

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

Сахарный диабет

Diabetes mellitus

ТОМ 24
выпуск 5 (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 (Emergence 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 2020

2,483*

*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 Гривороновский пр-д, дом 4

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

Сдано в набор 19.11.2021 г.
Подписано в печать 27.12.2021 г.
Формат 60X90/8
Печать офсетная
Усл. печ. лист 8. Тираж 5000 экз.
Отпечатано с готовых диапозитивов

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

ПОДПИСКА:

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

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

Сахарный диабет

Том 24, №5

Сентябрь-Октябрь

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)
BATTILINO TADEJ, MD, PhD (Любляна, Словения)
LEVIT Sh., M.D., PhD (Хадера, Израиль)
RASA I., MD, Lecturer (Рига, Латвия)

FOUNDERS & PUBLISHER

Endocrinology Research Centre,
Russian Association of Endocrinologists

INDEXATION

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

SCOPUS metrics	CiteScore 2020	1.90*
	SJR 2020	0.155
	SNIP 2020	0.468

*Q3 in "Internal Medicine" category

EDITORIAL CONTACT

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

E-mail: journal@rae-org.ru

WEB: www.endojournals.ru

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

Fax: +7 (499) 124-6203

PRINTING HOUSE

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

SUBSCRIPTION

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

T20795 - subscription index

PUBLICATION ETHICS

The journal is compliant with publication ethics standards by:

ICMJE – International Committee of Medical Journal Editors

WAME – World association of medical editors

COPE – Committee on publication ethics

ORI – The office of research integrity

CSE – Council of science editors

EASE – European Association of Science Editors

See journal's code of conduct:

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

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

Diabetes Mellitus

Vol. 24 Issue 5 September-October 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
Д.Н. Лаптев, И.А. Еремина, А.В. Карпушкина, Е.Е. Петрайкина, О.Б. Безлепкина, В.А. Петеркова ДИСТАНЦИОННОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПОДРОСТКОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МОБИЛЬНОГО ПРИЛОЖЕНИЯ	404	Laptev D.N., Eremina I.A., Karpushkina A.V., Petrayaykina E.E., Bezlepkin O.B., Peterkova V.A. REMOTE MONITORING OF ADOLESCENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS USING A MOBILE APPLICATION
Ю.В. Тихонович, Е.Е. Петрайкина, А.В. Тимофеев, Н.А. Зубкова, А.А. Колодкина, Е.Л. Соркина, Е.В. Васильев, В.М. Петров, Е.А. Андрианова, Л.И. Зильберман, Г.Н. Светлова, А.Л. Калинин, П.М. Рубцов, С.Л. Киселев, А.В. Панова, Е.В. Шрёдер, Т.С. Краснова, Б.П. Кулиева, И.В. Гаряева, И.Г. Рыбкина, О.А. Малиевский, А.Н. Тюльпаков МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МОНОГЕНННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА, ОБУСЛОВЛЕННОГО МУТАЦИЯМИ ГЕНА INS	414	Tikhonovich Y.V., Petrayaykina E.E., Timofeev A.V., Zubkova N.A., Kolodkina A.A., Sorkina E.L., Vasiliev E.V., Petrov V.M., Andrianova E.A., Zilberman L.I., Svetlova G.N., Kalinin A.L., Rubtsov P.M., Kiselev S.L., Panova A.V., Shreder E.V., Krasnova T.S., Kulieva B.P., Gariaeva I.V., Rybkina I.G., Malievskiy O.A., Tyulpakov A.N. CLINICAL, HORMONAL AND MOLECULAR-GENETIC CHARACTERISTICS OF MONOGENIC DIABETES MELLITUS ASSOCIATED WITH THE MUTATIONS IN THE INS GENE
Д.И. Есауленко, Р.В. Роживанов, В.В. Шишкина КАЧЕСТВО ЭЯКУЛЯТА У МУЖЧИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА, ВАКЦИНИРОВАННЫХ ПРЕПАРАТОМ ГАМКОВИДВАК (СПУТНИК V)	422	Esaulenko D.I., Rozhivanov R.R., Shishkina V.V. QUALITY OF EJACULATE OF MALE PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS (DM), VACCINATED WITH GAMCOVIDVAC (SPUTNIK V)
Т.П. Бардымова, М.В. Шестакова, Я.П. Сандаков, М.В. Мистяков, М.В. Березина ЭТНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОК С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА	427	Bardymova T.P., Shestakova M.V., Sandakov Y.P., Mistiakov M.V., Berezina M.V. ETHNIC CHARACTERISTICS OF BONE REMODELING IN FEMALE PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS
М.Р. Рагимов, О.С. Деревянко, Н.М. Малышева, З.Т. Зураева, Л.В. Никанкина, Т.В. Никонова ДЛИТЕЛЬНОЕ ПЕРСИСТИРОВАНИЕ МАРКЕРОВ АУТОИММУННОЙ ДЕСТРУКЦИИ В-КЛЕТОК И ОСТАТОЧНАЯ СЕКРЕЦИЯ С-ПЕПТИДА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 ТИПА	433	Ragimov M.R., Derevyanko O.S., Malysheva N.M., Zuraeva Z.T., Nikankina L.V., Nikonova T.V. LONG-TERM B-CELLS AUTOIMMUNE DESTRUCTION MARKERS PERSISTENCE AND RESIDUAL C-PEPTIDE SECRETION IN TYPE 1 DIABETES MELLITUS
И.А. Хрипун, С.В. Воробьев СОСТОЯНИЕ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У МУЖЧИН С ГИПОГОНАДИЗМОМ	440	Khripun I.A., Vorobyev S.V. ENDOTHELIAL FUNCTION STATUS IN HYPOGONADAL MEN
А.Ю. Токмакова, Е.А. Коган, Е.Л. Зайцева, С.А. Демур, Н.В. Жарков, М.М. Каландия, Г.Р. Галстян ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ СТОПЫ У БОЛЬНЫХ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРООСТЕОАРТРОПАТИЕЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА	448	Tokmakova A.Y., Kogan E.A., Zaitseva E.L., Demura S.A., Zharkov N.V., Kalandiya M.M., Galsyan G.R. IMMUNOHISTOCHEMICAL FEATURES OF THE BONE TISSUE OF THE LOWER EXTREMITIES IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS
N. Ladha, G.A. Maiya, N. Prabhu, A.S. Kumar, S. G, P. Kalkura ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И РИСК САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА В ПОПУЛЯЦИИ УДУПИ (ИНДИЯ)	456	Ladha N., Maiya G.A., Prabhu N., Kumar A.S., G S., Kalkura P. PHYSICAL ACTIVITY PROFILE AND RISK OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN UDUPI (INDIA) POPULATION
ОБЗОР		REVIEW
А.О. Гаврилова, А.С. Северина, М.Ш. Шамхалова, М.В. Шестакова РОЛЬ КОНЕЧНЫХ ПРОДУКТОВ ГЛИКИРОВАНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ	461	Gavrilova A.O., Severina A.S., Shamhalova M.S., Shestakova M.V. THE ROLE OF ADVANCED GLYCATION END PRODUCTS IN PATOGENESIS OF DIABETIC NEPHROPATHY
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ		CLINICAL CASE
Д.А. Мармалюк, Г.Е. Рунова, С.Э. Мошенина, М.П. Шапка, В.В. Фадеев СОЧЕТАНИЕ НЕСОВЕРШЕННОГО ОСТЕОГЕНЕЗА И САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА	470	Marmalyuk D.A., Runova G.E., Moshenina S.E., Shapka M.P., Fadeev V.V. COMBINATION OF OSTEOGENESIS IMPERFECTA AND TYPE 1 DIABETES MELLITUS
НЕКРОЛОГ		OBITUARY
ПАМЯТИ ПОТЕМКИНА ВЛАДИМИРА ВАСИЛЬЕВИЧА	477	IN MEMORY OF VLADIMIR V. POTEKIN
НОВОСТИ		NEWS
М.В. Шестакова, А.С. Аметов, М.Б. Анциферов, Т.П. Бардымова, Ф.В. Валева, Г.Р. Галстян, Т.Ю. Демидова, И.А. Карпова, Т.П. Киселева, А.Ю. Майоров, А.М. Мкртумян, С.В. Недогода, Н.А. Петунина, Л.А. Рюткина, Л.А. Суплотова, О.Ю. Сухарева, В.В. Фадеев, М.Ш. Шамхалова КАНАГЛИФЛОЗИН: ОТ ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ ДО УЛУЧШЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО И ПОЧЕЧНОГО ПРОГНОЗА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА. РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ	479	Shestakova M.V., Ametov A.S., Antsiferov M.B., Bardymova T.P., Valeeva F.V., Galstyan G.R., Demidova T.Y., Karpova I.A., Kiseleva T.P., Mayorov A.Y., Mkrtyumyan A.M., Nedogoda S.V., Petunina N.A., Ruyatkina L.A., Suplotova L.A., Sukhareva O.Y., Fadeev V.V., Shamkhalova M.S. CANAGLIFLOZIN: FROM GLYCEMIC CONTROL TO IMPROVEMENT OF CARDIOVASCULAR AND RENAL PROGNOSIS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS. RESOLUTION OF ADVISORY BOARD
ДЛЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ФОРСИГА® (ДАПАГЛИФЛОЗИН) ЗАРЕГИСТРИРОВАНО НОВОЕ ПОКАЗАНИЕ: ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК	487	NEW INDICATION REGISTERED FOR THE MEDICINE FORCIGA® (DAPAGLIFLOZIN): CHRONIC KIDNEY DISEASE

ДИСТАНЦИОННОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПОДРОСТКОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МОБИЛЬНОГО ПРИЛОЖЕНИЯ



© Д.Н. Лаптев^{1*}, И.А. Еремина¹, А.В. Карпушкина², Е.Е. Петряйкина³, О.Б. Безлепкина¹, В.А. Петеркова¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

²Благотворительный фонд развития филантропии «КАФ», Москва

³Российская детская клиническая больница, Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. Распространенность сахарного диабета 1 типа (СД1) в детском возрасте увеличивается с каждым годом. Подростковый возраст является наиболее трудным в отношении достижения оптимального метаболического контроля СД1. Телемедицина уже продемонстрировала эффективность у детей с этим заболеванием, однако исследований среди подростков проведено недостаточно. Использование мобильных приложений для диабета может быть связано с лучшим гликемическим контролем у пациентов с СД1.

ЦЕЛЬ. Оценить эффективность и безопасность модели медицинской помощи подросткам с СД1 с применением дистанционного консультирования и мобильного приложения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование включались подростки в возрасте ≥ 14 и < 18 лет, с длительностью СД1 > 3 мес. Длительность исследования составляла 26 нед. Проведено 3 очных и не менее 4 дистанционных визитов с использованием мобильного приложения. Всем пациентам проводились стандартный осмотр и антропометрия, исследование HbA_{1c} , регистрация и анализ показателей, оценка и коррекция проводимого лечения. Исходно и в конце исследования оценивалось качество жизни подростков. В конце исследования проводился опрос подростков и лечащих врачей в отношении оценки программы.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Были включены 56 пациентов, 7 подростков прервали участие. Уровень HbA_{1c} статистически значимо снизился уже к 12-й неделе исследования (0,3%; $p=0,005$), к концу исследования изменение HbA_{1c} составило $-0,5\%$ ($p<0,001$). Отмечалось статистически значимое увеличение процентов измерений глюкозы в целевом диапазоне ($+5,3$ п.п.; $p=0,016$) и снижение вариабельности глюкозы крови ($-3,1$ п.п.; $p=0,015$). Отмечено статистически значимое улучшение как совокупной оценки качества жизни пациентами ($+2,9$ балла; $p=0,008$), так и отдельных составляющих ее показателей: отношение к диабету ($+3,0$ балла; $p=0,049$), отношение к лечению ($+4,6$ балла; $p=0,010$) и общение с окружающими ($+4,5$ балла; $p=0,015$). Большинство врачей и пациентов положительно оценили участие в исследовании. Частота нежелательных явлений значимо не изменилась в процессе исследования по сравнению с исходным уровнем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Дистанционное консультирование с использованием мобильного приложения для управления диабетом является безопасным и эффективным в отношении гликемического контроля и качества жизни подростками с СД1, обеспечивающим удобство и быстроту взаимодействия.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 1 типа; подростки; дистанционное наблюдение; мобильное приложение; телемедицина

REMOTE MONITORING OF ADOLESCENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS USING A MOBILE APPLICATION

© Dmitry N. Laptev^{1*}, Irina A. Eremina¹, Anna V. Karpushkina², Elena E. Petryaykina³, Olga B. Bezlepina¹, Valentina A. Peterkova¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow

²The "CAF" Charitable Foundation for Philanthropy, Moscow

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

BACKGROUND: The prevalence of type 1 diabetes mellitus (T1DM) in childhood is increasing every year. Adolescence is the most challenging age for achieving optimal metabolic control of T1DM. Telemedicine has already been shown to be effective in children with the condition, but there are not enough studies in adolescents. The use of mobile apps may be associated with better glycemic control in patients with type 1 diabetes.

AIMS: To assess the effectiveness and safety of a model of medical care for adolescents with type 1 diabetes using remote counseling and a mobile application.



MATERIALS AND METHODS: Were included adolescents aged ≥ 14 and 18 years with a T1DM duration > 3 months, a glycosylated hemoglobin level (HbA_{1c}) $> 7\%$. The duration of the study was 26 weeks. There were 3 face-to-face and at least 4 remote visits using a mobile application. All patients underwent standard examination and anthropometry, study of HbA_{1c} , registration and analysis of indicators, assessment and correction of the treatment. The quality of life of adolescents was assessed at baseline and at the end of the study. Adolescents and physicians were interviewed about program evaluation.

RESULTS: 56 patients were included, 7 adolescents withdrew. HbA_{1c} significantly decreased by the 12th week of the study (-0.3% ; $p = 0.005$), by the end of the study the change in HbA_{1c} was -0.5% ($p < 0.001$). There was an increase in the percentage of glucose measurements in the target range ($+5.3$ pp; $p = 0.016$) and a decrease in blood glucose variability (-3.1 pp; $p = 0.015$). There was a significant improvement in both the total assessment of the quality of life by patients ($+2.9$ points; $p = 0.008$) and individual components of its indicators: attitude to diabetes ($+3.0$ points; $p = 0.049$), attitude to treatment ($+4.6$ points; $p = 0.010$) and communication with others ($+4.5$ points; $p = 0.015$). The majority of doctors and patients assessed their participation in the study positively. The incidence of adverse events did not change significantly during the study from baseline.

CONCLUSION: Remote counseling using a mobile app is a safe and effective approach for adolescents with T1DM in terms of glycemic control and quality of life, and provides convenience and speed of interaction.

KEYWORDS: type 1 diabetes mellitus; adolescents; remote monitoring; mobile application; telemedicine

АКТУАЛЬНОСТЬ

Сахарный диабет 1 типа (СД1) — это хроническое социально значимое заболевание, распространенность которого в детском возрасте увеличивается с каждым годом [1]. Так, в Российской Федерации, по данным Федерального регистра пациентов с сахарным диабетом, распространенность СД1 среди детей в возрасте до 14 лет с 2013 по 2016 г. увеличилась с 81 до 93,5 случая на 100 000 детского населения, а подростков в возрасте 15–17 лет — с 212,8 до 221,7 случая на 100 000 подросткового населения [2].

Наиболее трудным с точки зрения достижения оптимального метаболического контроля СД1 является подростковый возраст, что определяется биологическими и психосоциальными изменениями, связанными с половым созреванием, создающими нехарактерные для другого возраста потребности и проблемы для самих подростков с диабетом и их семей [3]. В результате в подростковом возрасте наблюдается наиболее высокий уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) [2]. При этом по сравнению со взрослыми метаболический контроль в подростковом возрасте, по-видимому, имеет большее влияние на риск микрососудистых осложнений в более позднем возрасте [4], что указывает на необходимость более тщательного контроля диабета.

В последнее время на фоне происходящей информатизации общества в целом и благодаря своей доступности и удобству широкое распространение получают различные мобильные приложения для контроля диабета. С помощью таких приложений пациенты с СД1 и их родители могут собрать все данные по самоконтролю в одном месте и получить совет своего лечащего врача по инсулинотерапии, подсчету углеводов или настройке устройств. Использование мобильных приложений может быть связано с лучшим гликемическим контролем у пациентов с СД1 [5].

Препятствиями для использования мобильных приложений для управления диабетом являются недостаточная осведомленность о подходящих продуктах и уверенность в том, что приложение не принесет пользы [5]. Кроме того, определять эффективность могут функциональные возможности, так, среди характеристик мобиль-

ных приложений, которые связаны с лучшим уровнем HbA_{1c} — наличие структурированного представления данных самоконтроля [6].

Телемедицина уже продемонстрировала свою эффективность у детей с СД1 [7], однако исследований у подростков проведено недостаточно. Поскольку подавляющее большинство подростков не достигают целевого гликемического контроля, принимая во внимание особые потребности в этом возрасте, целесообразно оценить эффективность дистанционной модели наблюдения с применением мобильного приложения, чтобы повысить эффективность медицинской помощи.

ЦЕЛЬ

Оценить эффективность и безопасность модели медицинской помощи подросткам с СД1 с применением дистанционного консультирования и мобильного приложения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Многоцентровое проспективное открытое неконтролируемое клиническое исследование было проведено в 10 медицинских организациях, находящихся на территории г. Москвы и оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях. В исследование были включены подростки в возрасте ≥ 14 и < 18 лет, с длительностью СД1 > 3 мес, получающие интенсифицированную инсулинотерапию (путем множественных инъекций инсулина — МИИ или непрерывной подкожной инфузии инсулина — НПИИ).

Процедуры исследования и регистрация показателей

Длительность исследования составляла 26 нед, исследование включало два периода: период введения и основной период. Длительность периода введения составляла 2 нед, в течение которых проводилась только регистрация показателей гликемии по данным исследовательского глюкометра без мобильного приложения и дистанционного наблюдения. Длительность основного периода составила 24 нед, в течение которых

было проведено три очных (исходно, через 12 и 24 нед) и не менее 4 дистанционных визитов (через 4, 8, 16, 20 нед) с использованием мобильного приложения.

Всем пациентам на очных визитах проводились стандартный осмотр и антропометрия, осуществлялись исследование уровня HbA_{1c} методом реакции агглютинации моноклональных антител на анализаторе DCA Vantage Analyzer (Siemens, Германия), регистрация и анализ показателей гликемии и суточных доз инсулина, оценка и коррекция проводимого лечения, давались рекомендации по самоконтролю и наблюдению. Исходно и в конце исследования проводилась оценка качества жизни подростков. Помимо этого, в конце исследования был проведен опрос подростков и лечащих врачей в отношении оценки программы дистанционного наблюдения с применением мобильного приложения.

Мобильное приложение OneTouch Reveal (OT Reveal)

Все пациенты были обеспечены глюкометром OneTouch Select Plus Flex с возможностью автоматической передачи данных на смартфон в специализированное мобильное приложение OT Reveal для управления СД и обучены его использованию. Мобильное приложение OT Reveal представляет собой дневник самоконтроля в электронном формате с автоматическим построением структурированных отчетов и возможностью направлять их в электронном виде медицинскому работнику. Приложение предназначено для граждан Российской Федерации и доступно на русском языке.

Пациенту или его законному представителю было рекомендовано выполнять измерения глюкозы крови с частотой не менее 4 раз в сутки (перед едой, через 2 ч после еды, перед сном, периодически ночью) с помощью совместимого глюкометра. Помимо этого, пациентам было рекомендовано вносить в мобильное приложение данные о времени и количестве принятых углеводов (в хлебных единицах и граммах), времени и дозе введенного инсулина, времени и характере других событий (физические нагрузки, гипогликемия и др.). При использовании непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ) пациент также мог самостоятельно вносить данные по уровню гликемии в мобильное приложение.

Дистанционное консультирование

Дистанционное консультирование проводилось лечащими врачами, наблюдавшими пациента в амбулаторных условиях, на основании данных электронных структурированных отчетов, формируемых в приложении OneTouch Reveal. Принимая во внимание полученные данные, лечащий врач дистанционно консультировал пациента и при необходимости корректировал проводимую терапию/давал рекомендации по самоконтролю.

Оценка качества жизни и дистанционного консультирования с применением мобильного приложения OT Reveal

Оценка качества жизни детей и родителей проводилась с использованием специализированных опросников. Опросник состоит из 28 элементов (ситуаций), составляющих 5 модулей: Диабет, Лечение-I, Лечение-II, Беспокойство, Общение. В опроснике пациентам предлагается оценить, насколько затруднительными для них

были различные ситуации в течение последнего месяца. Каждый элемент может быть оценен по 5-балльной шкале от 0 (никогда) до 4 (почти всегда). Для подсчета полученных результатов баллы по каждому элементу трансформируются в обратном порядке по шкале от 0 до 100 следующим образом: 0=100, 1=75, 2=50, 3=25, 4=0. Затем рассчитывается средний балл по всем элементам в целом и по каждому разделу отдельно. Чем выше балл, тем лучше качество жизни пациента.

Оценка программы дистанционного консультирования с мобильным приложением проводилась с использованием специально разработанных опросников, в которых пациентам и врачам было предложено охарактеризовать удобство, сложности и преимущества использованного в исследовании информационного подхода. Опросник для врачей включал в себя 8 вопросов, 5 из которых необходимо было оценить по 5-балльной шкале от 1 (совсем не согласен) до 5 (полностью согласен) и на 3 ответить «да» или «нет». Опросник для подростков включал в себя 10 вопросов, 7 из которых необходимо было оценить по 5-балльной шкале от 1 (совсем не согласен) до 5 (полностью согласен) и на 3 ответить «да» или «нет».

Основной исход исследования

Изменение HbA_{1c} к концу исследования по сравнению с исходным уровнем и доля пациентов, достигших HbA_{1c} менее 7,0 и 7,5% к концу исследования.

