоначальная причина смерти) — гипертоническая болезнь. Смертельное осложнение (непосредственная причина смерти) — фибрилляция желудочков. СД — сочетанное заболевание, способствовало развитию недостаточности кровообращения и фибрилляции желудочков.

Медицинское свидетельство о смерти.

Причина смерти	Приблизительный период времени между началом патологического процесса и смертью	Код МКБ-10 первоначальной и внешней причины смерти
I.		
а) Фибрилляция желудочков болезнь или заболевание, непосредственно приведшее к смерти	1 сут	I49.0
б) Застойная сердечная недостаточность патологическое состояние, которое привело к возникновению вышеуказанной причины	8 лет	I50.0
в) Гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца с сердечной недостаточностью первоначальная причина смерти, указывается последней	12 лет	I11.0
з) внешняя причина при травмах и отравлениях		
II. Прочие важные состояния, способствовавшие смерти, но не связанные с болезнью или патологическим состоянием, приведшим к ней, включая употребление алкоголя, наркотических средств, психотропных и других токсических веществ, содержание их в крови, а также операции (название, даты).		
СД2	7 лет	E11.9

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явного и потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией настоящей статьи.

Финансирование работы. Работа выполнена без привлечения внешнего финансирования.

Участие авторов. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр. Официальное русское издание. Т. 2. Сборник инструкций. Всемирная организация здравоохранения. — Женева; 1995. — 179 с. [Mezhdunarodnaya statisticheskaya klassifikatsiya boleznei i problem, svyazannykh so zdorov'em. Desyatyi peresmotr. Ofitsial'noe russkoe izdanie. T. 2. Sbornik instruktsii. Vsemirnaya organizatsiya zdavoohraneniya. Zheneva; 1995. 179 s. (In Russ.)].
- Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) (версия 11 от 07.05.2021). Министерство здравоохранения Российской Федерации. Доступно по: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/055/735/original/B%D0%9C%D0%A0_COVID-19.pdf. [Vremennye metodicheskie rekomendatsii: profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19) (versiya 11 ot 07.05.2021). Ministerstvo zdavoohraneniya Rossiiskoi Federatsii. Available from: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/055/735/original/B%D0%9C%D0%A0_COVID-19.pdf. (In Russ.)].
- Зайратьянц О.В., Самсонова М.В., Михалева Л.М., и др. Патологическая анатомия COVID-19: Атлас. — М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ»; 2020. — 140 с. [Zairat'yants O.V., Samsonova MV, Mikhaleva LM, et al. Patologicheskaya anatomiya COVID-19: Atlas. M.: GBU «NIIOZMM DZM»; 2020. 140 s. (In Russ.)].
- Забозлаев Ф.Г., Зайратьянц О.В., Кактурский Л.В., и др. Методическое руководство по сопоставлению заключительного клинического и патологоанатомического/судебно-медицинского диагнозов. Возрастная группа: дети/взрослые. МР 109. — Минздрав России; 2019. — 32 с. [Zabozlaev FG, Zairat'yants OV, Kakturskii LV, et al. Metodicheskoe rukovodstvo po sopostavleniyu zaklyuchitel'nogo klinicheskogo i patologoanatomicheskogo/sudebno-meditsinskogo diagnozov. Vozrastnaya gruppya: deti/vzroslye. MR 109. Minzdrav Rossii; 2019. 32 s. (In Russ.)].
- Зайратьянц О.В., Шигеев С.В., Шигеев В.Б., и др. Сопоставление заключительного клинического, патологоанатомического и судебно-медицинского диагнозов. Методические рекомендации № 57. Департамент здравоохранения города Москвы. М.: Мaska; 2019. 40 с. [Zairat'yants OV, Shigeev SV, Shigeev VB, et al. Sopostavlenie zaklyuchitel'nogo klinicheskogo, patologoanatomicheskogo i sudebno-meditsinskogo diagnozov. Metodicheskie re-komendatsii № 57. Departament zdavoohraneniya goroda Moskvy. M.: Maska; 2019. 40 s. (In Russ.)].