Дополнительные исходы исследования

Изменение к концу исследования по сравнению с исходным уровнем: 1) показателей гликемического контроля: средний уровень гликемии, вариабельность гликемии (SD и CV), процент измерений в диапазоне от 3,9 до 10,0, менее 3,9 и более 10,0 ммоль/л; 2) показателей качества жизни; 3) острых осложнений СД1: частота эпизодов диабетического кетоацидоза (ДКА), тяжелой гипогликемии и гипергликемии с кетозом.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным комитетом по этике ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (протокол номер №11 от 14.10.2015). До включения в исследование законные представители пациентов подписали информированное согласие на участие в нем.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Обработка и анализ статистических данных проводились в программах Statistica 8.0 (StatSoft, США), MS Excel 2010 (Microsoft, США). Количественные данные представлены в виде среднего значения и его стандартного отклонения M (SD) в случае нормального распределения признака или в виде медианы и интерквартильного размаха Me (25–75 перцентиль) – в случае распределения признака, отличного от нормального; качественные данные представлены в виде абсолютных значений (n) и/или частот (%), данные о ДКА, кетозах и тяжелой гипогликемии представлены также в виде частоты эпизодов в пересчете на 1 пациента в год. Различия между количественными признаками в зависимых выборках оценивалось с помощью Т-критерия Вилкоксона, в независимых выборках —

Таблица 1. Клиническая характеристика участников исследования

Показатель (n=49)	Значение
Пол, м/ж	23/26
Возраст, лет	15,6 (14,7–16,8)
Длительность СД1, лет	6,8 (3,5–10,3)

Примечание. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха: Ме [Q1; Q3].

с помощью критерия Манна–Уитни. В случае множественных сравнений использовалась поправка Бонферрони. Различие между качественными признаками оценивалось с помощью точного критерия Фишера. Значение p менее 0,05 считалось статистически значимым.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего в исследование были включены 56 подростков, однако в процессе наблюдения 7 из них прервали свое участие в проекте по собственному желанию ($n=2$) либо без объяснения причин ($n=5$). Таким образом, во всех процедурах, предусмотренных протоколом, приняли участие 49 пациентов.

Клиническая характеристика пациентов, принявших участие в проекте, представлены в табл. 1.

Медиана длительности участия пациента в проекте составила 182 дня. За это время было проведено 266 дистанционных консультаций, что составило в среднем 5,4 консультации на одного участника, медиана продолжительности консультации составила 18 минут.

Гликемический контроль

Показатели HbA_{1c} статистически значимо снизились уже к 12-й неделе исследования ($-0,3\%$; $p=0,005$), а к концу исследования изменение HbA_{1c} относительно исходного уровня составило $-0,5\%$ ($p<0,001$) (рис. 1).

В отношении других показателей гликемического контроля также наблюдалась положительная динамика (табл. 2). Так, к концу исследования отмечалось статистически значимое увеличение процентов измерений глюкозы в целевом диапазоне 3,9–10,0 ммоль/л ($+5,3$ п.п.; $p=0,016$) и снижение вариабельности глюкозы крови, оцениваемое по показателю CV ($-3,1$ п.п.; $p=0,015$).

Значимое снижение среднего уровня HbA_{1c} сопровождалось также увеличением числа и доли пациентов, достигнувших целевого уровня $HbA_{1c} < 7,0\%$, с 3 (6%)

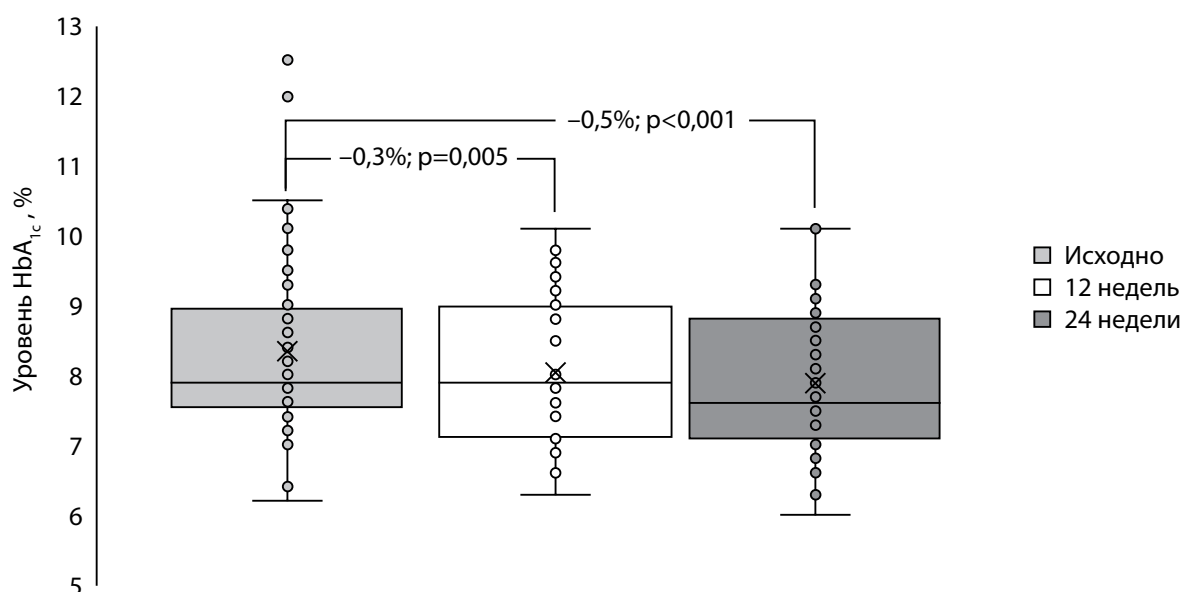


Рисунок 1. Динамика показателей гликированного гемоглобина. Данные представлены в виде медианы (—), среднего значения (х), интерквартильного размаха 25–75 (□) и отдельных значений.

Таблица 2. Показатели гликемического контроля исходно, через 12 и 24 недели наблюдения

Показатель	Исходно	12 нед	24 нед	P*	P**
Измерений в диапазоне 3,9–10 ммоль/л, %	49,7 (38,3–62,5)	56,3 (44,8–62,3)	57,2 (44,6–69,6)	н/з	0,016
Измерений >10 ммоль/л, %	41,8 (28,3–55,6)	38,4 (29,3–50,5)	37,2 (26,1–47,7)	н/з	н/з
Измерений <3,9 ммоль/л, %	6 (3,1–9,4)	4,1 (2–9,4)	6 (1,8–10)	н/з	н/з
Вариабельность гликемии, SD, ммоль/л	3,9 (3,3–4,8)	3,6 (2,9–4,7)	3,7 (2,9–4,7)	н/з	н/з
Вариабельность гликемии, CV, %	43,7 (36,8–46,4)	40,6 (33,6–45,9)	39,8 (32,9–45,6)	н/з	0,015

Примечание. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха: Ме [Q1; Q3].

* — уровень p при сравнении показателей исходно и через 12 нед, ** — уровень p при сравнении показателей исходно и через 24 нед.

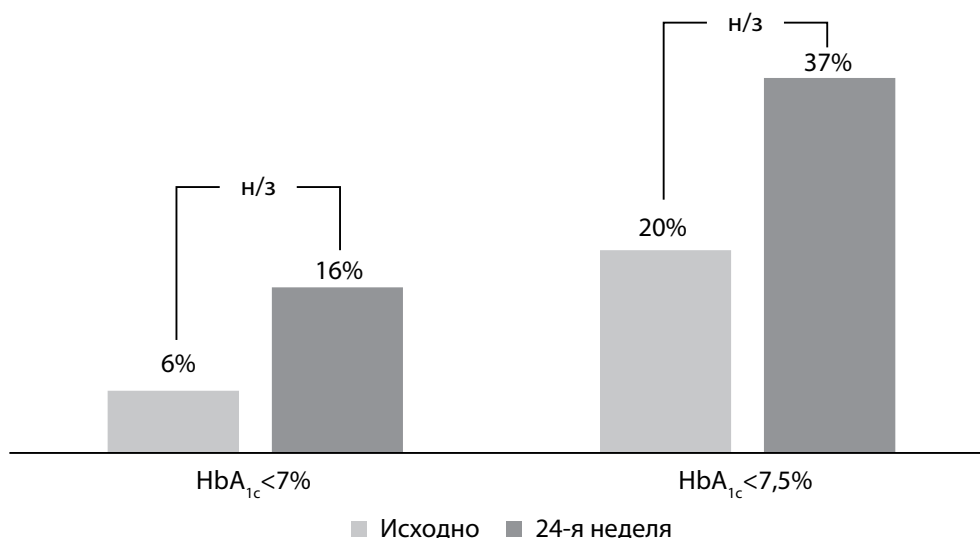


Рисунок 2. Доля пациентов, достигнувших показателя гликированного гемоглобина <7,0 и <7,5%, исходно и по окончании исследования (различия статистически не значимы).

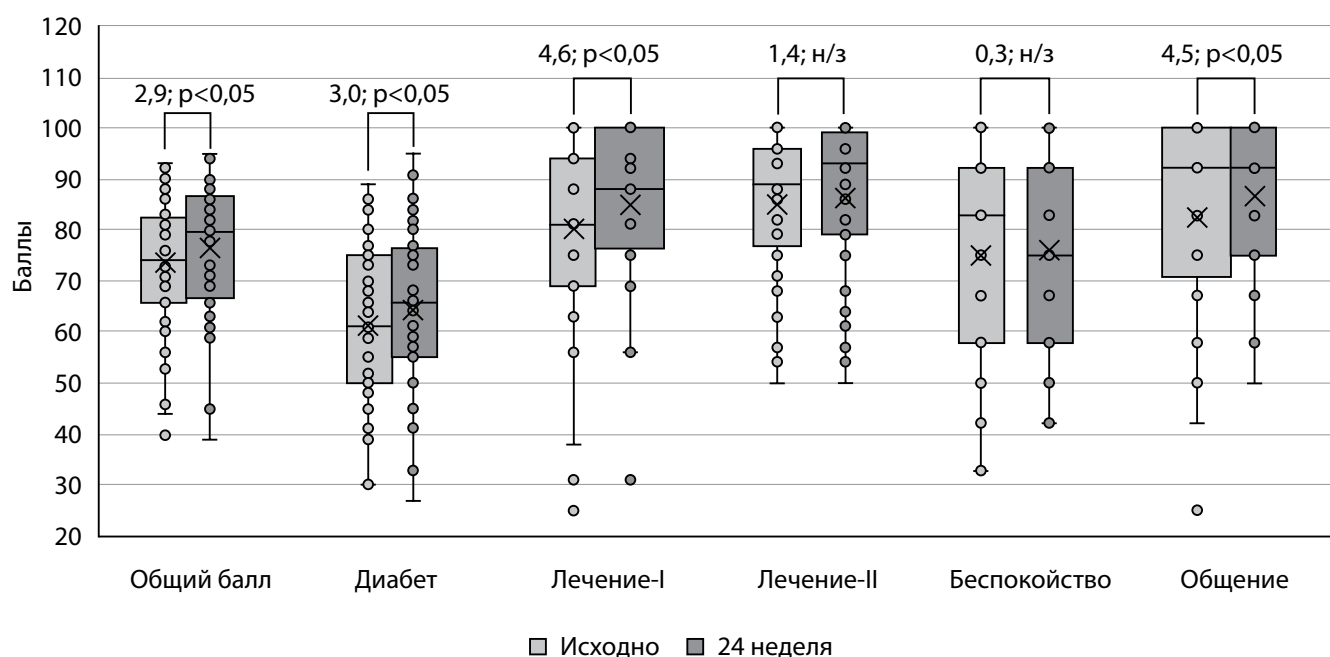


Рисунок 3. Показатели качества жизни PedsQL по окончании исследования по сравнению с исходным уровнем. Данные представлены в виде медианы (—), среднего значения (x), интерквартильного размаха 25–75 (□) и отдельных значений.

до 8 (16%) пациентов и <7,5% с 10 (20%) до 18 (37%) пациентов, однако данные различия не были статистически значимыми (рис. 2).

Качество жизни

Результаты исследования качества жизни показали статистически значимое улучшение как совокупной оценки (общего балла) качества жизни пациентами (+2,9 балла; $p=0,008$), так и отдельных составляющих ее показателей: отношение к диабету (шкала «Диабет» +3,0 балла; $p=0,049$), отношение к лечению (шкала «Лечение-I» +4,6 балла; $p=0,010$) и общение с окружающими (шкала «Общение» +4,5 балла; $p=0,015$) (рис. 3).

Результаты в зависимости от длительности дистанционных консультаций

Принимая во внимание возможную зависимость эффекта дистанционного консультирования на гликемический контроль от длительности консультаций, а также влияние активного взаимодействия между врачом и пациентом на качество жизни, дополнительно была проведена оценка изменения показателей гликемического контроля и качества жизни у пациентов в зависимости от средней продолжительности дистанционной консультации: более и менее 20 минут (табл. 3).

Было установлено, что в группе пациентов со средней длительностью дистанционных консультаций >20 минут

Таблица 3. Изменение показателей гликемического контроля и качества жизни в зависимости от средней продолжительности дистанционной консультации

Показатель	Изменение к 24-й неделе		Р
	средняя длительность консультации		
	>20 мин (n=19)	<20 мин (n=30)	
Гликемический контроль			
HbA _{1c} , %	-0,8 (-1,9--0,2)	-0,3 (-0,5--0,1)	0,049
Измерений в диапазоне 3,9–10 ммоль/л, %	7,6 (-14,8–24,5)	3,8 (0,1–10,6)	н/з
Измерений >10 ммоль/л, %	-8,5 (-24,5–13,1)	-1,7 (-10,1–4,2)	н/з
Измерений <3,9 ммоль/л, %	-0,1 (-7,6–2,5)	-1,5 (-3,9–2,7)	н/з
Вариабельность гликемии SD, ммоль/л	-0,2 (-0,6–0,5)	-0,1 (-0,6–0,1)	н/з
Вариабельность гликемии CV, %	-3,2 (-9,5--0,8)	-2,2 (-5,2–3,2)	н/з
Качество жизни			
Общий балл	4,4 (0,9–8,1)	4,5 (-0,9–8)	н/з
Диабет	6,8 (-2,3–11,4)	4,5 (-4,5–13,6)	н/з
Лечение-I	0 (-6,3–6,3)	6,3 (0–12,5)	н/з
Лечение-II	0 (0–7,1)	0 (-3,6–3,6)	н/з
Беспокойство	0 (-8,3–8,3)	0 (-8,3–0)	н/з
Общение	0 (-8,3–0)	0 (0–16,7)	н/з

Таблица 4. Нежелательные явления. Данные представлены в виде: частота развития — количество и доля пациентов среди всех участников; случаи — число эпизодов среди всех участников и частота событий на одного пациента в год

Показатель	Исходно		Исследование		Р
	частота развития, n (%)	случаи (частота)	частота развития, n (%)	случаи (частота)	
Гипергликемии с кетозом	3 (6,1%)	3 (0,27)	5 (10,2%)	5 (0,21)	н/з
Диабетический кетоацидоз	1 (2%)	1 (0,09)	0 (0%)	0 (0,00)	н/з
Тяжелая гипогликемия	2 (4,1%)	6 (0,53)	9 (18,4%)	16 (0,67)	н/з

отмечалось статистически значимо более выраженное снижение уровня HbA_{1c} к концу исследования, которое составило -1,0% по сравнению с 0,2% в группе пациентов с длительностью консультаций <20 минут. При этом между данными группами пациентов не наблюдалось статистически значимых различий в показателях качества жизни.

Оценка удобства дистанционного консультирования и мобильного приложения OT Reveal пациентами и врачами

Результаты проведенного опроса подростков с СД1 и врачей представлены на рис. 4 и 5. Большинство врачей и пациентов положительно (не менее чем на 4 балла) оценили преимущества и удобство дистанционного консультирования с использованием мобильного приложения OT Reveal, его положительное влияние на уровень знаний по вопросам СД и показатели глюкозы, также подростки высоко оценили приватность и комфорт такого взаимодействия. Порядка 90% врачей и пациентов среди основных преимуществ дистанционного консультирования отметили возможность быстрой связи между врачом и пациентом.

Острые осложнения СД1

Частота нежелательных явлений (кетоз, диабетический кетоацидоз, тяжелая гипогликемия) значимо не изменилась в процессе исследования по сравнению с исходным уровнем (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования позволяют сделать вывод о достаточной эффективности дистанционного консультирования с использованием мобильного приложения OT Reveal в группе подростков с СД1 в отношении как показателей гликемического контроля, так и качества жизни.

В нашем исследовании использование мобильного приложения OT Reveal позволило достигнуть снижения HbA_{1c} на 0,5%, что является клинически значимым эффектом [8]. Принимая во внимание сложности, связанные с подростковым возрастом, которые приводят к ухудшению гликемического контроля, в том числе в результате ограниченного взаимодействия с лечащим врачом из-за дефицита времени, вопросов приватности и др., использование телемедицины демонстрирует

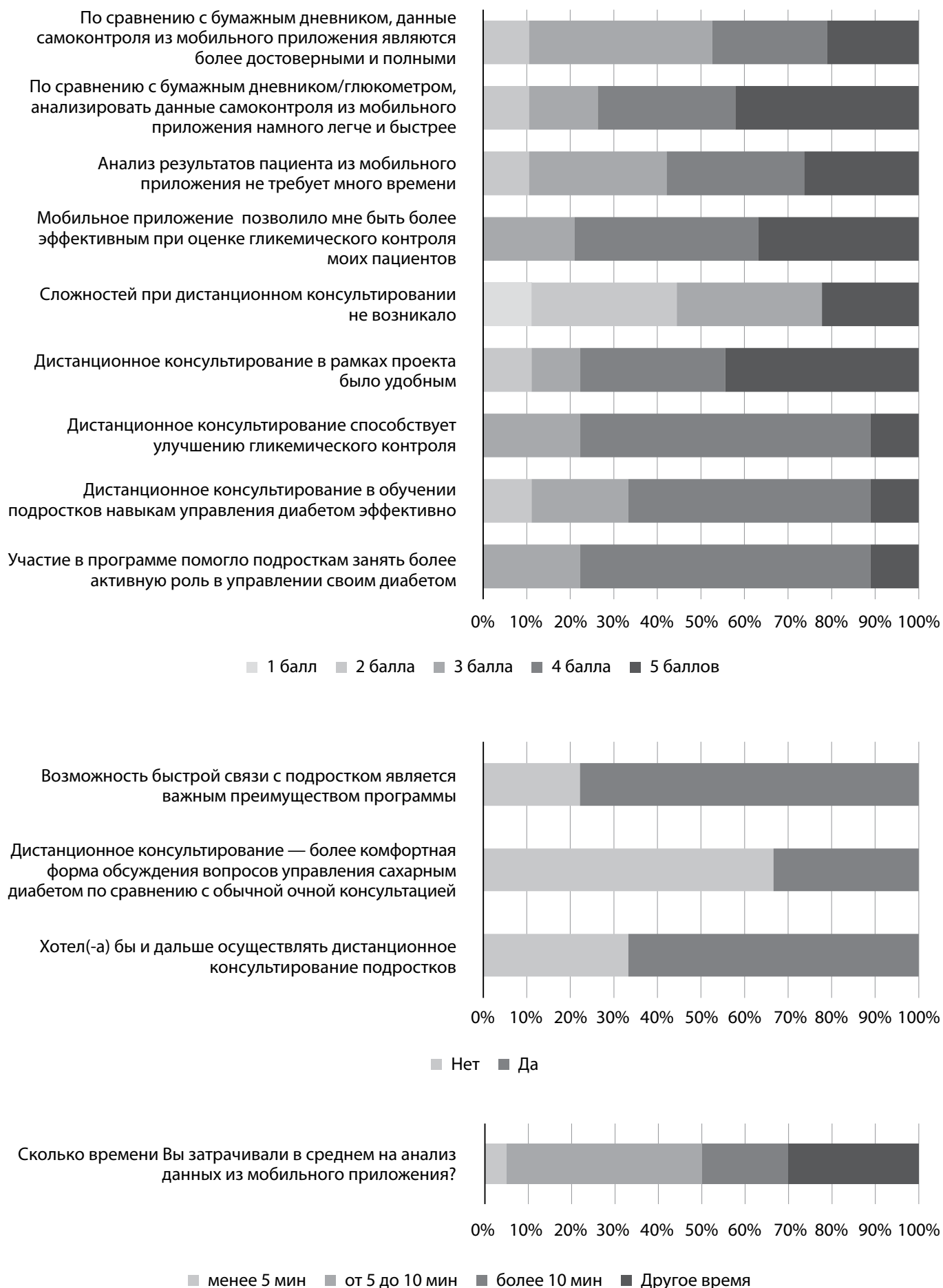


Рисунок 4. Оценка программы дистанционного консультирования и мобильного приложения (врачи).

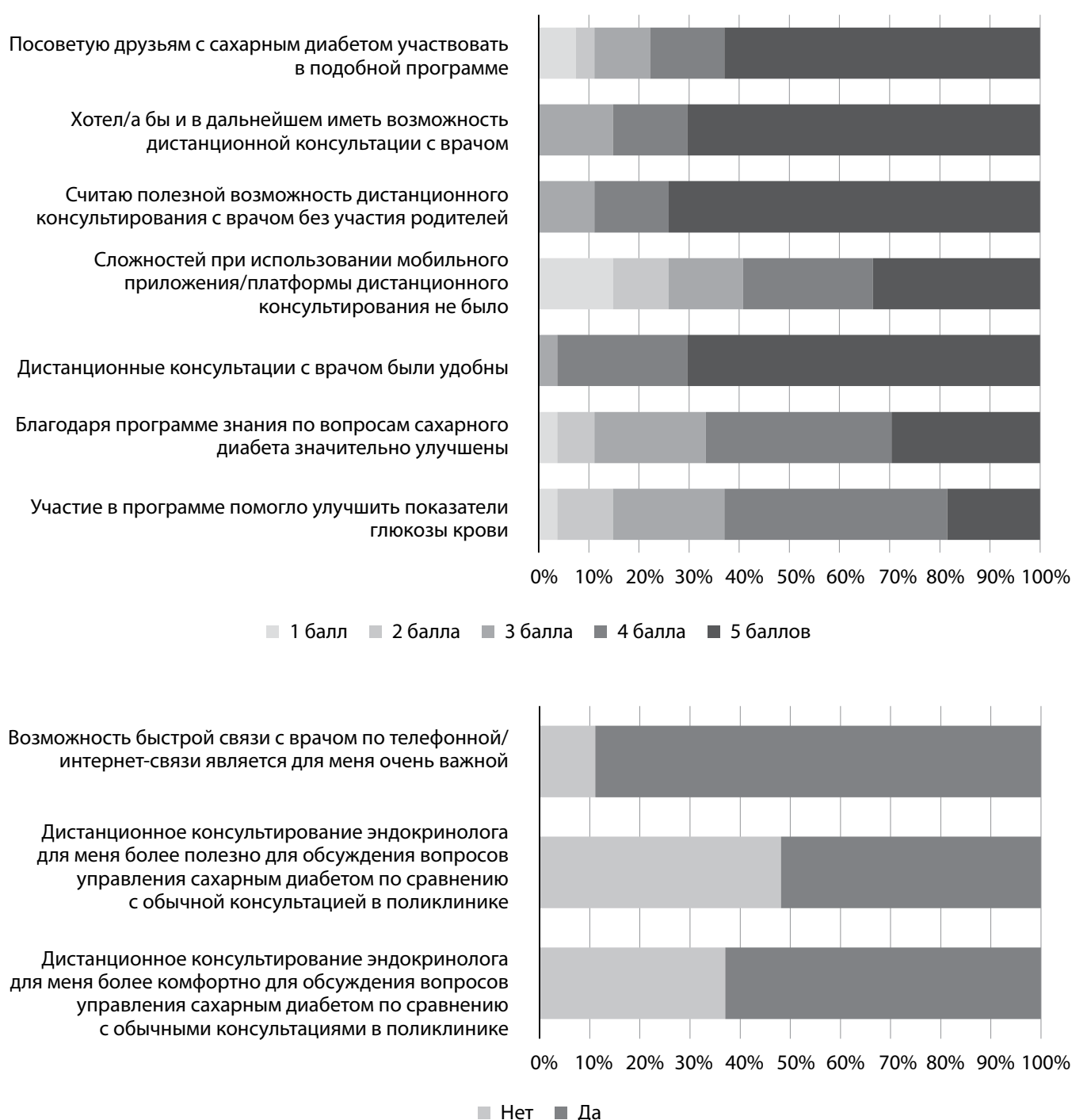


Рисунок 5. Оценка программы дистанционного консультирования и мобильного приложения (подростки).

возможности заполнить возникающие пробелы. Данные с носимых устройств для лечения СД1 (инсулиновые помпы, системы НМГ, глюкометры) могут быть считаны с использованием программного обеспечения производителя, что позволяет пациентам и родителям визуализировать данные, просматривать сводные статистические результаты и анализировать тенденции. Это также позволяет врачам просматривать такие данные дистанционно между визитами и делать более частые корректировки дозировки. Регулярная загрузка и просмотр данных о гликемии связаны со значительно более низким HbA_{1c} (7,2% против 8,1%; $p=0,03$) [9].

Телемедицина может помочь уменьшить различия при лечении диабета, особенно в отдаленных регионах, за счет улучшения доступа к медицинской помощи

и снижения затрат на медицинскую помощь. Результаты систематического обзора с метаанализом указывают на то, что применение телемедицины у подростков может быть эффективным со средней разницей в HbA_{1c} равной -0,32%, по сравнению с традиционной схемой наблюдения [10]. Интересно, что большую результативность продемонстрировали исследования с большей продолжительностью (не менее 6 мес) и те, в которых были пациенты с более высокими исходными значениями HbA_{1c} ($\geq 9\%$).

Результаты проведенного опроса свидетельствуют о высоком принятии дистанционного консультирования как среди врачей, так и среди подростков. Среди очевидных преимуществ дистанционного консультирования для врачей и пациентов можно выделить

удобство и быстроту взаимодействия. Мобильное приложение *OT Reveal* позволяет вести пациенту электронный дневник и формировать структурированные отчеты, которые позволяют врачу наглядно оценить проводимое лечение и сформировать необходимые рекомендации. Очевидное удобство взаимодействия, доступность и приватность консультаций лечащего врача, а также положительное влияние на показатели глюкозы в совокупности способствуют, вероятно, повышению качества жизни подростков, что немаловажно в данном возрасте в связи со снижением данного показателя в результате воздействия как самого по себе сахарного диабета, так и других психосоциальных факторов [3]. Снижение качества жизни у пациентов с СД1 сопряжено с худшим гликемическим контролем, и наоборот, повышение уровня качества жизни может сопровождаться лучшей компенсацией диабета [3, 11]. Кроме того, использование сложных технологических и организационных решений при лечении СД1 у подростков может негативно отразиться на качестве жизни и, следовательно, на принятии таких подходов [12, 13], что придает большей значимости результатам этой работы.

Более активное взаимодействие между врачом и пациентом, как показано в нашей работе, может способствовать большей эффективности дистанционного консультирования без ущерба качеству жизни пациента. На данную взаимосвязь указывают и другие работы. Например, показано, что отправка лечащим врачом пациентам большого количества текстовых сообщений с рекомендациями сопровождается более выраженным снижением уровня HbA_{1c} (1,0% против 0,5%; $p < 0,05$) [14]. Эти обстоятельства указывают на важность тесного контакта между врачом и пациентом и необходимость поиска и формирования оптимального алгоритма при дистанционном наблюдении.

Частота нежелательных явлений (тяжелая гипогликемия, ДКА, кетоз) была высокой как исходно, так и за время исследования, однако значимо не изменилась, что указывает на безопасность применяемого подхода при наблюдении подростков с СД1. В целом увеличение частоты острых осложнений СД1 не является ожидаемым явлением при использовании телемедицины [7, 10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дистанционное консультирование с использованием мобильного приложения является эффективным в отношении гликемического контроля и качества жизни подростков с СД1, применение которого обеспечивает удобство и быстроту взаимодействия, а для подростков — еще и необходимый уровень комфорта и приватности.

Существенный процент отказа от участия в исследовании и высокий риск острых осложнений СД1 среди участников в очередной раз указывают на сложность ведения данной категории пациентов и важность оптимального контроля сахарного диабета, что также определяет необходимость формирования соответствующей среды оказания медицинской помощи и поддержки данной категории пациентов [3].

Клинически значимое улучшение показателей гликемии на фоне сохранения и повышения качества жизни при использовании технологий дистанционного консультирования свидетельствует о потенциальной перспективности широкого применения телемедицины у подростков с СД1.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках национальной благотворительной программы помощи детям с эндокринными заболеваниями «Альфа-Эндо» при финансовой поддержке фонда «КАФ». Компания ООО «ЛайфСкан Раша» предоставила для исследования тест-полоски и глюкометры.

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

Благодарность. Авторы выражают благодарность участникам и их семьям, исследователям, а также спонсору — фонду «КАФ» за финансовую поддержку в проведении этого исследования.

Информация о вкладе каждого автора. Лаптев Д.Н. — концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, написание текста; Еремина И.А. — сбор и обработка материала, редактирование текста; Карпушкина А.В. — концепция и дизайн исследования; Петрайкина Е.Е. — концепция исследования, сбор материала; Безлепкина О.Б. — концепция и дизайн исследования; Петеркова В.А. — концепция исследования, редактирование текста.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19:7-19. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12773>
2. 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>
3. Cameron FJ, Garvey K, Hood KK, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetes in adolescence. *Pediatr Diabetes*. 2018;19:250-261. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12702>
4. White M, Sabin MA, Magnussen CG, et al. Long term risk of severe retinopathy in childhood-onset type 1 diabetes: a data linkage study. *Med J Aust*. 2017;206(9):398-401. doi: <https://doi.org/10.5694/mja16.00712>
5. Trawley S, Browne JL, Hagger VL, et al. The Use of Mobile Applications Among Adolescents with Type 1 Diabetes: Results from Diabetes MILES Youth — Australia. *Diabetes Technol Ther*. 2016;18(12):813-819. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2016.0233>
6. Wu Y, Yao X, Vespasiani G, et al. Mobile App-Based Interventions to Support Diabetes Self-Management: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials to Identify Functions Associated with Glycemic Efficacy. *JMIR mHealth uHealth*. 2017;5(3):e35. doi: <https://doi.org/10.2196/mhealth.6522>

7. Лаптев Д.Н., Емельянов А.О., Самойлова Ю.Г., и др. Дистанционное наблюдение и лечение детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа // *Проблемы Эндокринологии*. — 2020. — Т. 66. — №4. — С. 50-60. [Laptev DN, Emelyanov AO, Samoilova YG, et al. Remote monitoring and treatment of children and adolescents with type 1 diabetes. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(4):50-60. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12201>
8. Little RR, Rohlfing CL. The long and winding road to optimal HbA1c measurement. *Clin Chim Acta*. 2013;418:63-71. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2012.12.026>
9. Wong JC, Neinstein AB, Spindler M, Adi S. A Minority of Patients with Type 1 Diabetes Routinely Downloads and Retrospectively Reviews Device Data. *Diabetes Technol Ther*. 2015;17(8):555-562. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2014.0413>
10. Lee SWH, Ooi L, Lai YK. Telemedicine for the Management of Glycemic Control and Clinical Outcomes of Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *Front Pharmacol*. 2017;8:330. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00330>
11. Lee SWH, Ooi L, Lai YK. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care*. 2021;44(S1):180-199. doi: <https://doi.org/10.2337/dc21-S013>
12. Лаптев Д.Н., Переверзева С.В., Емельянов А.О., Петеркова В.А. Мониторинг применения помповой инсулинотерапии у детей, подростков и молодых пациентов с сахарным диабетом 1 типа в Российской Федерации // *Проблемы Эндокринологии*. — 2018. — Т. 64. — №2. — С. 85-92. [Laptev DN, Pereverzeva SV, Emelyanov AO, Peterkova VA. Monitoring of insulin pump therapy in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes mellitus in the Russian Federation. *Problems of Endocrinology*. 2018;64(2):85-92. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl8756>
13. Lee SWH, Ooi L, Lai YK. Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care*. 2021;44(S1):85-99. doi: <https://doi.org/10.2337/dc21-S007>
14. Grady M, Katz LB, Cameron H, et al. Diabetes App-Related Text Messages From Health Care Professionals in Conjunction With a New Wireless Glucose Meter With a Color Range Indicator Improves Glycemic Control in Patients With Type 1 and Type 2 Diabetes: Randomized Controlled Trial. *JMIR Diabetes*. 2017;2(2):e19. doi: <https://doi.org/10.2196/diabetes.7454>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Лаптев Дмитрий Никитич**, д.м.н. [Dmitry N. Laptev, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4316-8546>; eLibrary SPIN: 2419-4019; e-mail: laptevdn@ya.ru

Еремина Ирина Александровна, к.м.н. [Irina A. Eremina, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7021-1151>; eLibrary SPIN: 9411-4710; e-mail: ieremina58@gmail.com

Карпушкина Анна Викторовна, д.м.н. [Anna V. Karpushkina, MD, PhD]; eLibrary SPIN: 2925-2033; e-mail: akarpushkina@cafrussia.ru

Петряйкина Елена Ефимовна, д.м.н. [Elena E. Petryaykina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-2378>; eLibrary SPIN: 5997-7464; e-mail: lepet_morozko@mail.ru

Безлепкина Ольга Борисовна, д.м.н. [Olga B. Bezlepkina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9621-5732>; eLibrary SPIN: 3884-0945; e-mail: olgabezlepkina@mail.ru

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Лаптев Д.Н., Еремина И.А., Карпушкина А.В., Петряйкина Е.Е., Безлепкина О.Б., Петеркова В.А. Дистанционное наблюдение подростков с сахарным диабетом 1 типа с использованием мобильного приложения // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №5. — С. 404-413. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12776>

TO CITE THIS ARTICLE:

Laptev DN, Eremina NA, Karpushkova AV, Petryaykina EE, Bezlepkina OB, Peterkova VA. Remote monitoring of adolescents with type 1 diabetes mellitus using a mobile application. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(5):404-413. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12776>

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МОНОГЕННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА, ОБУСЛОВЛЕННОГО МУТАЦИЯМИ ГЕНА *INS*



© Ю.В. Тихонович^{1,2*}, Е.Е. Петряйкина^{1,3}, А.В. Тимофеев^{1,3}, Н.А. Зубкова⁴, А.А. Колодкина⁴, Е.Л. Соркина⁴, Е.В. Васильев⁴, В.М. Петров⁴, Е.А. Андрианова⁴, Л.И. Зильберман⁴, Г.Н. Светлова⁴, А.Л. Калинин⁴, П.М. Рубцов⁵, С.Л. Киселев⁶, А.В. Панова^{4,6}, Е.В. Шрёдер^{1,4}, Т.С. Краснова⁶, Б.П. Кулиева⁴, И.В. Гаряева¹, И.Г. Рыбкина¹, О.А. Малиевский⁷, А.Н. Тюльпаков^{3,8}

¹Морозовская детская городская клиническая больница, Москва

²Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва

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

⁴Национальный исследовательский медицинский центр эндокринологии, Москва

⁵Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта, Москва

⁶Институт общей генетики имени Н.И. Вавилова РАН, Москва

⁷Российская детская клиническая больница, Уфа

⁸Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова, Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. Известно более 50 мутаций гена инсулина (*INS*), влияющих на различные этапы биосинтеза инсулина. В отечественной литературе имеются единичные описания пациентов с сахарным диабетом (СД), ассоциированным с гетерозиготными мутациями в кодирующем регионе гена *INS*. Мы представляем группу пациентов с различными клиническими формами СД, обусловленного мутациями как в кодирующем, так и в некодирующем регионах гена *INS*. Пациенты с мутацией в интроне гена *INS* описаны нами в отечественной литературе впервые.

ЦЕЛЬ. Оценить распространенность мутаций *INS* у детей с неонатальным СД (НСД), у детей с неиммунным СД, манифестировавшим в возрасте 7–12 мес жизни, и у детей старше 1 года с фенотипом MODY; проанализировать особенности течения СД в перечисленных группах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование были включены 762 пациента в возрасте от 1 мес до 18 лет. Из них 60 пациентов с НСД, 52 пациента с манифестацией СД от 7 до 12 мес жизни включительно и отсутствием основных аутоиммунных маркеров СД 1 типа, 650 пациентов с фенотипом MODY.

Для молекулярно-генетического исследования использована технология высокопроизводительного параллельного секвенирования (NGS). Авторская панель «Сахарный диабет» включала 28 генов. Проведено молекулярно-генетическое обследование родственников пациентов с мутациями гена *INS*.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Идентифицировано 13 гетерозиготных мутаций у 16 пробандов и 9 родственников. Большинство мутаций было выявлено среди пациентов с перманентным НСД (18,75%) и с дебютом СД от 7 до 12 мес жизни (9,6%). В группе с фенотипом MODY мутации в гене *INS* были выявлены в 2 случаях (0,3%). У пациентов с транзиторным НСД мутации в гене *INS* выявлены не были. Анализ клинических данных у пациентов с перманентным НСД и дебютом СД от 7 до 12 мес жизни не показал существенных различий в течении заболевания. Отдельно представлена клиническая характеристика случаев MODY10 и СД, обусловленного мутацией в интроне гена *INS*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Проанализирован вклад мутаций гена *INS* в структуру НСД, MODY и СД с дебютом от 7 до 12 мес жизни на большой группе пациентов. Впервые в России представлена клиническая характеристика пациентов с СД, обусловленным мутацией в интроне гена *INS*.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: неонатальный сахарный диабет; моногенный сахарный диабет; MODY10; ген *INS*

CLINICAL, HORMONAL AND MOLECULAR-GENETIC CHARACTERISTICS OF MONOGENIC DIABETES MELLITUS ASSOCIATED WITH THE MUTATIONS IN THE *INS* GENE

© Yulia V. Tikhonovich^{1,2*}, Elena E. Petryaykina^{1,3}, Alexei V. Timofeev^{1,3}, Natalia A. Zubkova⁴, Anna A. Kolodkina⁴, Ekaterina L. Sorkina⁴, Evgeny V. Vasiliev⁴, Vasily M. Petrov⁴, Ekaterina A. Andrianova⁴, Lubov I. Zilberman⁴, Galina N. Svetlova⁴, Alexey L. Kalinin⁴, Petr M. Rubtsov⁵, Sergey L. Kiselev⁶, Alexandra V. Panova, Ekaterina V. Shreder^{1,4}, Tatiana S. Krasnova⁶, Balkiz P. Kulieva⁴, Irina V. Gariaeva¹, Irina G. Rybkina¹, Oleg A. Malievskiy⁷, Anatoliy N. Tyulpakov^{3,8}

¹Morozov Children's Municipal Clinical Hospital, Moscow, Russia

²Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁴Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

⁵Engelhardt Institute of Molecular Biology of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

⁶Vavilov Institute of General Genetics Russian Academy of Science, Moscow, Russia

⁷Russian Children's Clinical Hospital of the Republic of Bashkortostan, Ufa, Russia

⁸Academician N.P. Bochkov Research Centre of Medical Genetics (RCMG) of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

BACKGROUND: Currently more than 50 mutations of the *INS* gene are known to affect the various stages of insulin biosynthesis in the beta cells of the pancreas. However only individual cases of diabetes mellitus (DM) associated with heterozygous mutations in the coding region of the *INS* gene were reported in Russian Federation. We report a group of patients with a clinical manifestation of DM caused by mutations in both coding and non-coding regions of the *INS* gene. The patients with a mutation in the intron of the *INS* gene are reported for the first time in Russian Federation

MATERIALS AND METHODS: 60 patients with an isolated course of neonatal DM (NDM), 52 patients with a manifestation of DM at the age of 7–12 months and the absence of the main autoimmune markers of type 1 DM, 650 patients with the MODY phenotype were included in the study. NGS technology was used for molecular genetic research. Author's panel of primers (Custom DNA Panel) was used for multiplex PCR and sequencing using Ion Ampliseq™ technology. The author's panel "Diabetes Mellitus" included 28 genes (13 candidate genes of MODY and other genes associated with DM).

RESULTS: 13 heterozygous mutations were identified in 16 probands and 9 relatives. The majority of mutations were detected in patients with PNDM (18.75%) and in patients with an onset of DM at the age of 7–12 months (9.6%). Mutations in the *INS* gene were detected in 2 patients (0.3%) in the group with the MODY phenotype. Mutations in the *INS* gene were not detected in patients with transient NDM (TNDM). Analysis of clinical data in patients with PND and onset of diabetes at the age of 7–12 months did not show significant differences in the course of the disease. The clinical characteristics of the cases of MODY10 and diabetes caused by a mutation in the intron of the *INS* gene are reported in details.

CONCLUSION: The role of *INS* gene mutations in NDM, MODY, and DM with an onset at the age of 7–12 months was analyzed in a large group of patients. The clinical characteristics of DM due to a mutation in the intron of the *INS* gene are reported for the first time in the Russian Federation.

KEYWORDS: neonatal diabetes mellitus; monogenic diabetes mellitus; MODY10; *INS* gene

ОБОСНОВАНИЕ

В последние годы все большее внимание уделяется моногенному сахарному диабету (МГСД), обусловленному дефектами гена *INS*.

В 1976 г. K. Gabbay и соавт. описали большую семью, у многих членов которой наблюдались гиперпроинсулинемия в сочетании с эпизодической гипогликемией либо нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет (СД) легкого течения [1]. Исследователи предположили, что все эти нарушения обусловлены каким-то генетическим дефектом синтеза инсулина. Эта гипотеза подтвердилась в 1990 г., когда F. Barbetti и соавт. обнаружили у двух неродственных пациентов с семейной гиперпроинсулинемией одну и ту же мутацию гена *INS*, приводящую к замене аргинина на гистидин в положении 65 молекулы проинсулина [2].

В 2007 г. J. Stoy и соавт. [3] и в 2008 г. C. Colombo и соавт. [4] независимо друг от друга идентифицировали гетерозиготные мутации в кодирующем регионе *INS* у пациентов с перманентным неонатальным СД (ПНСД).

В 2008 г. E. Edghill и соавт. [5] выявили гетерозиготные мутации в гене *INS* у 2/86 (2,3%) пациентов с дебютом СД от 6 до 12 мес жизни, у 1/296 (0,3%) с фенотипом MODY и 1/463 (0,2%) с СД 2 типа. В то же время связь мутаций гена *INS* с фенотипом MODY была показана A. Molven и соавт. [6].

В 2010 г. I. Garin и соавт. [7] описали принципиально новый механизм развития неонатального СД (НСД) — нарушение биосинтеза инсулина у пациентов с гомозиготными мутациями *INS*. A. M. Liu и соавт. [8] для обозначения случаев неиммунного инсулинзависимого СД у молодых лиц, связанного с гетерозиготными мутациями в гене *INS*, предложили термин — MIDY (Mutant *INS*-gene-induced Diabetes of Youth).

В 2012 г. впервые была описана сплайсинг-мутация в терминальном интроне гена *INS*, ассоциированная с ПНСД у пробанда и его отца [9].

Таким образом, в мировой литературе на сегодняшний день описано более 50 мутаций гена *INS* у пациентов с гиперпроинсулинемией, транзиторным неонатальным СД (ТНСД), ПНСД, инсулинзависимым СД без признаков аутоиммунного процесса (СД тип 1B), MODY10 и СД 2 типа [10]. Понимание молекулярно-генетических основ возникновения СД на современном этапе является необходимым компонентом для разработки новых терапевтических подходов для успешной терапии заболевания [11].

Между тем в нашей стране имеются лишь единичные описания пациентов раннего возраста с СД, ассоциированным с гетерозиготными мутациями в кодирующем регионе гена *INS* [12–14].

Впервые в отечественной литературе мы представляем описание большой группы пациентов с различными

клиническими формами СД, обусловленного мутациями как в кодирующем, так и в некодирующем регионах гена *INS*. Пациенты с мутацией в интроне гена *INS* описаны впервые.

ЦЕЛЬ

1. Оценить распространенность мутаций гена *INS* у пациентов с НСД, дебютом СД от 7 до 12 мес жизни включительно, а также среди пациентов детского возраста с фенотипом MODY.
2. Проанализировать особенности течения СД в данных клинических группах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Клиническое и лабораторное обследование пациентов и их отбор для включения в исследование проводили во всех учреждениях — участниках работы. Поиск мутаций *INS* проводили в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ (Москва).

Исследование продолжалось с 12.2009 по 12.2019 г.

Исследуемые популяции

В исследование были включены 3 группы пациентов: 1-я группа — 60 пациентов с изолированным течением НСД (1а — 12 пациентов с ТНСД, 1б — 48 с ПНСД);

2-я группа — 52 пациента с манифестацией СД от 7 до 12 мес жизни включительно и отсутствием основных аутоиммунных маркеров СД 1 типа (отрицательные антитела к глутаматдекарбоксилазе (GAD), островковым клеткам (ICA), фосфотирозинфосфатазе (IA-2));

3-я группа — 650 пациентов с фенотипом MODY.

Возраст пациентов на момент проведения исследования варьировал от 1 мес до 18 лет. Медиана возраста пациентов на момент проведения исследования составила 9,8 года [11 мес; 12,3 года].

Критерии постановки диагноза MODY соответствовали рекомендациям ISPAD 2018 г.

1. Наличие СД или гипергликемии натощак у родственников 1-й линии в 2–3 поколениях.
2. Отсутствие признаков аутоиммунного процесса (отрицательный титр антител IAA, ICA, GADA, Zn8) в дебюте заболевания.
3. Сохранная секреция С-пептида и низкая потребность в экзогенном инсулине в течение 5 лет от начала заболевания.
4. Отсутствие выраженного ожирения и/или признаков инсулинорезистентности.

Критерии исключения

1. Наличие аутоиммунных маркеров СД 1 типа.
2. Синдромальные формы СД.