6. Методические рекомендации ВОЗ от 16.04.2020 Доступно по: <https://www.who.int/ru>. [Metodicheskie rekomendatsii VOZ ot 16.04.2020. available from: <http://WHO>. (In Russ.)].
7. Франк Г.А., Ковалев А.В., Грибунов Ю.П., и др. Исследование умерших с подозрением на коронавирусную инфекцию (COVID-19): Временные методические рекомендации. — М.; 2020. — 428 с. (Доступно по: http://www.rc-sme.ru/News/covid-19/000_Finish_Finish_MR_COVID-19_RCSME_23_07_2020.pdf. [Frank GA, Kovalev AV, Gribunov YuP, et al. Issledovanie umershih s podozreniem na koronavirusnyu infektsiyu (COVID-19): Vremennye metodicheskie rekomendatsii. — М.; 2020. — 428 p. (Available from: http://www.rc-sme.ru/News/covid-19/000_Finish_Finish_MR_COVID-19_RCSME_23_07_2020.pdf. (In Russ.)].
8. Формулировка патологоанатомического диагноза. Клинические рекомендации / Под ред. Г.А. Франка, О.В. Зайратьянца, П.Г. Малькова, Л.В. Кактурского — М.: Практическая медицина; 2016. [Formulirovka patologoanatomicheskogo diagnoza. Klinicheskie rekomendatsii. Seriya «Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskogo obshchestva patologoanatomov». / Pod red. G.A. Franka, O.V. Zairat'yantsa, P.G. Mal'kova, L.V. Kakturskogo. — М.: Prakticheskaya meditsina; 2016 (In Russ.)].
9. Правила формулировки патологоанатомического диагноза, выбора и кодирования по мкб-10 причин смерти класс III. Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм класс IV. Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ класс V. психические расстройства и расстройства поведения. Методические рекомендации № 47. М., 2019. [Pravila formulirovki patologoanatomicheskogo diagnoza, vybora i kodirovaniya po mkb-10 prichin smerti klass III. Bolezni krovi, krovetrovnykh organov i otdel'nye narusheniya, вовлекающие иммунный механизм класс IV. Bolezni endokrinnoi sistemy, rasstroivstva pitaniya i narusheniya obmena veshchestv klass V. psikhicheskie rasstroivstva i rasstroivstva povedeniya. Metodicheskie rekomendatsii № 47. М., 2019. (In Russ.)].
10. *Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», статья 2 (часть 19)*. Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/. Ссылка активна на: 05.07.2021. [Federal'nyi zakon ot 21 noyabrya 2011 g. № 323-FZ «Ob osnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan v Rossiiskoi Federatsii», stat'ya 2 (chast' 19). Available from: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ (In Russ.)].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Калашников Виктор Юрьевич**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [**Viktor Y. Kalashnikov**, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117036 Moscow, Russian Federation]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5573-0754>; eLibrary SPIN: 5342-7253; e-mail: victor9368@gmail.com

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

Франк Георгий Авраамович, д.м.н., профессор, академик РАН [Georgiy A. Frank, MD, PhD, Professor]; eLibrary SPIN: 9004-4142; Scopus Author ID: 7401891130

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

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3893-9972>; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: nephro@endocrincentr.ru

Мельниченко Галина Афанасьевна, д.м.н., профессор, академик РАН [Galina A. Melnichenko, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; eLibrary SPIN: 8615-0038; e-mail: teofrast2000@mail.ru

Зайратьянц Олег Вадимович, д.м.н., профессор [Oleg V. Zayratyants, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1935-9713>; eLibrary SPIN: 4817-1084; Scopus Author ID: 6602791224

Мальков Павел Георгиевич, д.м.н., профессор [Pavel G. Malkov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5074-3513>; eLibrary SPIN: 5110-2301; Scopus Author ID: 35788548700

Абросимов Александр Юрьевич, д.м.н., профессор [Alexandr U. Abrosimov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8284-9996>; eLibrary SPIN: 4089-9502; e-mail: nikitarusskikh@mail.ru

Викулова Ольга Константиновна, к.м.н., доцент [Olga K. Vikulova, MD, PhD, associate professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0571-8882>; eLibrary SPIN: 9790-2665; e-mail: gos.registr@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

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

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н. [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; eLibrary SPIN 8821-8990; e-mail: troshina@inbox.ru.

ЦИТИРОВАТЬ:

Дедов И.И., Франк Г.А., Мокрышева Н.Г., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А., Зайратьянц О.В., Мальков П.Г., Абросимов А.Ю., Викулова О.К., Галстян Г.Р., Майоров А.Ю., Трошина Е.А., Калашников В.Ю. Согласованная позиция эндокринологов и патологоанатомов о кодировании причин смерти у пациентов с сахарным диабетом (мнение экспертов) // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №3. — С. xxx-xxx. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12783>

TO CITE THIS ARTICLE:

Dedov II, Frank GA, Mokrisheva NG, Shestakova MV, Melnichenko GA, Zayratyants OV, Malkov PG, Abrosimov AYU, Vikulova OK, Galstyan GR, Mayorov AYU, Troshina EA, Kalashnikov VYu. Consensus position of endocrinologists and pathologists on coding causes of death in patients with diabetes mellitus (expert opinion). *Diabetes Mellitus*. 2021;24(3):xxx-xxx. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12783>

ЗАРЕГИСТРИРОВАНО НОВОЕ ПОКАЗАНИЕ К ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ИНВОКАНА® (КАНАГЛИФЛОЗИН) У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК



ИНВОКАНА® (МНН: канаглифлозин) — инновационный препарат класса ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT2), предназначенный для контроля уровня глюкозы в крови у взрослых с сахарным диабетом 2 типа (СД2) как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии с другими гипогликемическими препаратами, включая инсулин [1]. Ингибируя SGLT2, ИНВОКАНА® помогает уменьшить реабсорбцию отфильтрованной глюкозы в почках и снижает почечный порог глюкозы (ППГ), тем самым увеличивая выведение глюкозы с мочой. ИНВОКАНА® (МНН: канаглифлозин) также может принести пациентам дополнительную пользу в виде снижения риска серьезных неблагоприятных событий со стороны сердечно-сосудистой системы, уменьшения массы тела, замедления развития альбуминурии или снижения артериального давления.