Дизайн исследования

Схема исследования: однократное молекулярно-генетическое обследование пациентов с ПНСД и ТНСД, пациентов с манифестацией СД в возрасте от 7 до 12 мес и пациентов с фенотипом MODY на предмет выявления мутаций *INS*. Вид исследования: обсервационное поперечное.

Описание медицинского вмешательства

Взятие крови из периферической вены для молекулярно-генетического исследования.

Основной исход исследования

Обнаружение и молекулярно-генетическая характеристика мутации *INS* у пациента.

Дополнительные исходы исследования

Особенности клинической картины СД и лабораторных показателей у пациента с мутацией *INS*. Обнаружение и молекулярно-генетическая характеристика мутаций *INS* у родственников пациента.

Методы

Молекулярно-генетический анализ проводился в лаборатории отделения наследственных эндокринопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови стандартным методом (набор PureLink, Genomic DNA MiniKit, LifeTechnologies, США). Для молекулярно-генетического анализа применялся метод NGS.

Использовалась разработанная в отделении наследственных эндокринопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» панель праймеров для мультиплексной ПЦР и секвенирования с применением технологии IonAmpliseq™ Custom DNA Panel (LifeTechnologies, США). Секвенирование осуществлялось на полупроводниковом секвенаторе PGM (IonTorrent, LifeTechnologies, США).

Биоинформатическая обработка результатов секвенирования проводилась с помощью программного модуля TorrentSuite 4.2.1 (IonTorrent, LifeTechnologies, США) и пакета программ Annovar (версия 2014Nov12). В качестве референсных последовательностей кДНК генов-кандидатов использовались ссылки Genbank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank>). Интерпретация результатов исследований и оценка патогенности нуклеотидных изменений проводились согласно международным рекомендациям [15]. Все единичные нуклеотидные варианты с частотой минорного аллеля более чем 0,001 были исключены из последующего анализа [16]. Обозначение мутаций проводилось в соответствии с рекомендациями J. den Dunnen и S. Antonarakis [17].

Все выявленные мутации и полиморфизмы были подтверждены методом Сэнгера. Секвенирование по Сэнгеру проводилось на автоматическом секвенаторе ABI GeneticAnalyzer 3130 (Applied Biosystems, США).

Статистический анализ

Статистический анализ проводился в программе RStudio (Version 1.1.463-2009-2018 RStudio, Inc) с использованием пакета R версии 3.4.4). Нормальность распределения количественных признаков оценивалась по тесту Шапиро–Уилка. Описательная статистика представлена медианами с границами межквартильного интервала. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Этическая экспертиза

Информированное согласие об участии в исследовании и согласие на молекулярно-генетическое исследование было подписано родителями всех пациентов.

Протокол исследования был одобрен в локальном этическом комитете (протокол № 22 от 29.10.2009 года; ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В гене *INS* мы идентифицировали 13 гетерозиготных мутаций (12 миссенс-мутаций, 1 сплайсинг-мутация) у 16 пробандов и 9 родственников. В 10 случаях мутации возникли *de novo*, в 6 — были унаследованы от одного из родителей с СД.

Все миссенс-мутации (A22P, L30R, L30P, C31W, G32S, E37K, L41P, V42G, R46P, F48C, R89C, C96Y) были расположены в кодирующей части гена *INS*, сплайсинг-мутация (с.188–31G>A) — в интроне.

Наиболее часто встречалась мутация G32S: выявлена у 3 пробандов и 2 родственников.

Мутации A22P, L30R, C31W, E37K, L41P, V42G ранее не были описаны.

Спектр нуклеотидных изменений, выявленных в гене *INS*, представлен в табл. 1.

Подавляющее большинство мутаций было выявлено среди пациентов с ПНСД (9/48, 18,75%) и с дебютом СД от 7 до 12 мес жизни (5/52; 9,6%). В группе с фенотипом MODY мутации в гене *INS* были выявлены у 2 пациентов (2/650, 0,3%). У пациентов с ПНСД мутации в гене *INS* выявлены не были.

Анализ клинических данных у пациентов 16 и 2 групп не показал существенных различий в течении заболевания. В подавляющем большинстве случаев отмечались нормальные весовые показатели при рождении, отражающие достаточную внутриутробную секрецию инсулина; высокий уровень гликемии наряду с неопределяемым уровнем С-пептида при манифестации СД; значительная потребность в инсулинотерапии (табл. 1).

Диабетический кетоацидоз (ДКА) в дебюте заболевания был зарегистрирован у одного пациента с ПНСД и у 2/5 пациентов с манифестацией заболевания от 7 до 12 мес жизни.

Описание клинических случаев

Мутация с.188–31G>A в интроне гена *INS* была найдена у 2 пациентов с манифестацией СД в 2 и 7 мес жизни.

В первом случае (пациент №15, табл. 1) отмечалось типичное течение ПНСД с кетозом, гипергликемией до 18 ммоль/л в дебюте заболевания и высокой потребностью в инсулинотерапии (0,9 Ед/кг/сут).

У второго пробанда (№16) на фоне полного здоровья при плановом обследовании в возрасте 7 мес была выявлена глюкозурия.

При обследовании в условиях эндокринологического отделения уровень гликемии натощак составил 6,8 ммоль/л, средний уровень гликемии в течение дня — 8,0 ммоль/л, отмечались эпизодические подъемы до 12,0–14,5 ммоль/л после еды, HbA_{1c} — 7,2% (норма до 6%); С-пептид — 566,1 пмоль/л (343–742), инсулин — 12,15 мкМЕ/мл (2,0–25,0); антитела к β-клеткам, GAD, IA-2 — отрицательные.

Учитывая сохранную секрецию инсулина, отказ родителей от инсулинотерапии, была рекомендована диета с ограничением углеводов с высоким гликемическим индексом. На этом фоне через 4 мес: HbA_{1c} 8,7%, С-пептид

2,2 нг/мл (1,1–4,4), инсулин 8,5 мкМЕ/мл (2,3–26,4). В связи со стойкой декомпенсацией углеводного обмена инициирована инсулинотерапия по базис-болюсной схеме.

В группе с фенотипом MODY мутации в гене *INS* были выявлены у 2 пациентов (2/650, 0,3%). В обоих случаях заболевание носило семейный характер. Приводим описание одной семьи.

Мутация E37K выявлена у пробанда (дебют СД в 4 года), матери пробанда (СД с 11 лет), родной тети по линии матери (СД с 12 лет), двоюродной сестры по материнской линии (СД с 8 лет). У дедушки пробанда по линии матери СД был диагностирован в 18 лет, генетическое исследование не проводилось.

У пробанда СД манифестировал в 4 года с классических симптомов (слабость, утомляемость, жажда), выявлено повышение гликемии до 9,3 ммоль/л. По месту жительства установлен диагноз СД 1 типа, назначена инсулинотерапия по базис-болюсной схеме (лизпро, гларгин).

До 9 лет течение заболевания стабильное на фоне инсулинотерапии 0,6 Ед/кг/сут, HbA_{1c} 7,5–7,8%.

В возрасте 9 лет обследована в связи с жалобами на головные боли, утомляемость, снижение остроты зрения. По данным МРТ головного мозга выявлено объемное образование хиазмально-селлярной области (краниофарингиома), в послеоперационном периоде диагностирован пангипопитуитаризм (СТГ-дефицит, вторичный гипотиреоз, вторичный гипокортицизм, несахарный диабет).

В послеоперационном периоде течение СД лабильное, HbA_{1c} около 9–10%, достижение компенсации углеводного обмена затруднено в связи с неконтролируемым чувством голода, прогрессирующей прибавкой массы тела, приемом глюкокортикоидов.

В возрасте 13 лет при плановом обследовании в ФБГУ «НМИЦ эндокринологии», учитываяотягощенный семейный анамнез по СД, проведено молекулярно-генетическое обследование. В гене *INS* выявлена гетерозиготная мутация E37K.

Клинические характеристики пациентов представлены в табл. 1.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нуклеотидная последовательность гена *INS* впервые была расшифрована G. Bell и соавт. [18] в 1980 г.

Ген *INS* картирован на коротком плече хромосомы 11p15.5, состоит из 3 экзонов (экзон 1 — некодирующий) и двух интронов. Второй экзон кодирует сигнальный пептид, В-цепь и часть С-пептида; третий экзон кодирует остаток С-пептида и А-цепь.

Все мутации в гене *INS* можно разделить на две большие группы: наследуемые по аутосомно-доминантному (АД) и аутосомно-рецессивному типам (АР).

АР-мутации локализованы преимущественно в зоне промотора *INS*.

Данный тип мутаций вызывает нарушение биосинтеза инсулина на уровне как транскрипции, так и трансляции с помощью различных механизмов, включающих делецию гена, потерю иницирующего сигнала трансляции и нарушение стабильности мРНК [7, 19].

Часть мутаций приводит к делеции зоны промотора *INS*, которая регулируется MAFA и NEUROD1, или к разрушению ДНК-связывающих сайтов для других

Таблица 1. Сведения о пациентах — носителях мутаций гена *INS*

Клинические и лабораторные данные пациента на момент манифестации СД												
№	Нуклеотид- ная замена	Амино- кислотная замена	Пол	Масса тела при рождении, г	манифестации СД				Отягощенность семейного анамнеза по СД			
					Фенотип	Возраст ^a	Кетоз или ДКА в дебюте СД	Гликемия в дебюте, ммоль/л ^b			С-пептид в сыворотке, нг/мл ^c	Терапия ^d
1	c.64G>C	p.A22P	м	3550	ПНСД	3 мес	Кетоз	18,9	0,2	ИТ (0,9)	Нет	
2	c.89T>C	p.L30P	м	3480	ПНСД	1,5 мес	Кетоз	21,8	0,15	ИТ (1,1)		
3	c.89T>G	p.L30R	ж	3000	СД	7 мес	ДКА	20,7	0,3	ИТ (0,9)		
4	c.93C>G	p.C31W	м	3120	MODY10	6,5 года	Нет	9,0	0,9	Гликлазид		Отец: СД с 6 лет, ИТ + ПССП Бабушка* по линии отца: СД, ПССП
5	c.94G>A	p.G32S	м	2637	СД	8 мес	Нет	15,4	0,25	ИТ (0,5)		
6	c.94G>A	p.G32S	м	3100	ПНСД	2 мес	Нет	18,7	0,18	ИТ (1,0)		
7	c.94G>A	p.G32S	м	3050	ПНСД	6 мес	Нет	19,2	0,35	ИТ (0,5)		
8	c.109G>A	p.E37K	ж	3700	MODY10	4 года	Нет	13,0	0,7	ИТ (0,6)	Мать: СД с 11 лет; тетя: СД с 12 лет; двоюродная сестра: СД с 8 лет; дед* по линии матери: СД с 18 лет	
9	c.122T>C	p.L41P	м	3060	СД	8 мес	ДКА	16,3	0,2	ИТ (0,8)	Нет	
10	c.125T>G	p.V42G	ж	2450	ПНСД	5 мес	Нет	20,1	0,1	ИТ (0,9)	Нет	
11	c.137G>C	p.R46P	м	2080	ПНСД	4,5 мес	Нет	24,3	0,15	ИТ (0,8)	Мать: СД с 9 мес, ИТ	
12	c.143T>G	p.F48C	ж	3190	ПНСД	1,5 мес	Нет	17,2	0,25	ИТ (1,0)	Нет	
13	c.265C>T	p.R89C	ж	3230	СД	12 мес	Нет	20,5	0,2	ИТ (0,8)	Мать: СД с 3 лет, ИТ; сестра: СД с 18 мес, ИТ	
14	c.287G>A	p.C96Y	м	1790	ПНСД	3 мес	ДКА	17,9	0,3	ИТ (1,0)	Нет	
15	c.18831G>A	Нет ^d	ж	2600	ПНСД	2 мес	Кетоз	18,0	0,1	ИТ (0,9)	Нет	
16	c.18831G>A	Нет ^d	ж	3060	СД	7 мес	Нет	19,2	0,15	ИТ (0,4)	Нет	

^a Возраст пациента на момент манифестации СД.^b Уровень гликемии на момент первой госпитализации.^c Уровень базального С-пептида в дебюте СД, определенного при первой госпитализации. Референтные значения: 1,1–4,4 нг/мл.^d Терапия, назначенная при первой госпитализации. Для инсулинотерапии указаны суточные дозы инсулина (Ед/кг/сут).^e Мутация в интроне.

ДКА — диабетический кетоацидоз; ИТ — инсулинотерапия; ПССП — пероральные сахароснижающие препараты.

* — молекулярно-генетическое исследование не проводилось.

регуляторных белков, обеспечивающих клеточную специфичность и скорость транскрипции инсулина [7, 10].

На сегодняшний день гомозиготные мутации в гене *INS* описаны преимущественно при НСД и также являются наиболее частой причиной ПНСД без экстрапанкреатических проявлений у пациентов, рожденных от близкородственных браков, однако редко встречаются у пациентов с НСД из неродственных семей [7, 10, 14].

Все мутации, выявленные у наших пациентов, относятся к гетерозиготным миссенс- и сплайсинг-мутациям и расположены как в нетранслируемых областях гена *INS* (сплайсинг-мутация), так и в кодирующей последовательности (12 миссенс-мутаций), включая область сигнального пептида, А- и В-цепи инсулина и сайт протеолитического расщепления между А-цепью и С-пептидом.

Подавляющее большинство найденных мутаций локализовано во 2-м (L30P, L30R, C31W, G32S, E37K, L41P, V42G, R46P, F48C) и 3-м (C96Y, R89C) экзонах *INS*, кодирующих критические регионы В-цепи в области формирования эволюционно консервативных дисульфидных связей В7–А7 и В19–А20. Известно, что мутации такого типа приводят к некорректному замыканию дисульфидных связей и нарушению фолдинга молекулы проинсулина [3, 4]. Избыточная экспрессия мутантного проинсулина провоцирует развитие стресса эндоплазматического ретикулаума (ЭР) и преждевременный апоптоз β-клеток [3, 20–22].

В настоящее время появляется все больше данных, что в дополнение к цитотоксическому эффекту накопление мутантного проинсулина блокирует выход проинсулина дикого типа из ЭР панкреатических β-клеток, тем самым уменьшая его продукцию с неповрежденной аллели, что также приводит к дефициту инсулина [8].

Мутации L30R, L41P, C31W, E37K, V42G, A22P ранее не были описаны. В пользу патогенности мутаций L30R, L41P, C31W, E37K, V42G свидетельствует локализация мутаций в критических регионах В-цепи (в частности, описаны миссенс-мутации L30P/V/M/Q, затрагивающие тот же кодон, что и мутация L30R, и мутация C31Y в том же кодоне, что и C31W, ассоциированные с СД) [23], а также (для мутаций C31W и E37K) выявление идентичных мутаций в нескольких поколениях родственников, страдающих СД.

Мутация A22P локализована в сигнальном пептиде и, вероятнее всего, приводит к нарушению отщепления сигнального пептида от препроинсулина с последующим нарушением фолдинга проинсулина и развитием стресса ЭР [24, 25].

Клинически для пациентов с гетерозиготными мутациями в кодирующем регионе гена *INS* было характерно изолированное нарушение углеводного обмена (в подавляющем большинстве случаев — инсулинзависимый СД) с дебютом заболевания как в течение первого полугодия жизни, так и в более старшем возрасте.

Подавляющее большинство мутаций было выявлено у пациентов с ПНСД, что согласуется с данными литературы. Наименьшее количество случаев — в группе пациентов с фенотипом MODY, что еще раз подчеркивает, что MODY10 является редкой формой моногенного СД.

Интересно, что идентичные мутации были найдены среди пациентов из разных возрастных групп.

Существует мнение, что разный возраст начала СД у пациентов с идентичной мутацией может быть связан с индивидуальной скоростью β-клеточного апоптоза,

способностью клеток к регенерации и влиянием факторов окружающей среды [26].

Наибольший интерес, на наш взгляд, представляет группа пациентов с манифестацией СД от 7 до 12 мес жизни. Процент выявленных мутаций в гене *INS* в данной группе достаточно высокий (9,6%), при этом пациенты не подходят ни под возрастные критерии НСД, ни под клинические критерии MODY: в 4 из 5 случаев картина заболевания соответствовала СД 1 типа: острое начало (в 2 случаях — тяжелый диабетический кетоацидоз), выраженное снижение С-пептида, значительная потребность в заместительной инсулинотерапии (0,8–1,0 Ед/кг). Причинами для проведения генетического исследования у этих пациентов послужили относительно раннее начало СД (до 12 мес жизни), наличие СД у одного из родителей (в 2 случаях) и отсутствие основных аутоиммунных маркеров СД 1 типа.

Патогенные мутации в некодирующем регионе гена *INS* впервые были описаны в зарубежной литературе в 2012 г. [8]. В нашей стране нами впервые была идентифицирована гетерозиготная сплайсинг-мутация: с.188–31G>A (n=2) в интроне гена *INS*.

Мутация с.188–31G>A была впервые описана I. Garin и соавт. [9] в 2012 г. у двух пациентов с НСД (пробанд и его отец). Данная мутация локализована в терминальном интроне гена и вызывает нарушение сплайсинга путем инсерции 29 нуклеотидов из интронной последовательности в мРНК. Среди наших пациентов мутация с.188–31G>A была найдена у 2 пациентов с манифестацией СД в 2 и 7 мес жизни. Интересно, что в первом случае отмечалось типичное течение ПНСД с кетозом, гипергликемией до 18 ммоль/л в дебюте заболевания и высокой потребностью в заместительной инсулинотерапии (0,9 Ед/кг/сут) с момента манифестации заболевания. Во втором случае заболевание было выявлено в возрасте 7 мес в доклинической стадии при плановом обследовании ребенка (глюкозурия). Инсулинотерапия была назначена только спустя 4 мес от момента установки диагноза и составила 0,3 Ед/кг/сут.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В статье проанализирован вклад мутаций гена *INS* в структуру НСД, MODY и СД с дебютом от 7 до 12 мес жизни на большой группе пациентов. Проведен анализ клинической картины заболевания. Впервые в России представлена клиническая характеристика случаев СД, обусловленного мутацией в интроне гена *INS*.

Полученные данные еще раз подчеркивают необходимость анализа гена *INS* не только у пациентов с ПНСД и фенотипом MODY, но и среди пациентов с манифестацией СД от 7 до 12 мес жизни и отсутствием аутоиммунных маркеров СД 1 типа. Причем отсутствие изменений в кодирующем регионе гена *INS* является поводом для активного поиска мутаций в интроне.

Еще несколько лет назад результаты генетического исследования у пациентов с мутациями в гене *INS* могли быть использованы преимущественно для прогнозирования дальнейшего течения заболевания и проведения медико-генетического консультирования в вопросах планирования семьи. Понимание молекулярно-генетических основ возникновения СД на современном этапе является необходимым компонентом для разработки новых терапевтических подходов для успешной терапии заболевания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование было проведено при содействии Фонда поддержки и развития филантропии «КАФ», гранта РНФ №17-75-30035, бюджетных средств лечебно-профилактических учреждений — участников исследования.

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

Благодарность. Авторы выражают благодарность Фонду поддержки и развития филантропии «КАФ» за помощь в проведении генетического исследования. Выражаем благодарность пациентам и их семьям за участие в исследовании, а также всем региональным эндокринологам России за помощь в проведении обследования пациентов.