В соответствии с достигнутыми с компанией Janssen Pharmaceutica NV соглашениями, со II квартала 2021 года компания Merck осуществляет маркетинг, импорт, дистрибуцию и продажу препарата ИНВОКАНА® в России и ряде других стран.

Министерством здравоохранения РФ 31 мая 2021 г. было зарегистрировано новое показание для препарата ИНВОКАНА® (МНН: канаглифлозин):

- снижение риска терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН), удвоения концентрации креатинина в плазме крови, смерти вследствие сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализации по поводу сердечной недостаточности у взрослых пациентов с СД2 и диабетической нефропатией с альбуминурией >300 мг/сут [1].

Таким образом, ИНВОКАНА® стал первым в РФ препаратом из группы SGLT2 с официально одобренным показанием для снижения риска почечных и сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2 и хронической болезнью почек (ХБП) с альбуминурией.

Теперь терапия канаглифлозином у пациентов с СД2 может быть инициирована при снижении расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) вплоть до 30 мл/мин/1,73 м² (при наличии альбуминурии >300 мг/сут) и продолжена до стадии диализа или трансплантации почки [1].

Режим дозирования препарата ИНВОКАНА® зависит от рСКФ и составляет:

- 100 мг или 300 мг при рСКФ ≥60 мл/мин/1,73 м²;
- 100 мг при рСКФ 30– <60 мл/мин/1,73 м²;
- при снижении рСКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² прием ранее назначенного препарата может быть продолжен в дозе 100 мг до начала диализа или трансплантации почки.

Препарат ИНВОКАНА® принимают один раз в сутки перед первым приемом пищи [1].

Появление нового показания стало возможным благодаря результатам исследования CREDENCE, включавшего 4401 пациента с СД2, ХБП (средняя рСКФ=56,2 мл/мин/1,73 м²) и альбуминурией (медиана отношения альбумин/креатинин=927 мг/г), рандомизированных в группу канаглифлозина 100 мг или плацебо. Исследование было прекращено досрочно из-за значимого преимущества канаглифлозина в отношении снижения риска (на 30%) развития комбинированной конечной точки (терминальная почечная недостаточность, двукратное повышение концентрации креатинина в плазме крови, смерть вследствие почечных и сердечно-сосудистых заболеваний). Кроме того, ИНВОКАНА® уменьшала на 39% риск госпитализации по поводу сердечной недостаточности. В отношении безопасности не было выявлено различий в частоте всех (включая серьезные) нежелательных явлений, а также переломов и ампутаций между группами канаглифлозина и плацебо [2].

Новое показание имеет безусловную практическую значимость для системы здравоохранения.

В Российской Федерации около 40% больных с СД2 имеют ХБП [3]. Эти пациенты, особенно при наличии альбуминурии, находятся в группе очень высокого сердечно-сосудистого риска, а также риска дальнейшего быстрого прогрессирования почечной недостаточности до терминальной стадии [4–6]. Поэтому, благодаря новому показанию препарата ИНВОКАНА®, у врачей появляется уникальный шанс снизить сердечно-сосудистую смертность и почечные осложнения у пациентов с СД2 и ХБП. Расчетные данные свидетельствуют о возможности отсрочить на 13 лет прогрессирование ХБП до стадии диализа на фоне терапии канаглифлозином [7].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Инвокана® ЛП-002977
2. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
3. Шамхалова М.Ш., Викулова О.К., Железнякова А.В. и др. Эпидемиология хронической болезни почек в Российской Федерации по данным федерального регистра взрослых пациентов с сахарным диабетом (2013–2016 гг.) // *Сахарный диабет*. — 2018. — Т. 21. — №3. — С. 160-169.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №25. — С. 4-102. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12507>
5. Go AS, Yang J, Tan TC, et al. Contemporary rates and predictors of fast progression of chronic kidney disease in adults with and without diabetes mellitus. *BMC Nephro*. 2018;19:146. doi: <https://doi.org/10.1186/s12882-018-0942-1>.
6. United States Renal Data System (USRDS). 2012 USRDS Annual Data Report. 2012.
7. Durkin M, Blais J. Linear Projection of Estimated Glomerular Filtration Rate Decline with Canagliflozin and Implications for Dialysis Utilization and Cost in Diabetic Nephropathy. *Diabetes Ther*. 2021;12(2):499-508. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00953-4>



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.