Участие авторов: Тихонович Ю.В., Тюльпаков А.Н. — концепция и дизайн исследования; Тихонович Ю.В., Тюльпаков А.Н., Соркина Е.Л., Тимофеев А.В. — написание текста; Тихонович Ю.В., Зубкова Н.А., Гаряева И.В., Рыбкина И.Г., Петрайкина Е.Е., Соркина Е.Л., Тимофеев А.В., Киселев С.Л., Панова А.В., Андрианова Е.А., Светлова Г.Н., Зильберман Л.И., Калинин А.Л., Кулиева Б.П., Малиевский О.А., Колодкина А.А., Шрёдер Е.В. — сбор материала, анализ полученных данных; Тюльпаков А.Н., Васильев Е.В., Петров В.М., Краснова Т.С. — проведение молекулярно-генетического исследования. Рецензия и одобрение рукописи к печати: А.Н. Тюльпаков, А.В. Тимофеев, Е.Е. Петрайкина, С.Л. Киселев, П.М. Рубцов. 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

- Gabbay KH, DeLuca K, Fisher JN, et al. Familial hyperproinsulinemia. An autosomal dominant defect. *N. Engl. J. Med.* 1976;294:911-915. doi: <https://doi.org/10.1056/nejmi197604222941701>
- Barbetti F, Raben N, Kadowaki T, et al. Two unrelated patients with familial hyperproinsulinemia due to a mutation substituting histidine for arginine at position 65 in the proinsulin molecule: identification of the mutation by direct sequencing of genomic DNA amplified by polymerase chain reaction. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990;71(1):164-169. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-71-1-164>
- Stoy J, Edghill EL, Flanagan SE, et al. Neonatal Diabetes International Collaborative Group. Insulin gene mutations as a cause of permanent neonatal diabetes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2007;104 (38):15040-15044. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0707291104>
- Colombo C, Porzio O, Liu M, Massa O, et al. Early Onset Diabetes Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes (SIEDP). Seven mutations in the human insulin gene linked to permanent neonatal/infancy-onset diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.* 2008;118(6):2148-2156. doi: <https://doi.org/10.1172/jci33777>
- Edghill EL, Flanagan SE, Patch AM, et al. Insulin mutation screening in 1,044 patients with diabetes: mutations in the INS gene are a common cause of neonatal diabetes but a rare cause of diabetes diagnosed in childhood or adulthood. *Diabetes.* 2008;57(4):1034-1042. doi: <https://doi.org/10.2337/db07-1405>
- Molven A, Ringdal M, Nordbo AM, et al. Mutations in the insulin gene can cause MODY and autoantibody-negative type 1 diabetes. *Diabetes.* 2008;57(4):1131-1135. doi: <https://doi.org/10.2337/db07-1467>
- Garin I, Edghill EL, Akerman I, et al. Recessive mutations in the INS gene result in neonatal diabetes through reduced insulin biosynthesis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107(7):3105-3110. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0910533107>
- Liu M, Haataja L, Wright J, et al. Mutant INS-gene induced diabetes of youth: proinsulin cysteine residues impose dominant-negative inhibition on wild-type proinsulin transport. *PLoS One.* 2010;5(10):e13333. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013333>
- Garin I, Perez de Nancraes G, Gastaldo E, et al. Permanent neonatal diabetes caused by creation of an ectopic splice site within the INS gene. *PLoS One.* 2012;7(1):e29205. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029205>
- Liu M, Sun J, Cui J, et al. Insulin-gene mutations: from genetics and beta cell biology to clinical disease. *Mol Aspects Med.* 2015;42:3-18. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mam.2014.12.001>
- Panova A, Klementieva N, Goliosova D, et al. Generation of patient-specific iPSC disease model of neonatal diabetes with insulin mutation. *FEBS Open Bio.* 2019;9:22-002. doi: <https://doi.org/10.1002/2211-5463.12675>
- Тихонович Ю.В., Петрайкина Е.Е., Рыбкина И.Г., и др. Моногенный сахарный диабет, обусловленный мутацией в гене инсулина (INS) // *Проблемы Эндокринологии.* — 2013. — Т. 59. — №2. — С. 45-48. [Tikhonovich YV, Petraykina EE, Rybkina IG, et al. Monogenic diabetes mellitus associated with a mutation in the insulin gene (INS). *Problems of endocrinology.* 2013;59(2):45-48. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201359245-48>
- Тихонович Ю.В., Зубкова Н.А., Тюльпаков А.Н. Персонализированный подход к терапии неонатального сахарного диабета в зависимости от генетического дефекта // *World Journal of Personalized Medicine.* — 2017. — Т. 1. — №1. — С. 36-39. [Tikhonovich YV, Zubkova NA, Tiulpakov AN. The personalized approach to neonatal diabetes therapy depending on the genetic defect. *World Journal of Personalized Medicine.* 2017;1(1):36-39 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/WJPM9304>
- Атанесян Р.А., Углова Т.А., Вдовина Т.М., и др. Клинический случай неонатального сахарного диабета, обусловленного мутацией гена INS // *Сахарный диабет.* — 2019. — Т. 22. — №2. — С. 170-176. [Atanesyan RA, Uglova TA, Vdovina TM, et al. A clinical case of neonatal diabetes caused by INS gene mutation. *Diabetes mellitus.* 2019;22(2):170-176. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM9876>
- Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405-424. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
- Lek M, Karczewski KJ, Minikel EV, et al. Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans. *Nature.* 2016;536:285-291. doi: <https://doi.org/10.1038/nature19057>
- Den Dunnen JT, Dalgleish R, Maglott DR, et al. HGVS Recommendations for the Description of Sequence Variants: 2016 Update. *Hum Mutat.* 2016;37(6):564-569. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.22981>
- Bell GI, Pictet RL, Rutter WJ et al. Sequence of the human insulin gene. *Nature.* 1980;284(5751):26-32. doi: <https://doi.org/10.1038/284026a0>
- Raile K, O'Connell M, Galler A, et al. Diabetes caused by insulin gene (INS) deletion: clinical characteristics of homozygous and heterozygous individuals. *Eur J Endocrinol.* 2011;165(2):255-260. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0208>
- Wang J, Takeuchi T, Tanaka S, et al. A mutation in the insulin 2 gene induces diabetes with severe pancreatic beta-cell dysfunction in the Mody mouse. *J Clin Invest.* 1999;103(1):27-37. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI4431>
- Ron D. Proteotoxicity in the endoplasmic reticulum: lessons from the Akita diabetic mouse. *J Clin Invest.* 2002;109(4):443-445. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI15020>
- Калмыкова З.А., Кононенко И.В., Смирнова О.М., Шестакова М.В. Сигнальные пути гибели β-клеток при сахарном диабете 2 типа: роль врожденного иммунитета // *Сахарный диабет.* — 2020. — Т. 23. — №2. — С. 174-184. [Kalmykova ZA, Kononenko IV, Smirnova OM, Shestakova MV. Signaling pathways of β-cell death in type 2 diabetes mellitus: the role of innate immunity. *Diabetes mellitus.* 2020;23(2):174-184. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10242>
- Moritani M, Yokota I, Tsubouchi K, et al. Japanese Study Group of insulin therapy for childhood and adolescent diabetes (JSGIT). Identification of INS and KCNJ11 gene mutations in type 1B diabetes in Japanese children with onset of diabetes before 5 years of age. *Pediatr Diabetes.* 2013;14(2):112-20. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2012.00917>
- Liu M, Wright J, Guo H, et al. Proinsulin entry and transit through the endoplasmic reticulum in pancreatic beta cells. *Vitam Horm.* 2014;95:35-62. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800174-5.00002-8>
- Rapoport TA. Protein translocation across the eukaryotic endoplasmic reticulum and bacterial plasma membranes. *Nature.* 2007;450(7170):663-669. doi: <https://doi.org/10.1038/nature06384>
- Bonfanti R, Colombo C, Nocerino V, et al. Insulin Gene Mutations as Cause of Diabetes in Children Negative for Five Type 1 Diabetes Autoantibodies. *Diabetes Care.* 2009;32(1):123-5. doi: <https://doi.org/10.2337/dc08-0783>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Тихонович Юлия Викторовна**, к.м.н. [Yulia V. Tikhonovich, MD, PhD]; адрес: Россия, 119881, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19 [address: 19, B. Pirogovskaya street, 119881 Moscow, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7747-6873>; eLibrary SPIN: 6492-6790; e-mail: yuliatikhonovich@mail.ru

Тюльпаков Анатолий Николаевич, д.м.н., профессор [Anatoliy N. Tyulpakov, MD, PhD, professor];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8500-4841>; eLibrary SPIN: 8396-1798; e-mail: anatolytulpakov@gmail.com

Зубкова Наталья Анатольевна, к.м.н., в.н.с. [Natalia A. Zubkova, MD, PhD, leading research associate];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1346-7545>; eLibrary SPIN: 5064-9992; e-mail: zunata2006@yandex.ru

Колодкина Анна Александровна, к.м.н., с.н.с. [Anna A. Kolodkina, MD, PhD, senior research associate];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7736-5372>; eLibrary SPIN: 6705-6630; e-mail: anna_kolodkina@mail.ru

Петряйкина Елена Ефимовна, д.м.н., профессор [Elena E. Petryaykina, MD, PhD, Professor];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8520-2378>; eLibrary SPIN: 5997-7464; e-mail: lepet_morozko@mail.ru

Рыбкина Ирина Георгиевна [Irina G. Rybkina, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5591-813X>;
e-mail: ribkinairina@mail.ru

Гаряева Ирина Викторовна [Irina V. Gariaeva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4648-2936>;
e-mail: irinagar1981@mail.ru

Тимофеев Алексей Валентинович, к.б.н. [Alexei V. Timofeev, PhD in Biology];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6861-9630>; eLibrary SPIN: 1117-6599; e-mail: alvaltim@gmail.com

Малиевский Олег Артурович, д.м.н., профессор [Oleg A. Malievskiy, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2599-0867>; eLibrary SPIN: 6813-5061; e-mail: malievsky@list.ru

Васильев Евгений Витальевич, к.б.н., в.н.с. [Evgeny V. Vasiliev, PhD in Biology, leading research associate];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1107-362X>; eLibrary SPIN: 5767-1569; e-mail: vas-evg@yandex.ru

Петров Василий Михайлович, к.х.н., в.н.с. [Vasily M. Petrov, PhD in Chemistry, leading research associate];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0520-9132>; eLibrary SPIN: 4358-2147; e-mail: petrov.vasily@gmail.com

Соркина Екатерина Леонидовна, к.м.н., с.н.с. [Ekaterina L. Sorkina, MD, PhD, senior research associate];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7006-0664>; e-library SPIN: 7777-0248; e-mail: sorkina@bk.ru

Кулиева Балкыз Пахватулиновна [Balkiz P. Kulieva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3952-2362>;
eLibrary SPIN: 2084-9850; e-mail: dr.kulieva@yandex.ru

Зильберман Любовь Иосифовна, к.м.н., в.н.с. [Lubov I. Zilberman, MD, PhD, leading research associate];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0316-8314>; eLibrary SPIN: 4488-7724; e-mail: zilbermanl@yandex.ru

Светлова Галина Николаевна, к.м.н., в.н.с. [Galina N. Svetlova, MD, PhD, leading research associate];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4328-2090>; eLibrary SPIN: 9356-2673; e-mail: g_svetlova@mail.ru

Андрианова Екатерина Андреевна, к.м.н. [Ekaterina A. Andrianova, MD, PhD];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6611-8170>; eLibrary SPIN: 7496-4580; e-mail: katandr13@list.ru

Калинин Алексей Леонидович, н.с. [Alexey L. Kalinin, MD, research associate];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4142-4355>; eLibrary SPIN: 3543-7179; e-mail: kalinin.sh@gmail.com

Панова Александра Витальевна, к.м.н., с.н.с. [Alexandra V. Panova, PhD, senior research associate];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1102-2374>; eLibrary SPIN: 9871-3456; e-mail: a.v.panova@mail.ru

Киселев Сергей Львович, д.б.н., профессор [Sergey L. Kiselev, PhD in Biology, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7921-6987>; eLibrary SPIN: 9311-3403; e-mail: sl_kiselev@yahoo.com

Рубцов Петр Михайлович, д.б.н., г.н.с. [Petr M. Rubtsov, PhD in Biology, chief research associate];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9867-2344>; eLibrary SPIN: 8227-7362; e-mail: rubtsov@eimb.ru

Шрёдер Екатерина Владимировна [Ekaterina V. Shreder, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0031-1389>;
eLibrary SPIN: 7997-2501; e-mail: evshreder@bk.ru

Краснова Татьяна Станиславовна [Tatiana S. Krasnova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5931-7959>;
eLibrary SPIN: 4824-289; e-mail: tkrasnova24@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Тихонович Ю.В., Петряйкина Е.Е., Тимофеев А.В., Зубкова Н.А., Колодкина А.А., Соркина Е.Л., Васильев Е.В., Петров В.М., Андрианова Е.А., Зильберман Л.И., Светлова Г.Н., Калинин А.Л., Рубцов П.М., Киселев С.Л., Панова А.В., Шрёдер Е.В., Краснова Т.С., Кулиева Б.П., Гаряева И.В., Рыбкина И.Г., Малиевский О.А., Тюльпаков А.Н. Молекулярно-генетические и клинико-лабораторные характеристики моногенного сахарного диабета, обусловленного мутациями гена INS // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №5. — С. 414-421. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12737>

TO CITE THIS ARTICLE:

Tikhonovich YV, Petryaykina EE, Timofeev AV, Zubkova NA, Kolodkina AA, Sorkina EL, Vasiliev EV, Petrov VM, Andrianova EA, Zilberman LI, Svetlova GN, Kalinin AL, Rubtsov PM, Kiselev SL, Panova AV, Shreder EV, Krasnova TS, Kulieva BP, Gariaeva IV, Rybkina IG, Malievskiy OA, Tyulpakov AN. Clinical, hormonal and molecular-genetic characteristics of monogenic diabetes mellitus associated with the mutations in the INS gene. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(5):414-421. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12737>

КАЧЕСТВО ЭЯКУЛЯТА У МУЖЧИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА, ВАКЦИНИРОВАННЫХ ПРЕПАРАТОМ ГАМКОВИДВАК (СПУТНИК V)



© Д.И. Есауленко^{1*}, Р.В. Роживанов², В.В. Шишкина¹

¹Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж

²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Заболевание COVID-19 при сахарном диабете 2 типа (СД2) часто имеет тяжелое течение, в связи с чем рационально применять вакцинацию. Однако у многих пациентов возникают опасения о ее влиянии на фертильность, в связи с этим представляет интерес исследование этого влияния.

ЦЕЛЬ. Оценка качества эякулята на фоне применения вакцины ГамКовидВак (Спутник V) при СД2.

МЕТОДЫ. В пилотное наблюдательное проспективное исследование были включены 30 мужчин с СД2. Период исследования — с февраля 2021 по июнь 2021 г. Изучался анамнез, определялись уровни гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), общего тестостерона крови, параметры спермограммы. Сравнение групп осуществлялось с использованием теста Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ. У 19 пациентов (63%) отмечалось повышение температуры длительностью до 2 сут, у 26 (87%) — боль в месте инъекции (длительностью до 5 сут) после введения препарата ГамКовидВак. Несмотря на наблюдаемые у ряда пациентов общесоматические побочные эффекты от введения вакцины, не было отмечено статистически значимых изменений в концентрации сперматозоидов, их жизнеспособности, подвижности и морфологии. Уровни HbA_{1c} и общего тестостерона также статистически значимо не изменились.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Не выявлено отрицательного влияния вакцины на качество эякулята, уровни тестостерона и компенсацию углеводного обмена.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мужчины; спермограмма; ГамКовидВак; сахарный диабет 2 типа; эякулят

QUALITY OF EJACULATE OF MALE PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS (DM), VACCINATED WITH GAMCOVIDVAC (SPUTNIK V)

© Dmitry I. Esaulenko^{1*}, Roman R. Rozhivanov², Viktoria V. Shishkina¹

¹Voronezh state medical university named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: New coronavirus infection (Covid-19) in patients with diabetes type 2 mellitus (DM) often has severe clinical course and manifestation. This comorbidity is a reasonable indication for vaccination. Male patients are often concerned about the vaccination impact on their fertility, so the current research of this issue seems to be essential and relevant.

AIMS: To evaluate the quality of ejaculate in type 2 diabetes mellitus (DM) patients, vaccinated by GamCovidVac (Sputnik V).

MATERIALS AND METHODS: The pilot observational prospective study included 30 males with type 2 diabetes mellitus (DM). The study continued from February 2021 till June 2021. The research design involved medical history analysis, glycated hemoglobin (HbA_{1c}) tests, total testosterone level in blood measurement, semen analysis (sperm count test). Group comparison was performed by Wilcoxon Signed Ranks Test. The differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

RESULTS: After vaccination 19 patients (63%) demonstrated a temperature rise which lasted for 2 days; 26 patients (87%) complained of tenderness in the injections site which lasted up to 5 days. Though a few patients reported general somatic side effects after the vaccination, there have been no statistically significant deviations in sperm count, viability, function and morphology. The levels of glycated hemoglobin and total testosterone remained unchanged.

CONCLUSION: The study revealed no negative impact of GamCovidVac on ejaculate quality, total testosterone level and compensation of carbohydrate metabolism.

KEYWORDS: males; semen analysis (sperm count test); GamCovidVac; diabetes mellitus; ejaculate

В конце 2019 г. в мире возникла новая коронавирусная инфекция, которая была впервые выявлена в Китае, а ее возбудителю дано название SARS-CoV-2 [1]. С декабря 2019 г. по март 2020 г. вирус распространился на территории страны, в которой подтвержденные случаи заболевания были зарегистрированы во всех административных образованиях [2]. С конца января 2020 г. случаи заболевания регистрировались уже по всему миру [3]. 11 марта 2020 г. ВОЗ объявила о начале пандемии [4]. Заболевание COVID-19 при сахарном диабете 2 типа (СД2) часто имеет тяжелое течение, в связи с чем рационально применять вакцинацию [1]. В связи с тяжелой эпидемиологической обстановкой по COVID-19 по экстренным показаниям зарегистрирована новая вакцина ГамКовидВак (Спутник V) [5]. Однако у многих пациентов возникают опасения в отношении ее безопасности и влияния на фертильность. В связи с этим вызывает интерес оценка этого влияния, что и является обоснованием актуальности нашего исследования.

ЦЕЛЬ

Оценка качества эякулята на фоне применения вакцины ГамКовидВак (Спутник V) при СД2.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Пилотное наблюдательное проспективное исследование.

Критерии соответствия

Критерием включения в исследование являлись: мужской пол, СД2, возраст пациента 40–50 лет. Критерии исключения: объем любого из яичек менее 15 мл, нарушения кариотипа, задержка полового развития, наличие в анамнезе крипторхизма, варикоцеле, воспалительных заболеваний, опухолей, травм или хирургических вмешательств на половых органах и области головного мозга, включая гипофиз, криптозооспермия, азооспермия, бактериоспермия, лейкоспермия, урогенитальные инфекции, носительство антиспермальных антител, гипогонадизм, невыполнение программы исследования, противопоказания к вакцинации в соответствии с официальной инструкцией [5].

Условия проведения

Медицинские данные получены в БУЗ ВО «Воронежский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи».

Продолжительность исследования

Период сбора материала с февраля 2021 по июнь 2021 г. Данные были получены двукратно.

Описание медицинского вмешательства

Осуществлялся забор крови в пробирки типа «вакутейнер» в утреннее время натощак из локтевой вены, а также эякулята в стерильные контейнеры путем мастурбации (половое воздержание 3–5 сут) перед вакцинацией и через 90 дней. Все пациенты получили обе дозы вакцины ГамКовидВак в соответствии с официальной инструкцией к препарату [5].

Основной исход исследования

Основным исходом исследования является получение данных о динамике показателей качества эякулята на фоне вакцинации препаратом ГамКовидВак у пациентов с СД2.

Дополнительные исходы исследования

Получение данных о динамике показателей гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и уровня общего тестостерона на фоне вакцинации препаратом ГамКовидВак у пациентов с СД2.

Методы регистрации исходов

Анамнестические данные были получены путем опроса, а также анализа карты государственного регистра сахарного диабета. Уровни общего тестостерона определялись на анализаторе Architect i2000 (Abbott, США) методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах, а HbA_{1c} — на анализаторе CAPILLARYS-2 (Sebia, США) методом капиллярного электрофореза. Оценка спермограмм осуществлялась в соответствии с рекомендациями ВОЗ, 2010 г., путем световой микроскопии с помощью микроскопа Olimpus 41 CX (Япония) и камеры Маклера того же производителя [6].

Этическая экспертиза

Этический комитет ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России постановил одобрить проведение исследования «Репродуктивная реабилитация мужчин с сахарным диабетом 2 типа» (протокол №7 от 22.10.2020). Представляемая работа является фрагментом исследования. Всеми пациентами подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: исследование пилотное, объем выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных: статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (StatSoft Inc. США, версия 8.0); количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного отрезка; сравнение групп осуществлялось непараметрическим методом с использованием теста Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование были включены 30 мужчин с СД2 медиана возраста 46 [42; 48] лет, медиана индекса массы тела — 26,9 [25,7; 28,7] кг/м².

Основные результаты исследования

Несмотря на наблюдаемые у ряда пациентов общесоматические побочные эффекты от введения вакцины, не было отмечено статистически значимых изменений в концентрации сперматозоидов, их жизнеспособности, подвижности и морфологии (табл. 1).

Таблица 1. Динамика исследуемых показателей сперматозоидов

Показатель	До вакцинации (n=30)	Через 90 дней (n=30)	p*
Кол-во, млн в мл	26 [18; 37]	28 [21; 42]	0,190
Живые, %	89 [82; 91]	89 [81; 95]	0,336
Подвижность A+B, %	47 [22; 62]	36 [22; 59]	0,713
Норм. формы, %	3 [2; 8]	4 [3; 7]	0,301
Уровень общего тестостерона, нмоль/л	16,6 [14,0; 20,9]	15,8 [14,6; 21,0]	0,393
Уровень гликированного гемоглобина, %	6,4 [6,1; 7,4]	6,5 [6,0; 7,2]	0,862

Примечания: *метод Вилкоксона; данные представлены в виде медиан, границ интерквартильного отрезка.

Кроме того, уровни HbA_{1c} и общего тестостерона также статистически значимо не изменились.

Нежелательные явления

У 19 пациентов (63%) отмечалось повышение температуры тела длительностью до 2 сут, у 26 (87%) — боль в месте инъекции (длительностью до 5 сут) после введения препарата ГамКовидВак.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Вакцинация препаратом ГамКовидВак (Спутник V) не оказала влияния на показатели качества эякулята, уровни общего тестостерона и компенсацию углеводного обмена.

Обсуждение основного результата исследования

Имеются лишь единичные исследования, в которых изучалось влияние вакцинации на репродуктивную функцию человека. В качестве возможного механизма нарушения репродуктивной функции под действием вакцинации является развитие аутоиммунного процесса с вовлечением гонад [7]. Было экспериментально установлено, что введение столбнячного анатоксина вместе с адъювантами может иметь риск в отношении нарушений функции репродуктивной системы [7]. Кроме того, проводилось сравнение параметров спермограммы и необходимости проведения программ вспомогательных репродуктивных технологий вследствие развития бесплодия у вакцинированных и невакцинированных мужчин при вакцинации сибиреязвенной вакциной, отрицательного влияния выявлено не было [8]. Однако эти исследования не касались вакцин от коронавирусной инфекции. С.А. Зайцевская и соавт. (2020) в своем обзоре, включившем данные публикаций, представленных в базе данных PubMed по данной теме, отмечают, что в литературе прошлых лет не описано ни одного проспективного исследования, в котором бы изучалось влияние вакцин на репродуктивную функцию человека, данные о возможном негативном влиянии вакцин носят предположительный характер, поэтому необходимо проведение исследований по изучению влияния различных видов вакцин на репродуктивную функцию. В нашем исследовании мы не выявили негативного влияния изучаемой вакцины на показатели качества эякулята, а также на другие параметры – углеводный обмен и уровень тестостерона, что согласуется с данными литературы [9].

В других работах, появившихся только в текущем году, также не выявлено отрицательного воздействия вакцины ГамКовидВак на качество эякулята. Так, в одной из работ в пилотное наблюдательное проспективное исследование были включены 30 мужчин с нормозооспермией и 30 с патозооспермией, вакцинированных препаратом ГамКовидВак. Влияния вакцинации ни на уровни общего тестостерона, ни на параметры спермограммы у пациентов с патозооспермией выявлено не было. В группе пациентов с нормозооспермией среди пациентов с ухудшением подвижности сперматозоидов, которая составляла -5 [-7; -3]% и не имела клинического значения, статистически значимо чаще отмечалось повышение температуры после вакцинации [10]. В другом исследовании, включившем 44 мужчин репродуктивного возраста, не имеющих лабораторно подтвержденного COVID-19 в анамнезе и вакцинированных вакциной ГамКовидВак, сравнительный анализ показателей спермограммы до и после вакцинации против COVID-19 выявил некоторые изменения, но они укладывались в интервал нормативных значений и характеризовались как нормозооспермия. Следует отметить, что все показатели гормонального профиля и параклинических данных находились в пределах референсных значений. Полученные в ходе данного исследования результаты свидетельствовали об отсутствии неблагоприятного влияния вакцины [11]. В еще одной работе оценивалось влияние вакцинации против COVID-19 ГамКовидВак на молекулярно-генетические характеристики эякулята на основании анализа профиля экспрессии генов у 6 мужчин репродуктивного возраста, не имеющих лабораторно подтвержденного COVID-19 в анамнезе. Группу контроля составили 4 мужчин. Сравнительный анализ паттерна экспрессии генов в образцах эякулята, полученных до и после вакцинации от COVID-19, не выявил статистически значимых изменений в функционировании внутриклеточных молекулярных путей. Полученные в ходе данного исследования результаты свидетельствуют об отсутствии неблагоприятного влияния вакцины на молекулярно-генетические характеристики эякулята [12]. В зарубежном исследовании применялась вакцина другого типа, созданная на основе мРНК, и также проводилась оценка ее негативного влияния на показатели сперматогенеза у 45 мужчин репродуктивного возраста. Авторами не было отмечено никаких клинически значимых изменений в показателях качества эякулята после вакцинации [13]. Этого нельзя сказать о мужчинах, перенесших COVID-19. В литературном обзоре 2020 г. авторы приводят множество исследований, демонстрирующих

наличие негативного влияния коронавируса на сперматогенез [14]. Наличие рецептора ACE2 обнаружено на клетках Сертоли и сперматогониях, что позволяет вирусу активно проникать в эти клетки и подвергать их деградации. Ситуация усугубляется тем, что коронавирус также способен поражать и клетки Лейдига, приводя к развитию гипогонадизма. Так, в одном из исследований, включившем 143 пациента, перенесших COVID-19, распространенность гипогонадизма составила 28,7% [15]. В другом исследовании пациенты были разделены на две группы: 1-я группа — 35 мужчин со среднетяжелой и тяжелой формой COVID-19 с наличием коморбидности в возрасте $53,5 \pm 14$ года и 2-я группа — 49 мужчин со среднетяжелой формой COVID-19 без коморбидности в возрасте $31,9 \pm 13$ года [16]. Распространенность гипогонадизма в 1-й группе составила 75,6%, а во 2-й — 20,6%. Таким образом, COVID-19 действительно влияет на мужское репродуктивное здоровье, в отличие от вакцинации.

Ограничения исследования

Формирование выборки проводилось из пациентов, наблюдавшихся в региональном медицинском центре, следовательно, результаты в общей популяции могут

отличаться. Также ограничением является малый размер выборки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Не выявлено отрицательного влияния вакцины на качество эякулята, уровни общего тестостерона и компенсацию углеводного обмена.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование выполнено при поддержке ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России из внебюджетных средств.

Конфликт интересов. Есауленко Д.И. — конфликт интересов отсутствует; Роживанов Р.В. — конфликт интересов отсутствует; Шишкина В.В. — конфликт интересов отсутствует.

Участие авторов. Есауленко Д.И. — сбор и обработка научного материала, написание текста; Роживанов Р.В. — разработка концепции исследования, обработка научного материала, редактирование текста; Шишкина В.В. — разработка концепции исследования, редактирование текста.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 6.0 (28.04.20). Министерство здравоохранения Российской Федерации. — 165 с. [Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19). Vremennye metodicheskie rekomendacii. Versija 6.0 (28.04.20). Ministerstvo zdravooxranenija Rossijskoj Federacii. 165 s. (In Russ.)].
- Wu P, Hao X, Lau EHY, et al. Real-time tentative assessment of the epidemiological characteristics of novel coronavirus infections in Wuhan, China, as at 22 January 2020. *Eurosurveillance*. 2020;25(3):2000044. doi: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000044>
- Li X, Zai J, Wang X, Li Y. Potential of large "first generation" human-to-human transmission of 2019-nCoV. *J Med Virol*. 2020;92(4):448-454. doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.25693>
- World Health Organization. Infection prevention and control guidance for long-term care facilities in the context of COVID-19: interim guidance, 21 March 2020. World Health Organization; 2020.
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ГамКовидВак, Комбинированная векторная вакцина для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2 / версия 28.12.2020 (ЛП-006395-110820, с изм. №1, 3, 5, 6) Минздрава России. [Instrukcija po medicinskomu primenjenju lekarstvennogo preparata GamKovidVak, Kombinirovannaja vektornaja vakcina dlja profilaktiki koronavirusnoj infekcii, vyzyvaemoj virusom SARS-CoV-2 / versija 28.12.2020 (LP-006395-110820, s izm. №1, 3, 5, 6) Minzdrava Rossii. (In Russ.)].
- WHO, 2010. WHO laboratory manual for the Examination and processing of human semen. Fifth edition, 2012.
- Cruz-Tapias P, Blank M, Anaya J-M, Shoenfeld Y. Infections and vaccines in the etiology of antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2012;24(4):389-393. doi: <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e32835448b8>
- Catherino WH, Levi A, Kao TC, Leondires MP, McKeeby J, Segars JH. Anthrax vaccine does not affect semen parameters, embryo quality, or pregnancy outcome in couples with a vaccinated male military service member. *Fertil Steril*. 2005. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.07.965>
- Зайцевская С.А., Долгушина Н.В., Сухих Г.Т. Влияние вакцин на репродуктивную систему // *Акушерство и гинекология*. — 2020. — Т. 9. — С. 5-10. [Zajcevskaja SA, Dolgushina NV, Suhikh GT. Vlijanie vakcin na reproduktivnuju sistemu. *Akusherstvo i ginekologija*. 2020;9(5):5-10. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18565/aig.2020.9.5-10>
- Роживанов Р.В., Мокрышева Н.Г. Качество эякулята и уровни тестостерона у мужчин, вакцинированных препаратом Гам-Ковид-Вак (Спутник-V) // *Проблемы репродукции*. — 2021. — Т. 27. — №4. — С. 1-4. [Rozhivanov RV, Mokrysheva NG. Ejaculate quality and testosterone levels in men vaccinated with Gam-Covid-Vac (Sputnik-V). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2021;27(4):22-25. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/repro20212704100>
- Елагин В.В., Адамян Л.В., Вечорко В.И., и др. Вакцинация против COVID-19 и репродуктивное здоровье мужчин (предварительные данные) // *Проблемы репродукции*. — 2021. — Т. 27. — №4. — С. 17-21. [Elagin VV, Adamyan LV, Vechorko VI, et al. COVID-19 vaccine and male reproductive health (preliminary data). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2021;27(4):17-21. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/repro20212704117>
- Адамян Л.В., Вечорко В.И., Елагин В.В., и др. Вакцинация против COVID-19 не влияет на репродуктивное здоровье мужчин (по данным РНК-секвенирования) // *Проблемы репродукции*. — 2021. — Т. 27. — №5. — С. 8-12. [Adamyan LV, Vechorko VI, Elagin VV, et al. COVID-19 vaccine does not affect male reproductive health (based on RNA-sequencing data). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2021;27(5):8-12. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/repro2021270510>
- Gonzalez DC, Nassau DE, Khodamoradi K, et al. Sperm Parameters before and after COVID-19 mRNA Vaccination. *JAMA — J Am Med Assoc*. 2021. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.9976>
- Khalili MA, Leisegang K, Majzoub A, et al. Male Fertility and the COVID-19 Pandemic: Systematic Review of the Literature. *World J Mens Health*. 2020;38(4):506. doi: <https://doi.org/10.5534/wjmh.200134>
- Moreno-Perez O, Merino E, Alfayate R, et al. Male pituitary-gonadal axis dysfunction in post-acute COVID-19 syndrome — Prevalence and associated factors: A Mediterranean case series. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;12. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.14537>
- Das L, Dutta P, Walia R, et al. Spectrum of Endocrine Dysfunction and Association With Disease Severity in Patients With COVID-19: Insights From a Cross-Sectional, Observational Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.645787>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Есауленко Дмитрий Игоревич**, к.м.н. [Dmitry I. Esaulenko, MD, PhD]; адрес: Россия, 394036, Воронеж, Московский проспект, д. 185 [address: 185 Dm. Moscow prospect, 394036 Voronezh, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6148-8834>; eLibrary SPIN: 2983-7767; e-mail: desaulenko79@gmail.com

Роживанов Роман Викторович, д.м.н. [Roman V. Rozhivanov, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5386-4289>; eLibrary SPIN: 8052-3310; e-mail: rrozhivanov@mail.ru

Виктория Викторовна Шишкина, к.м.н. [Viktoria V. Shishkina, MD, PhD]; адрес: Россия, 394036, Воронеж, Московский проспект, д. 185 [address: 185 Dm. Moscow prospect, 394036 Voronezh, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9185-4578>; eLibrary SPIN: 9339-7794; e-mail: 4128069@gmail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Есауленко Д.И., Роживанов Р.В., Шишкина В.В. Качество эякулята у мужчин с сахарным диабетом 2 типа, вакцинированных препаратом ГамКовидВак (Спутник V) // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №5. — С. 422-426. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12775>

TO CITE THIS ARTICLE:

Esaulenko DI, Rozhivanov RR, Shishkina VV. Quality of ejaculate of male patients with type 2 diabetes mellitus (DM), vaccinated with GamCovidVac (Sputnik V). *Diabetes Mellitus*. 2021;24(5):422-426. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12775>

ЭТНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОК С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА



© Т.П. Бардымова^{1*}, М.В. Шестакова², Я.П. Сандаков¹, М.В. Мистяков¹, М.В. Березина¹

¹Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Иркутск, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Структурно-метаболические нарушения костной ткани у женщин с сахарным диабетом 2 типа (СД2) чаще всего не имеют клинических проявлений, но сопровождаются риском переломов.

ЦЕЛЬ. Изучить показатели метаболизма костной ткани, микроархитектоники и минеральной плотности кости (МПК) у пациенток с СД2 бурятской популяции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В наблюдательное одноцентровое одномоментное контролируемое исследование вошли 73 женщины, больные СД2, которых разделили на 2 группы в зависимости от функционального состояния яичников (репродуктивный или постменопаузальный периоды). В каждой группе были выделены подгруппы бурятской и русской популяции. В первую группу вошли 34 пациентки с СД2 репродуктивного периода: 16 — бурятской популяции и 18 — русской популяции. Вторая группа состояла из 39 пациенток с СД2 постменопаузального периода: 17 — бурятской популяции и 22 — русской популяции. Проводилось исследование МПК в поясничном отделе позвоночника (L1–L4), шейке бедра (Neck), в проксимальном отделе бедренной кости (Total hip), трабекулярного костного индекса (ТКИ), остеокальцина (ОК), N-терминального пропептида проколлагена 1-го типа (P1NP), 25(ОН) витамина D сыворотки крови, C-концевого телопептида коллагена I типа (β -Cross laps) и ионизированного кальция плазмы крови (iCa).

РЕЗУЛЬТАТЫ. У пациенток с СД2 репродуктивного периода бурятской популяции установлено повышение как маркеров остеосинтеза P1NP ($p=0,035$), ОК ($p=0,047$), так и костной резорбции β -Cross laps ($p=0,040$) относительно пациенток русской популяции. У женщин с СД2 в периоде постменопаузы бурятской популяции также наблюдалось повышение P1NP ($p=0,016$), ОК ($p=0,048$), β -Cross laps ($p=0,020$) сравнительно с женщинами в периоде постменопаузы русской популяции. Структурные нарушения, характеризующиеся снижением ТКИ, выявлены только в постменопаузальном периоде у пациенток бурятской популяции по сравнению с женщинами русской популяции ($p=0,029$).

Сравнительный анализ у женщин с СД2 бурятской популяции в зависимости от функционального состояния яичников показал, что для женщин постменопаузального периода характерна активация костного ремоделирования с повышением P1NP ($p=0,019$), ОК ($p=0,004$) и β -Cross laps ($p=0,004$), сопровождающаяся снижением МПК Neck ($p=0,006$), МПК Total hip ($p=0,003$), МПК L1–L4 ($p=0,049$) и ТКИ ($p=0,020$) относительно пациенток с СД2 в репродуктивном периоде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. У женщин бурятской популяции, больных СД2, как в репродуктивном, так и постменопаузальном периодах установлены повышение маркеров костного ремоделирования и стабильность МПК при сравнении с пациентками русской популяции. Постменопаузальный период характеризуется дополнительным снижением ТКИ у пациенток с СД2 бурятской популяции относительно женщин русской популяции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; остеосинтез; МПК; ТКИ; этнические особенности

ETHNIC CHARACTERISTICS OF BONE REMODELING IN FEMALE PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

© Tatiana P. Bardymova^{1*}, Marina V. Shestakova², Yakov P. Sandakov¹, Maksim V. Mistiakov¹, Marina V. Berezina¹

¹Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Irkutsk, Russia

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: Structural and metabolic disorders of bone tissue in women with T2DM have no clinical manifestations, but they are accompanied by the risk of fractures.

AIM: To study the parameters of bone metabolism, BMD and microarchitectonics in female patients with T2DM in the Buryat population.



MATERIALS AND METHODS: The observational single-center one-stage controlled study included 73 women with T2DM, which were divided into 2 groups depending on the functional state of the ovaries (reproductive and postmenopausal periods). In each group, subgroups of the Buryat and Russian populations were identified. The first group included 34 patients with T2DM of the reproductive period: 16 from the Buryat population and 18 from the Russian population. The second group consisted of 39 postmenopausal patients with T2DM: 17 from the Buryat population and 22 from the Russian population. The study of BMD in the lumbar spine (L1-L4), femoral neck (Neck), in the proximal femur (Total hip), trabecular bone score (TBS), serum osteocalcin (OC), N-terminal propeptide type 1 procollagen was carried out (P1NP), vitamin D 25 (OH), blood plasma type I collagen C-terminal telopeptide (β -Cross laps) and ionized calcium (iCa).

RESULTS: In female patients with T2DM of the reproductive age of the Buryat population, an increase in both markers of osteosynthesis P1NP ($p=0.035$), OC ($p=0.047$), and bone resorption β -Cross laps ($p=0.040$) was found relative to the similar group of the Russian population. In women with T2DM in the postmenopausal period of the Buryat population, there was also an increase in P1NP ($p=0.016$), OC ($p=0.048$), β -Cross laps ($p=0.020$) compared with the group of postmenopausal women in the Russian population. Structural disorders, characterized by a decrease in TBS, were detected only in the postmenopausal period in female patients of the Buryat population compared to women in the Russian population ($p=0.029$).

Comparative analysis among women with T2DM of the Buryat population, depending on the functional state of the ovaries, showed that activation of bone remodeling with an increase in P1NP ($p=0.019$), OC ($p=0.004$) and β -Cross laps ($p=0.004$) is characteristic of postmenopausal women accompanied by a decrease in BMD Neck ($p=0.006$), BMD Total hip ($p=0.003$), BMD L1-L4 ($p=0.049$) and TBS ($p=0.020$) relative to female patients with T2DM in the reproductive period.

CONCLUSION: In women with T2DM in the Buryat population, both in the reproductive and postmenopausal periods, an increase in bone remodeling markers and BMD stability was found when compared with the corresponding groups of patients in the Russian population. The postmenopausal period was characterized by an additional decrease in TBS in patients with T2DM in the Buryat population relative to women in the Russian population.

KEYWORDS: *diabetes mellitus; osteosynthesis; BMD; TBS; ethnic characteristics*

ОБОСНОВАНИЕ

Гипергликемия при сахарном диабете (СД) способствует изменениям органов и тканей, в том числе и костной. По данным ряда авторов, у лиц пожилого возраста с СД 2 типа (СД2) наблюдается высокий риск остеопоротических переломов, что позволило выделить СД2 в качестве самостоятельного фактора риска остеопороза независимо от возраста, индекса массы тела (ИМТ) и минеральной плотности костной ткани (МПК) [1]. В клинических исследованиях показаны нарушения минерализации костной ткани у СД [2, 3]. При СД2 рост МПК дает количественную оценку костной массы и не отражает прочность костной ткани [4, 5]. I. De Liefde и соавт. считают, что использование параметров МПК становится не всегда информативным [6]. В последние годы для оценки микроархитектоники костной ткани шире используется трабекулярный костный индекс (ТКИ), относящийся к перспективным методам диагностики [5]. Продолжаются исследования, связанные с изучением патогенетических факторов, в том числе этнического характера, способных оказывать влияние на механизм формирования обменных процессов при диабете и его осложнениях. В этой связи являются актуальными работы о состоянии костной ткани и костного метаболизма у больных СД2 в разных этнических группах [7–9]. Работы по изучению структурно-метаболических особенностей костной ткани в бурятской популяции пока не проводились.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить показатели метаболизма костной ткани, микроархитектоники и МПК у пациенток с СД2 бурятской популяции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование выполнено на базе клинично-диагностического центра ИГМАПО — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Иркутск.

Время исследования. Исследование проведено в период с 2016 по 2019 г.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

В исследование были включены пациентки бурятской и русской популяций с диагнозом СД2.

Критериями исключения являлись: СД 1 типа и другие заболевания, приводящие к развитию вторичного остеопороза (ревматоидный артрит, хронические заболевания печени, онкологические заболевания, тиреотоксикоз, хроническая надпочечниковая недостаточность, гиперкортицизм), переломы в анамнезе, терапия глюкокортикоидами и антирезорбтивными препаратами.

Были сформированы две группы пациенток с СД2 в зависимости от функционального состояния яичников. Первую группу составили женщины, больные СД2, репродуктивного периода, которые были разделены на две подгруппы русской и бурятской популяций. Вторую группу сформировали пациентки с СД2 постменопаузального периода, которые также были разделены на две подгруппы русской и бурятской популяций.

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

В исследовании применялся произвольный способ формирования выборки.

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое наблюдательное одномоментное двухвыборочное сравнительное исследование.

Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)

Всех участниц обследовали по единому протоколу: после проведения анализа анамнестической информации, общеклинического обследования с занесением в анкеты, разработанные для исследования, проводился забор венозной крови утром натощак с 8 до 9 ч. МПК и ТКИ определяли с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA).

Методы

В исследование были включены пациентки бурятской и русской популяций с верифицированным диагнозом СД2 (ВОЗ, 1999–2013). Национальная принадлежность определялась женщинами, считавшими себя и своих предков (3–4 поколения) бурятами или русскими. Функциональное состояние яичников оценивалось в соответствии с критериями STRAW+10. Критерии исключения определялись на врачебном приеме с учетом анализа медицинской документации.

Уровни С-концевого телопептида коллагена I типа (β -Cross laps) и ионизированного кальция (iCa) плазмы крови, остеокальцина (ОК), N-терминального пропептида проколлагена 1-го типа (P1NP) и 25(OH) витамина D сыворотки крови определялись иммунохемилюминесцентным и ионоселективным методами (анализаторы Architect i2000, Cobas 601, Konelab PRIME 30, лаборатория «Инвитро»). Оценивали МПК, используя DXA проксимального отдела бедренной кости (Total hip), шейки бедра (Neck) и поясничных позвонков (L1–L4). На основе полученных данных был определен ТКИ поясничного отдела позвоночника (денситометр Prodigy, Lunar, GE Healthcare).

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Методы статистического анализа данных: статистический ана-

лиз осуществлялся с помощью пакета программ Statistica 10 (StatSoft Inc, США). Данные представлены в виде медианы (Me) и квартилей (25 и 75 процентиля, Q25–75). Сравнение независимых групп по количественным признакам осуществлялось непараметрическим методом с использованием U-критерия Манна–Уитни. Анализ корреляции переменных производился по методу Спирмена. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен на заседании Комитета по этике научных исследований ИГМАПО — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России от 28 января 2016 г. (протокол №1). Всеми пациентами подписаны информированные согласия на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включены 73 пациентки с СД2, которые в зависимости от функционального состояния яичников разделены на две группы: репродуктивного и постменопаузального периодов. В каждой группе были выделены подгруппы в зависимости от этнического статуса. Первая группа включала 34 женщины, больных СД2, репродуктивного периода, из них 16 пациенток бурятской популяции, медиана возраста 42,5 [41,5; 45,5] года, и 18 пациенток русской популяции, медиана возраста 44 [42; 47] года. Подгруппы женщин существенно не отличались по длительности СД2 и его осложнениям. Вторая группа сформирована из 39 женщин, больных СД2, постменопаузального периода, из них 17 пациенток бурятской популяции, медиана возраста 59 [57; 61] лет, и 22 пациентки русской популяции, медиана возраста 57,5 [55; 62] года. Подгруппы женщин также существенно не отличались по длительности СД и его осложнениям.

Установлено, что у пациенток с СД2 репродуктивного периода бурятской популяции (табл. 1) наблюдалось

Таблица 1. Результаты исследования показателей двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии и маркеров костного метаболизма у женщин репродуктивного периода (результаты представлены в виде Me [Q1; Q3])

Показатель	Бурятская популяция (n=16)	Русская популяция (n=18)	p-value
Возраст, лет	42,5 [41,5; 45,5]	44 [42; 47]	0,321
ИМТ, кг/м ²	32,9 [30,5; 35,9]	32,5 [30,9; 34,7]	0,783
HbA _{1c} , %	7,5 [6,8; 7,7]	7,2 [7,0; 7,5]	0,406
МПК Neck, г/см ²	1,000 [0,951; 1,094]	1,037 [0,945; 1,104]	0,969
МПК Total hip, г/см ²	1,144 [1,075; 1,236]	1,170 [1,117; 1,264]	0,406
МПК L1–L4, г/см ²	1,203 [1,077; 1,347]	1,258 [1,176; 1,324]	0,418
ТКИ	1,338 [1,262; 1,379]	1,324 [1,206; 1,411]	0,797
β -Cross laps, нг/мл	0,228 [0,194; 0,367]	0,160 [0,114; 0,244]	0,040
ОК, нг/мл	12,0 [8,0; 15,5]	9,5 [7,0; 11,0]	0,047
P1NP, нг/мл	30,5 [24,5; 38,7]	24,2 [17,3; 31,8]	0,035
25(OH) витамин D, нг/мл	18,0 [14,0; 24]	25,0 [20,0; 27,0]	0,084
iCa, ммоль/л	1,11 [1,09; 1,14]	1,12 [1,10; 1,15]	0,499

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; ОК — остеокальцин; P1NP — N-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа; β -Cross laps — С-концевые телопептиды коллагена I типа; МПК — минеральная плотность костной ткани; Neck — шейка бедра; Total hip — проксимальный отдел бедренной кости; L1–L4 — поясничный отдел позвоночника; ТКИ — трабекулярный костный индекс, iCa — ионизированный кальций.

Таблица 2. Результаты исследования показателей двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии и маркеров костного метаболизма у женщин в постменопаузальном периоде (результаты представлены в виде Ме [Q1; Q3])

Показатель	Бурятская популяция (n=17)	Русская популяция (n=22)	p-value
Возраст, лет	59 [57; 61]	57,5 [55; 62]	0,712
ИМТ, кг/м ²	30,1 [28,5; 31,6]	30,9 [27,4; 34,1]	0,777
HbA _{1c} , %	7,5 [7,0; 7,6]	7,5 [7,1; 7,8]	0,434
МПК Neck, г/см ²	0,875 [0,759; 0,971]	0,940 [0,886; 0,988]	0,179
МПК Total hip, г/см ²	1,002 [0,913; 1,075]	1,024 [0,949; 1,072]	0,453
МПК L1–L4, г/см ²	1,072 [1,015; 1,191]	1,099 [1,025; 1,185]	0,745
FRAX, %	10,5 [7,4; 12,0]	7,9 [7,3; 9,9]	0,251
ТКИ	1,191 [1,156; 1,306]	1,314 [1,234; 1,367]	0,029
β-Cross laps, нг/мл	0,450 [0,284; 0,560]	0,254 [0,158; 0,409]	0,020
ОК, нг/мл	16,0 [14,0; 22,0]	14,0 [12,0; 17,0]	0,048
P1NP, нг/мл	39,2 [32,8; 47,4]	27,5 [22,6; 40,8]	0,016
25(ОН) витамин D, нг/мл	18,0 [15,0; 21,0]	20,0 [17,0; 27,0]	0,052
iCa, ммоль/л	1,13 [1,10; 1,16]	1,13 [1,10; 1,17]	0,649

Примечание. ИМТ — индекс массы тела, ОК — остеокальцин, P1NP — N-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа, β-Cross laps — С-концевые телопептиды коллагена I типа, МПК — минеральная плотность костной ткани, Neck — шейка бедра, Total hip — проксимальный отдел бедренной кости, L1–L4 — поясничный отдел позвоночника, ТКИ — трабекулярный костный индекс, iCa — ионизированный кальций.

повышение показателей P1NP ($p=0,035$), ОК ($p=0,047$) и β-Cross laps ($p=0,040$) относительно пациенток с СД2 репродуктивного периода русской популяции. Показатели МПК и ТКИ женщин, больных СД2, бурятской популяции репродуктивного периода были на уровне соответствующих показателей пациенток с СД2 русской популяции репродуктивного периода ($p>0,05$).

У пациенток с СД2 постменопаузального периода бурятской популяции процессы ремоделирования костной ткани характеризовались увеличением уровней P1NP ($p=0,016$), ОК ($p=0,048$) и β-Cross laps ($p=0,020$) относительно женщин с СД2 периода постменопаузы русской популяции (табл. 2). Обращает внимание снижение значений ТКИ у пациенток с СД2 бурятской популяции сравнительно с женщинами, больными СД2, в периоде постменопаузы русской популяции на фоне отсутствия различий в показателях МПК ($p=0,029$).

Проведенный сравнительный анализ состояния костной ткани в зависимости от функциональной активности яичников показал, что для женщин бурятской популяции с СД2 периода постменопаузы характерно повышение маркеров остеосинтеза (ОК ($p=0,004$) и P1NP ($p=0,019$)) с увеличением маркера остеорезорбции (β-Cross laps ($p=0,004$)) на фоне снижения ТКИ ($p=0,020$) относительно соответствующих данных пациенток с СД2 репродуктивного возраста (табл. 1). У пациенток с СД2 русской популяции состояние постменопаузы сопровождалось только повышением концентрации ОК ($p=0,001$) и β-Cross laps ($p=0,013$) на фоне отсутствия различий показателей ТКИ ($p=0,745$) относительно пациенток с СД2 репродуктивного периода русской популяции.

У пациенток с диабетом бурятской популяции постменопаузальный период характеризовался снижением показателей МПК Neck ($p=0,006$), МПК Total hip ($p=0,003$) и МПК L1–L4 ($p=0,049$) по сравнению с аналогичными показателями репродуктивного периода. У женщин с СД2 русской популяции в постменопаузальном периоде также наблюдалось снижение МПК Neck ($p=0,024$), МПК Total hip ($p=0,002$) и МПК L1–L4 ($p=0,001$) относительно соответствующих показателей пациенток репродуктивного периода.

Корреляционный анализ установил положительные взаимосвязи 25(ОН) витамина D с ОК ($p=0,71$), P1NP ($p=0,56$) у женщин, больных СД2, репродуктивного периода бурятской популяции. Кроме этого, для женщин-буряток с диабетом репродуктивного периода была характерна корреляционная взаимосвязь ТКИ и МПК L1–L4 ($p=0,59$), ТКИ от ИМТ ($p=0,53$) и отрицательная взаимосвязь ТКИ и P1NP ($p=-0,56$).

Выраженная тенденция к снижению концентрации 25(ОН) витамина D отмечена у пациенток с СД2 в постменопаузальном периоде бурятской популяции относительно женщин с диабетом периода постменопаузы русской популяции ($p=0,052$). Менее выраженная тенденция к снижению 25(ОН) витамина D наблюдалась у женщин-буряток с диабетом репродуктивного периода относительно аналогичной подгруппы женщин русской популяции (табл. 1 и 2). Сравнительный анализ показал, что особой стабильностью обладает iCa, уровни которого не отличались между группами и подгруппами женщин ($p>0,05$).

Во время исследования нежелательных явлений не отмечено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

Набор участников исследования проводился на базе клинико-диагностическом центра ИГМАПО — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (г. Иркутск).

Сопоставление с другими публикациями

Низкие значения МПК у пациенток с СД2 в постменопаузальном периоде по сравнению с репродуктивным возрастом согласуются с данными других исследователей, которые показали увеличение темпов снижения МПК у женщин в возрасте старше 40–45 лет, что обусловлено дефицитом эстрогенов в период постменопаузы. Известно, что распространенность переломов коррелирует с низкими показателями МПК поясничного отдела позвоночника и проксимальных отделов бедренных костей [3, 5]. Наши данные также показали снижение МПК поясничного отдела позвоночника, шейки бедра, проксимального отдела бедренной кости у пациенток с СД2 постменопаузального периода относительно женщин репродуктивного периода как русской, так и бурятской популяций. Нами не выявлено разницы в МПК при сравнении подгрупп женщин бурятской и русской популяций как репродуктивного периода, так и постменопаузального.

У женщин с СД2 в постменопаузе бурятской популяции установлены низкие значения ТКИ относительно пациенток с диабетом в постменопаузе русской популяции (табл. 2). Проведенный нами сравнительный анализ показал снижение ТКИ у женщин в постменопаузе относительно репродуктивного периода бурятской популяции. Как известно, снижение ТКИ может свидетельствовать о нарушении микроархитектоники костной ткани с высоким риском низкотравматичных переломов. Вместе с тем ТКИ отражает структуру трабекулярной ткани поясничных позвонков и способен более точно прогнозировать риск низкотравматических переломов при диабете [10]. Согласно исследованиям, к основным факторам нарушений костной ткани при СД2 относят деградацию микроархитектоники со снижением качественных характеристик, а не депрессию МПК [11, 12].

Нами показано, что в бурятской популяции у женщин с СД2 в постменопаузе наблюдается одновременное увеличение остеорезорбции (повышение β -Cross laps) и остеосинтеза (повышение P1NP, ОК) относительно женщин репродуктивного периода (табл. 1, 2). В свою очередь, в русской популяции у пациенток с СД2 в постменопаузальном периоде выявлено одновременное повышение ОК и β -Cross laps по сравнению с женщинами репродуктивного периода. По мнению ряда авторов, процессы костного ремоделирования оказывают непосредственное влияние на состояние МПК [13–15]. Наши данные согласуются с результатами авторов, продемонстрировавших в постменопаузальном периоде параллельное повышение маркеров остеорезорбции и остеосинтеза, что ассоциируется с потерей костной массы [16, 17].

Проведенное исследование показало, что у женщин с СД2 как репродуктивного, так и постменопаузального периодов бурятской популяции зафиксировано значимое повышение P1NP, ОК и β -Cross laps по сравнению с показателями аналогичных подгрупп пациенток с СД2 русской популяции, что свидетельствует об активации как остеорезорбции, так и остеосинтеза. Подобный метаболизм

костной ткани в репродуктивном периоде у женщин с СД2 бурятской популяции способен приводить к негативным изменениям в костях с повышением риска переломов.

У женщин бурятской популяции до и после менопаузы отмечалась тенденция к снижению уровней 25(ОН) витамина D относительно соответствующих групп женщин русской популяции (табл. 1 и 2), что обусловлено более темным тоном кожи, а также, возможно, и эпигенетическими особенностями в метаболизме витамина D. Установленная положительная корреляционная связь 25(ОН) витамина D и маркеров костного синтеза у женщин, больных СД2, репродуктивного периода бурятской популяции способна оказывать влияние на процессы костного ремоделирования.

Клиническая значимость результатов

Оптимальный выбор диагностических мероприятий способствует оценке риска структурно-метаболических нарушений костной ткани у женщин, больных СД2, репродуктивного и постменопаузального периодов разных этнических групп и подтверждает роль своевременной профилактики с коррекцией наиболее значимых «управляемых» факторов риска. Полученные результаты могут быть использованы при составлении программ лечебно-профилактического характера в регионах с неоднородным по национальному составу населением.

Ограничения исследования

Одномоментный дизайн не позволяет судить о причинно-следственных взаимосвязях между признаками. Объем выборки требует осторожности при интерпретации полученных данных.

Направления дальнейших исследований

Дальнейшее изучение этнических аспектов состояния костной ткани у больных СД2 с оценкой факторов риска заключается в необходимости планирования проведения дальнейших исследований с формированием расширенных групп.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что у женщин, больных СД2, бурятской популяции независимо от состояния функции яичников наблюдается повышение маркеров костного ремоделирования (P1NP, ОК и β -Cross laps) относительно пациенток с СД2 русской популяции. МПК и ТКИ у женщин, больных СД2, репродуктивного периода бурятской популяции соответствовали показателям русской популяции. Показатели МПК у женщин с диабетом постменопаузального периода бурятской и русской популяций не отличались, однако у пациенток бурятской популяции наблюдалась депрессия ТКИ.

Таким образом, для женщин, больных СД2, репродуктивного периода бурятской популяции характерно только ускорение процессов ремоделирования костной ткани, а в периоде постменопаузы дополнительно определяются структурные изменения. Есть основания считать, что выявленные структурно-метаболические изменения костной ткани носят этнический характер и могут способствовать негативным последствиям, в том числе повышению риска переломов у женщин бурятской популяции.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование проведено за счет бюджетных средств организации.

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

Участие авторов. Бардымова Т.П. — концепция и дизайн исследования, анализ данных, написание текста; Шестакова М.В. —

концепция и идея; Сандаков Я.П. — дизайн исследования, анализ данных; Мистяков М.В. — анализ литературы, сбор клинического материала, статистическая обработка результатов, написание основного текста; Березина М.В. — анализ литературы, написание основного 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

1. Ялочкина Т.О., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., и др. Переломы костей при сахарном диабете 2 типа: распространенность и факторы риска // Сахарный диабет. — 2016. — Т. 19. — №5. — С. 359-365. [Yalochkina TO, Belaya JE, Rozhinskaya LY, et al. Bone fractures in patients with type 2 diabetes mellitus: prevalence and risk factors. *Diabetes mellitus*. 2016; 19(5):359-365. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.14341/dm7796>
2. Ross PD, Knowlton W. Rapid bone loss is associated with increased levels of biochemical markers. *J Bone Miner Res*. 1998;13(2):297-302. doi: [10.1359/jbmr.1998.13.2.297](https://doi.org/10.1359/jbmr.1998.13.2.297)
3. Schousboe JT, Bauer DC, Nyman JA, et al. Potential for bone turnover markers to cost-effectively identify and select postmenopausal osteopenic women at high risk of fracture for bisphosphonate therapy. *Osteoporos Int*. 2007;18(2):201-210. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-006-0218-7>
4. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes—a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2007;18(4):427-444. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-006-0253-4>
5. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., и др. Остеопороз — от редкого симптома эндокринных болезней до безмолвной эпидемии XX-XXI века // Проблемы Эндокринологии. — 2011. — Т. 57. — №1. — С. 35-45. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Belaia ZE, et al. Osteoporosis: from a rare symptom of endocrine diseases to the tacit epidemic of XX-XXI centuries. *Problems of Endocrinology*. 2011;57(1):35-45. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.14341/probl201157135-45>
6. de Liefde II, van der Klift M, de Laet CE, et al. Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: the Rotterdam Study. *Osteoporos Int*. 2005;16(12):1713-1720. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-005-1909-1>
7. Yan L, Crabtree NJ, Reeve J, et al. Does hip strength analysis explain the lower incidence of hip fracture in the People's Republic of China? *Bone*. 2004;34(3):584-588. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2003.12.005>
8. Barrett-Connor E, Siris ES, Wehren LE, et al. Osteoporosis and fracture risk in women of different ethnic groups. *J Bone Miner Res*. 2005;20(2):185-194. doi: <https://doi.org/10.1359/JBMR.041007>
9. Ballane G, Cauley JA, Luckey MM, El-Hajj Fuleihan G. Worldwide prevalence and incidence of osteoporotic vertebral fractures. *Osteoporos Int*. 2017;28(5):1531-1542. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-017-3909-3>
10. Leslie WD, Aubry-Rozier B, Lamy O, Hans D. TBS (Trabecular Bone Score) and Diabetes-Related Fracture Risk. *J Clin Endocr Metab*. 2013;98(2):602-609. doi: [10.1210/jc.2012-3118](https://doi.org/10.1210/jc.2012-3118)
11. Jackuliak P, Payer J. Corrigendum to «Osteoporosis, Fractures, and Diabetes». *Int J Endocrinol*. 2017;2017:2846080. doi: <https://doi.org/10.1155/2017/2846080>
12. Ferrari SL, Abrahamsen B, Napoli N, et al. Diagnosis and management of bone fragility in diabetes: an emerging challenge. *Osteoporos Int*. 2018;29(12):2585-2596. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4650-2>
13. Brandi ML. Microarchitecture, the key to bone quality. *Rheumatology*. 2009;48(Suppl 4):iv3-8. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep273>
14. Olivieri FM, Silva BC, Sardanelli F, et al. Utility of the trabecular bone score (TBS) in secondary osteoporosis. *Endocrine*. 2014;47(2):435-448. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-014-0280-4>
15. Link TM, Majumdar S. Current diagnostic techniques in the evaluation of bone architecture. *Curr Osteoporos Rep*. 2004;2(2):47-52. doi: <https://doi.org/10.1007/s11914-004-0003-5>
16. Ross PD, Knowlton W. Rapid bone loss is associated with increased levels of biochemical markers. *J Bone Miner Res*. 1998;13(2):297-302. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.1998.13.2.297>
17. Garnero P, Sornay-Rendu E, Duboeuf F, Delmas PD. Markers of bone turnover predict postmenopausal forearm bone loss over 4 years: the OFELY study. *J Bone Miner Res*. 1999; 14(9):1614-1621. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.1999.14.9.1614>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Бардымова Татьяна Прокопьевна**, д.м.н., профессор [Tatiana P. Bardymova, MD, PhD, Professor]; адрес: 664049, Российская Федерация, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100 [address: 664049, Russia, Irkutsk, mkr. Jubilejny, 100]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4241-2217>; eLibrary SPIN: 6151-1430; e-mail: tpbardymova@mail.ru

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

Сандаков Яков Павлович, д.м.н. [Yakov P. Sandakov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3976-9509>; eLibrary SPIN: 8133-1812; e-mail: sand_2004@mail.ru

Мистяков Максим Викторович [Maksim V. Mistiakov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4675-3396>; eLibrary SPIN: 6430-3185; e-mail: mrdx@mail.ru

Березина Марина Витальевна [Marina V. Berezina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4000-9566>; eLibrary SPIN: 8697-1264; e-mail: berezin_e_v@bk.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Бардымова Т.П., Шестакова М.В., Сандаков Я.П., Мистяков М.В., Березина М.В. Этнические особенности ремоделирования костной ткани у пациенток с сахарным диабетом 2 типа // Сахарный диабет. — 2021. — Т. 24. — №5. — С. 427-432. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12795>

TO CITE THIS ARTICLE:

Bardymova TP, Shestakova MV, Sandikov YaP, Mistiakov MV, Berezina MV. Ethnic characteristics of bone remodeling in female patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(5):427-432. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12795>

ДЛИТЕЛЬНОЕ ПЕРСИСТИРОВАНИЕ МАРКЕРОВ АУТОИММУННОЙ ДЕСТРУКЦИИ β -КЛЕТОК И ОСТАТОЧНАЯ СЕКРЕЦИЯ С-ПЕПТИДА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 ТИПА



© М.Р. Рагимов*, О.С. Деревянко, Н.М. Малышева, З.Т. Зураева, Л.В. Никанкина, Т.В. Никонова

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Ранее считалось, что маркеры аутоиммунного процесса, а именно аутоантитела (АТ) к β -клеткам у пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1), сохраняются только в течение первых 5 лет заболевания. Вопреки устоявшемуся мнению, у части пациентов с длительно протекающим СД1 выявлялись высокие уровни маркеров аутоиммунного разрушения β -клеток, а также остаточная инсулинсекреторная функция, определяемая по уровню С-пептида натощак. По разным данным, распространенность таких наблюдений составляет от 12 до 48%.

ЦЕЛЬ. Оценка длительности персистирования маркеров аутоиммунной деструкции β -клеток, остаточной секреции С-пептида и их взаимосвязи с длительностью СД1 и возрастом его дебюта.

МЕТОДЫ. В исследование были включены 237 пациентов с СД1, разделенных на 4 группы по длительности заболевания: «А» — до 1 года, 69 (29%), «Б» — 1–5 лет, 52 (22%), «В» — 5–10 лет, 57 (24%), «Г» — более 10 лет, 59 (25%). Всем пациентам проведено исследование уровня антител к глутаматдекарбоксилазе (GAD), транспортеру цинка 8 (ZnT8), тирозинфосфатазе (IA2) при помощи иммуноферментного анализа (ИФА). Исследовались уровни С-пептида натощак и гликированного гемоглобина (HbA_{1c}).

РЕЗУЛЬТАТЫ. АТ к антигенам компонентов β -клеток выявлены у 26 (37%) пациентов в группе «А», у 17 (33%) — в группе «Б», у 15 (29%) — в группе «В» и у 14 (23%) — «Г».

В группе контроля ($n=19$) АТ не выявлены. Уровни С-пептида натощак составили: в группе «А» — 0,86 нг/мл [0,53; 1,4], «Б» — 0,65 нг/мл [0,27; 0,98], «В» — 0,19 нг/мл [0,17; 0,33], «Г» — 0,01 нг/мл [0,01; 0,01]. Однако у 13 (22%) пациентов в группе «Г» уровни С-пептида натощак составляли более 0,09 нг/мл.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Полученные данные свидетельствуют о длительном персистировании маркеров аутоиммунного процесса у пациентов с СД1. В группах с длительным (более 5 лет) течением СД1 отмечались уровни С-пептида натощак более 30 пмоль/л (0,09 нг/мл или 0,03 нмоль/л) в 39 (33,6%) случаях.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 1 типа; аутоантитела; длительный аутоиммунитет; остаточная секреция инсулина

LONG-TERM β -CELLS AUTOIMMUNE DESTRUCTION MARKERS PERSISTENCE AND RESIDUAL C-PEPTIDE SECRETION IN TYPE 1 DIABETES MELLITUS

© Magomedkerim R. Ragimov*, Olga S. Derevyanko, Natalia M. Malysheva, Zamira T. Zuraeva, Larisa V. Nikankina, Tatiana V. Nikonova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: It believed that autoimmune process maintained only during the first 5 years of diabetes mellitus type 1 (T1D). Recently scientists discovered the high levels of islet autoantibodies (Ab) in long-standing T1D and some of these patients had residual insulin secretion, determined by the level of C-peptide. According to various sources, the prevalence of such observations ranges from 12 to 48%.

AIMS: The aim of our study was to assess the duration of autoimmune β -cells destruction markers persistence and residual fasting C-peptide secretion in the long-standing T1D, as well as to determine the possible causes and patterns of these processes.

MATERIALS AND METHODS: In the study included 237 patients (91 men, 146 women) with T1D. Patients divided in 4 groups, according to disease duration: a — up to 1 year, $n=69$ (29%); b — 1–5 years, 52 (22%); c — 5–10 years, 57 (24%); d — more than 10 years, 59 (25%). Ab to glutamic acid decarboxylase (GADA), tyrosine phosphatase-like IA-2 (IA2) and zinc T8 (ZnT8A) were detected by Enzyme Immunoassay. Also detected C-peptide levels and retrospectively HbA_{1c} .

RESULTS: Antibodies to antigens of β -cell components were detected in 26 (37%) patients in group A, in 17 patients (33%) in group B, in 15 (29%) in group C and in 14 (23%) — G.



In the control group ($n = 19$), an increased level of antibodies was not revealed. Fasting C-peptide levels were as follows: in group «A» — 0.86 ng / ml [0.53; 1.4], «B» — 0.65 ng / ml [0.27; 0.98], «B» — 0.19 ng / ml [0.17; 0.33], «D» — 0.01 ng / ml [0.01; 0.01]. However, in 13 (22%) patients in group D, fasting C-peptide levels were more than 0.09 ng / ml.

CONCLUSION: The data obtained indicate a long-term persistence of markers of the autoimmune process in patients with T1DM. In groups with a long (more than 5 years) course of T1DM, levels of fasting C-peptide more than 30 pmol/L (0.09 ng / ml or 0.03 nmol / L) were noted in 39 (33.6%) cases.

KEYWORDS: Diabetes mellitus type one; β -cells autoantibodies; long-standing autoimmunity; residual insulin secretion

Сахарный диабет 1 типа (СД1) — хроническое заболевание, обусловленное аутоиммунной деструкцией β -клеток островков Лангерганса и, как следствие, развитием абсолютного дефицита инсулина [1]. Сформировалось мнение, что симптомы СД1 обычно проявляются при потере 90–95% β -клеток. Тем не менее, как показали последние исследования, развитие клинической симптоматики заболевания наблюдалось и при сохранении большего числа инсулинсекретирующих клеток, чем предполагалось ранее.

СД1 ассоциирован с появлением аутоантител (АТ) к компонентам островковых клеток за много месяцев или лет до проявления клинической симптоматики. Характерными АТ, которые можно обнаружить при СД1, являются АТ к цитоплазматическим структурам β -клеток (ICA), глутаматдекарбоксилазе (GADA), тирозинфосфатазе (IA2), транспортеру цинка 8 (ZnT8A) [2].

Остаточная масса островковых клеток, не подверженных аутоиммунному разрушению, с характерными признаками пролиферации β -клеток, апоптоза и инфильтрации Т-клеток определялась у пациентов с длительным анамнезом СД1 и высокими уровнями АТ [3].

В исследовании J.J. Meier и соавт. показано, что остаточные инсулинсекретирующие β -клетки присутствуют у большинства пациентов (88%) с СД1 и количество этих клеток не связано с продолжительностью заболевания, возрастом дебюта диабета и смерти пациентов [4].

Однако в другом исследовании [5] в более позднем возрасте дебюта заболевания выявляли более высокие уровни С-пептида натощак спустя 5–15 лет.

ЦЕЛЬ

Целью нашего исследования являлась оценка длительности персистирования маркеров аутоиммунной деструкции β -клеток, остаточной секреции С-пептида и их взаимосвязи с длительностью СД1 и возрастом его дебюта.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено обсервационное одноцентровое одномоментное сравнительное нерандомизированное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения и исключения для СД1.

Критерии включения:

1. СД1;
2. возраст от 18 до 55 лет;
3. ИМТ от 18,5 кг/м² до 29,9 кг/м².

Критерии исключения:

1. тяжелая печеночная недостаточность или наличие воспалительных заболеваний поджелудочной железы (ПЖ);
2. онкологические заболевания печени и ПЖ в анамнезе;
3. период беременности и лактации.

Критерии включения и исключения для группы здоровых лиц.

Критерии включения:

1. отсутствие ранее известных нарушений углеводного обмена;
2. возраст от 18 до 55 лет;
3. ИМТ от 18,5 до 29,9 кг/м².

Критерии исключения:

1. тяжелая печеночная недостаточность или наличие воспалительных заболеваний ПЖ;
2. онкологические заболевания печени и ПЖ в анамнезе;
3. период беременности и лактации;
4. уровни АТ к компонентам β -клеток (ZnT8, IA-2, GAD) выше значений референсного интервала (более 10 Ед/мл);
5. выявление нарушений углеводного обмена (гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) более 5,8%).

Условия проведения

Исследование проводилось на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, со сплошным включением пациентов отделения «Референс-центра обучения» Института диабета, соответствующих критериям включения и подписавших информированное согласие.

Продолжительность исследования

Исследование проведено в период с 05.2017 по 05.2019 гг.

Описание медицинского вмешательства

Всем пациентам проведен забор крови из периферической вены для проведения иммунологического исследования, включавшего определение АТ к GADA, IA2, ZnT8A и гормонального анализа уровня С-пептида натощак. Также оценивались клинические и лабораторные данные, в том числе возраст манифестации и длительность СД1, уровень HbA_{1c}.

Основной исход исследования

Определены длительное персистирование маркеров аутоиммунного процесса (положительный титр АТ к GAD, IA-2, ZnT8) и минимальная остаточная секреторная функция β -клеток (С-пептид более 0,09 нг/мл) у пациентов с СД1 старше 18 лет.

Дополнительные исходы исследования

Выявлена взаимосвязь между остаточным уровнем С-пептида у пациентов с длительностью СД1 более 10 лет с возрастом дебюта заболевания.

Анализ в подгруппах

В зависимости от длительности заболевания пациенты были разделены на 4 группы: «А» — до 1 года, «Б» — 1–5 лет, «В» — 5–10 лет, «Г» — более 10 лет.

В зависимости от возраста дебюта СД1 (до и после 18 лет) пациенты из групп «В» и «Г» были разделены на 2 группы.

Методы регистрации исходов

Исследование антител к IA2, ZnT8, GAD проводилось твердофазным иммуноферментным методом (ИФА) ELISA (АТ к GAD — EUROIMMUN, Германия; АТ к ZnT8 — Medipan, Германия; АТ к IA2 — Medipan, Германия) в лаборатории клинической иммунологии и генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России. Определение уровня С-пептида натощак проводилось на иммунохимическом автоматическом анализаторе Cobas 6000 методом ИФА. HbA_{1c} был определен с помощью автоматического анализатора BIO-RAD D10 методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Референсные значения для АТ к компонентам островковых клеток составляли 0–10 Ед/мл, для С-пептида — 1,1–4,4 нг/мл. Исходя из ряда иных исследований, в нашей работе за минимальную остаточную инсулинсекреторную функцию, определяемую по уровню С-пептида натощак, выбран уровень 0,09 нг/мл, или 0,03 нмоль/л.

Этическая экспертиза

Все пациенты или их законные представители, которым проводились медицинские манипуляции в рамках исследования, подписали информированное согласие.

Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» МЗ РФ. Заключение ЛЭК №17 от 27.09.2017.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки.

Минимальный размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных.

Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием прикладных программ STATISTICA (StatSoft inc., США, версия 13.0). Распределение количественных данных пациентов представлено в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1; Q3). Распределение качественных признаков описано абсолютными (n) и относительными частотами (%).

Сравнение между группами проводили с использованием критерия Краскела–Уоллиса с 3 и более группами сравнения и U-теста Манна–Уитни для сравнения 2 групп. Различия признавались статистически значимыми

при $p < 0,05$. В случае множественных сравнений применялась поправка Бонферрони.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование были включены 237 пациентов с СД1 старше 18 лет (91 мужчина, 146 женщин). Медиана (Me) возраста пациентов составила 28 лет [23; 36], Me возраста дебюта диабета — 19 лет [11; 25]. Группу контроля составили 20 здоровых лиц (без нарушения углеводного обмена) в возрасте от 23 до 52 лет (9 мужчин, 11 женщин).

Диагноз СД1 ставился на основании рекомендаций (критериев) ВОЗ 2019.

Группу «А» составили 69 (29%) пациентов, «Б» — 52 (22%), «В» — 57 (24%) и «Г» — 59 лиц (25%).

В ходе исследования зависимости уровня С-пептида и АТ к компонентам островковых клеток от возраста дебюта заболевания пациенты групп «В» и «Г» были разделены на 2 подгруппы — дебют СД1 до и после 18 лет. Подгруппу до 18 лет составили 54 пациента (46,6%), а после 18 лет — 62 (53,4%).

Основные результаты исследования

Положительный титр хотя бы одного из исследованных АТ выявлен у 72 (30,4%) обследованных пациентов. Частота определения и уровни АТ в каждой из обследованных групп представлены в табл. 1. Взаимосвязи характера выявленных АТ с уровнем С-пептида не отмечено. Взаимосвязь наблюдалась лишь в более частом определении комбинаций ZnT8+IA2 в группах «А» и «Б». У пациентов с двумя и более видами выявленных АТ чаще встречались комбинации ZnT8+IA2 (73%). Обследованные группы значимо отличались по уровню С-пептида ($p=0,0013$) и возрасту дебюта СД1 ($p=0,0034$), однако в данном случае стоит учесть отсутствие среди обследованных нами лиц пациентов с длительностью СД1 менее 3 лет и возрастом менее 18 лет. Значимых различий уровней HbA_{1c}, ИМТ и АТ выявлено не было. В группе контроля у 1 обследованного выявлен уровень АТ к ZnT8 и IA2 более 10 Ед/мл, в связи с чем он исключен из исследования. У остальных 19 обследованных лиц из группы контроля АТ к антигенам компонентов β -клеток не выявлены, уровни HbA_{1c} и С-пептида соответствовали показателям популяции без нарушений углеводного обмена (табл. 2).

В группе «Г» у 13 (22%), а в «В» — у 26 (45,6%) из числа обследованных пациентов уровень С-пептида натощак составил более 0,09 нг/мл. В группах «А» и «Б» уровень С-пептида более 0,09 нг/мл был выявлен у 46 (66,7%) и 29 (55,8%) пациентов соответственно.

С целью оценки влияния возраста дебюта СД1 на уровни АТ и остаточную секрецию С-пептида при длительности СД более 5 лет (группы «В» и «Г») пациенты были разделены на 2 подгруппы (табл. 3).

В группе дебюта СД1 после 18 лет выявлено 28 (77,8%) пациентов с уровнем С-пептида более 0,09 нг/мл, а в группе до 18 лет — 11 (22,2%). Подгруппы достоверно различались по уровню С-пептида. Статистически значимых различий по уровню АТ в данных подгруппах выявлено не было.

Таблица 1. Общая характеристика обследованных пациентов

Длительность СД1, лет	Группа «А» (n=69)	Группа «Б» (n=52)	Группа «В» (n=57)	Группа «Г» (n=59)	P, ANOVA K-W
Возраст участников, лет	28 [23; 32]	28 [24; 33]	26 [22; 31]	32 [27; 38]	P=0,1167
Возраст дебюта СД1, лет	27 [23; 31]	23,5 [19; 30]	22 [19; 25]	11 [7; 13]	P=0,0034
ИМТ, кг/м ²	21,7 [19,3; 23,5]	23,1 [21,6; 24,1]	23,3 [20,2; 24,6]	22,5 [20,2; 23,9]	P=0,4601
С-пептид, нг/мл	0,86 [0,53; 1,4]	0,65 [0,27; 0,98]	0,19 [0,17; 0,23]	0,01 [0,01; 0,01]	P=0,0013
HbA _{1c} , %	10,7 [8,4; 13,3]	8,1 [7,3; 8,6]	8,2 [7,1; 9,8]	7,5 [6,9; 8,3]	P=0,0942
ZnT8A, Ед/мл	249,5 [56,0; 526,5]	285,6 [83,2; 489,0]	156,3 [33,4; 289,5]	79,3 [46,9; 239,5]	P=0,0267
IA2, Ед/мл	263,5 [234,2; 366,2]	245,7 [104,4; 374,6]	107,1 [39,2; 268,3]	49,4 [33,5; 215,3]	P=0,0723
GADA, Ед/мл	384,4 [60,2; 1526,1]	93,4 [49,0; 251,2]	84,6 [43,3; 359,2]	83,5 [45,2; 227,0]	P=0,1254
Наличие 1 антитела, %	37%	33%	29%	23%	
Наличие 2 антител, %	13%	14%	12%	5%	

Примечание. Пороговый уровень значимости после применения поправки Бонферрони (ПБ) 0,05/8=0,0062; ИМТ — индекс массы тела.

Таблица 2. Показатели группы контроля — здоровых лиц без сахарного диабета и иных форм нарушений углеводного обмена

Группа контроля (n=19)	Значения
Возраст участников, лет	26 [24; 43]
ИМТ, кг/м ²	22,8 [20,4; 25,7]
С-пептид, нг/мл	1,99 [1,78; 3,21]
HbA _{1c} , %	5,1 [4,8; 5,3]
ZnT8A, Ед/мл	3,7 [1,2; 6,4]
IA2, Ед/мл	1,4 [1,0; 2,8]
GADA, Ед/мл	0,39 [0,27; 0,4]
Наличие 1 антитела, %	0, ДИ 0–17%
Наличие 2 антител, %	0, ДИ 0–17%

Примечание. ДИ — доверительный интервал.

Таблица 3. Уровни С-пептида натощак, антител к транспортеру цинка Т8, тирозинфосфатазе и глутаматдекарбоксилазе в зависимости от возраста дебюта сахарного диабета в группах «В» и «Г»

	Дебют после 18 лет n=62	Дебют до 18 лет n=54	P, M-W U-test
С-пептид, нг/мл	0,19 [0,01; 0,4]	0,01 [0,01; 0,01]	p=0,0027
ZnT8A, Ед/мл	7,6 [6,2; 51]	9,3 [5,1; 56,3]	p=0,0312
IA2, Ед/мл	22,3 [4,2; 119]	6,7 [4,1; 87,8]	p=0,1607
GADA, Ед/мл	0,8 [0,4; 131]	0,4 [0,3; 3,7]	p=0,1018

Примечание. Пороговый уровень значимости после применения ПБ 0,05/4= 0,0125.

Нежелательные явления

Изначально объем группы контроля составлял 20 человек. Однако у одного из обследованных были выявлены положительные уровни АТ к ZnT8 и IA2 — 21,3 и 19,9 Ед/мл соответственно. Нарушение углеводного обмена не выявлено, уровень HbA_{1c} составил 5,2%, глюкоза натощак (при дополнительном обследовании) — 4,9 ммоль/л. Учитывая выявленные уровни АТ к компонентам β-клеток, участник был исключен из группы контроля.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Положительный титр АТ к компонентам островковых клеток выявлен у 72 (30,4%) обследованных пациентов. Распределение положительного уровня АТ по группам составило: «А» — 26 (37%), «Б» — 17 (33%), «В» — 15 (29%) и «Г» — 14 (23%). Уровень С-пептида натощак более 0,09 нг/мл был выявлен у 46 (66,7%) пациентов в группе «А», у 29 (55,8%) — в «Б», 26 (45,6%) — «В» и 13 (22%) — «Г».

У пациентов с дебютом СД1 после 18 лет отмечались более высокие уровни С-пептида, нежели у лиц, заболевших до достижения данного возраста.

Обсуждение основного результата исследования

Положительный уровень АТ к антигенам компонентов островковых клеток определялся как в дебюте заболевания, так и спустя 10 лет и более. Исходя из результатов проведенного нами исследования можно подтвердить факт наличия длительно сохраняющегося персистирования маркеров аутоиммунного процесса у пациентов с СД1, характеризующийся отсутствием корреляции между уровнями АТ и длительностью заболевания. Аналогичные результаты были отмечены также и в некоторых зарубежных исследованиях [1, 6–9]. Например, в исследовании Н.А. Keenan и соавт. среди 411 пациентов с длительностью СД1 более 50 лет у 29,7% (n=111) определялось по крайней мере одно из исследованных АТ [6].

Распространение данного явления носит повсеместный характер, так, в 2018 г. учеными из Китая были опубликованы материалы обследования 95 пациентов с длительным анамнезом СД1 (более 30 лет). АТ к GAD, IA-2 и ZnT8 были обнаружены у 17,1, 5,7 и 1,4% участников соответственно [7]. Данное исследование отражает длительное персистирование маркеров аутоиммунного процесса у лиц с СД1 не только в европейской или американской популяции, но и у пациентов стран азиатского континента.

Все чаще учеными отмечаются случаи, когда при длительном течении СД1 сохраняется и остаточная секреция инсулина β -клетками [5, 6, 8]. Мы выявили 13 (22%) пациентов в группе «Г» и 26 (45,6%) — в группе «В», у которых уровень С-пептида натощак был более 0,09 нг/мл, что может свидетельствовать о наличии минимальной остаточной секреции данного гормона. В группах «А» и «Б» уровень С-пептида более 0,09 нг/мл был выявлен у 46 (66,7%) и 29 (55,8%) пациентов соответственно.

Данные, опубликованные в 2019 г., показали, что из 1019 обследованных пациентов с длительным анамнезом СД1 (более 50 лет) у 32% был обнаружен уровень С-пептида $>0,05$ нг/мл, что является минимальным определяемым уровнем в данном исследовании, в то время как 44% из них имели положительный титр АТ к GAD и IA2 [9].

В публикации [5] авторы заявляют о 29% (900 обследованных лиц) случаев выявления определяемого уровня С-пептида натощак, составляющего более 0,017 нмоль/л, или 17 пмоль/л, или 0,05 нг/мл. По нашему мнению, данный уровень С-пептида не следует расценивать как наличие остаточной секреции инсулина, однако ученые также заявляли о положительном ответе уровня С-пептида в ходе проведения теста ММТТ (Mixed Meal Tolerance Test – тест со смешанной пищей) в 40% случаев. В этом же исследовании было установлено, что в 78% случаев диагноз был поставлен в возрасте старше 18 лет, а в 46% до достижения данного возраста, что также подтверждается результатами нашего исследования и рядом других работ [10–12].

В исследовании [13] были предложены иные пиковые уровни С-пептида в ходе ММТТ, отображающие остаточную секрецию: как ее отсутствие — при уровне

менее 0,02 нг/мл, низкие — 0,05–0,6 нг/мл, средние — 0,6–1,2 нг/мл и высокие — более 1,2 нг/мл.

В другой опубликованной работе [14] приведены иные варианты классификации остаточной секреции С-пептида, а именно высокий уровень остаточной секреции определялся как более 0,6 нг/мл, средний — от 0,09 нг/мл до 0,6 нг/мл и низкий — от 0,009 нг/мл до 0,09 нг/мл.

Сохранение остаточного уровня С-пептида в когорте пациентов с длительным течением СД1 может говорить об ошибочной диагностике заболевания и возможном наличии диабета типа MODY, а именно вариантах моногенного диабета *HNF1a* и *HNF4a*. Однако в одном из недавних исследований [15] типов диабета MODY сообщалось о минимальных уровнях С-пептида — 1,087 нг/мл, что значительно выше тех уровней, что определялись в ряде ранних исследований [5, 10–12], включая наше.

В исследовании The Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study авторы также выявили взаимосвязь между высокими уровнями АТ у пациентов с более чем 30-летним анамнезом СД1 и более поздним возрастом дебюта заболевания [16].

В одной из работ были обследованы 3668 пациентов с СД1 различных возрастных групп. С целью оценки уровня С-пептида натощак в зависимости от возраста дебюта заболевания пациенты были разделены на 4 группы: менее 5 лет (n=344); 5–10 лет (n=668); 10–18 лет (n=991) и более 18 лет (n=1655). Полученные результаты, по мнению ученых, отражали прямую зависимость более высоких уровней С-пептида натощак в зависимости от более позднего возраста дебюта СД1 [11].

Полученные нами результаты также свидетельствуют о взаимосвязи между более поздним возрастом дебюта СД1 и наличием более высоких уровней АТ и уровня С-пептида натощак у пациентов с длительностью СД1 более 5 лет (табл. 3). Нами установлено, что из 116 пациентов с длительностью СД1 более 5 лет остаточная секреция С-пептида на уровне более 0,09 нг/мл была сохранена у 28 (77,8%) пациентов в группе дебюта СД1 после 18 лет и у 11 (22,2%) в группе до 18 лет.

В настоящее время все чаще отмечается возможная взаимосвязь остаточной секреции С-пептида и частоты эпизодов гипогликемии. В одном из крупнейших исследований шотландской популяции, состоящей из 6076 пациентов с СД1, выявлено, что уровни С-пептида 0,09–0,6 нг/мл были ассоциированы с низкой распространенностью эпизодов гипогликемии, низкими дозами инсулина и, как следствие, более адекватной компенсацией углеводного обмена в сравнении с теми пациентами, чей уровень С-пептида находился вне спектра определения — менее 0,01 нг/мл [17]. Эти данные противоречат исследованию [18], где было заявлено о более высоких (более 0,39 нг/мл) минимальных уровнях С-пептида, благотворно влияющих на снижение частоты эпизодов гипогликемии. По данным [14], уровень С-пептида более 0,09 нг/мл был также связан с более низкой распространенностью эпизодов тяжелой гипогликемии и, как следствие, развития микрососудистых осложнений СД1. Нами подобных исследований проведено не было, однако они имеют определенную практическую ценность.

Сохранение остаточных инсулинпродуцирующих островковых клеток демонстрируют и данные материалов аутопсии. В публикациях [6, 9] было проведено исследование 68 гистологических препаратов материалов аутопсии ПЖ, и во всех исследованных образцах были выявлены секретирующие β -клетки: а) только рассеянные синглеты/дублеты ($n=9$); б) рассеянные и несколько инсулинсекретирующих клеток в некоторых островках ($n=45$); в) рассеянные и некоторые отдельные дольки с большим количеством инсулинсекретирующих клеток в островках ($n=14$).

В течение более чем 10-летнего наблюдения за 73 пациентами с ежегодными измерениями уровня С-пептида и HbA_{1c} выявлено, что определяемые (или остаточные) уровни С-пептида более характерны для лиц женского пола и тех, у кого показатель уровня HbA_{1c} был ниже в течение первых 3 лет от дебюта СД1 [19]. Подобной взаимосвязи нами отмечено не было, однако в нашем случае это было однократное измерение, а не длительное наблюдение в течение 5–10 лет. Возможно, лучший контроль углеводного обмена у пациентов с СД1 может быть следствием, а не причиной сохранной инсулинсекреторной функции клеток.

Ограничения исследования

В проведенном нами исследовании пациенты из группы «А» всегда были старше 18 лет, в связи с чем исследование различных показателей в зависимости от возраста дебюта СД1 в данной группе не представлялось возможным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Длительное персистирование маркеров аутоиммунной деструкции β -клеток отмечается при различной длительности СД1, отражая данный факт выявлением в группах «В» и «Г» высоких уровней АТ к компонентам островковых клеток (ZnT8, IA2 и GAD) в 29 и 23% соответственно.

Нами было подтверждено мнение о более высокой, чем было установлено ранее, сохранности остаточной секреции С-пептида как отражение минимальной активности β -клеток у людей с различной длительностью СД1. По полученным данным определено, что при дебюте СД1 после 18 лет уровни С-пептида выше, чем у лиц, заболевших до достижения данного возраста.

Однако остается не до конца установленным, является ли остаточная секреция инсулина доказательством образования новых клеток либо не все клетки подвержены аутоиммунному разрушению и, следовательно, сохраняют остаточную секреторную функцию.

Таким образом, существует множество гипотез и предположений о природе остаточной секреторной функции β -клеток и длительном персистировании маркеров аутоиммунной деструкции островковых клеток, их взаимосвязи и влиянии на течение заболевания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Участие авторов. Рагимов М.Р., Деревянко О.С. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста; Малышева Н.М., Зураева З.Т., Никанкина Л.В. — выполнение лабораторных исследований; Никонова Т.В. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста. Все авторы внесли существенный вклад в написание статьи, прочли и одобрили финальный вариант рукописи.

Благодарности. Выражаем благодарность пациентам за участие в исследовании, а также всем докторам и сотрудникам клинко-диагностической лаборатории ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Williams G, Long A, Wilson I, et al. Beta cell function and ongoing autoimmunity in long-standing, childhood onset type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2016;59(12):2722-2726. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4087-0>
- Katsarou A, Gudbjörnsdóttir S, Rawshani A, et al. Type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17016. doi: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.16>
- Richardson C, Dromey J, McLaughlin K, et al. High frequency of autoantibodies in patients with long duration type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2013;56:2538-2540. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-013-3017-7>
- Meier J, Bhushan A, Butler A, et al. Sustained beta cell apoptosis in patients with long-standing type 1 diabetes: indirect evidence for islet regeneration? *Diabetologia*. 2005;48(11):2221-2228. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-005-1949-2>
- Davis A, DuBose S, Haller M, et al. Prevalence of Detectable C-Peptide According to Age at Diagnosis and Duration of Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(3):476-481. doi: <https://doi.org/10.2337/dc14-1952>
- Keenan H, Sun J, Levine J, et al. Residual Insulin Production and Pancreatic β -Cell Turnover After 50 Years of Diabetes: Joslin Medalist Study. *Diabetes*. 2010;59(11):2846-2853. doi: <https://doi.org/10.2337/db10-0676>
- Liu W, Han X, Wang Y, et al. Characteristics and Ongoing Autoimmunity of Patients With Long-standing Type 1 Diabetes Living in China. *Diabetes Care*. 2018;41(6):e97-e98. doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-0046>
- Ziegler A, Bonifacio E. Age-related islet autoantibody incidence in offspring of patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2012;55(7):1937-1943. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2472-x>
- Yu MG, Pezzolesi MG, Keenan HA, et al. 61-OR: ADA Presidents' Select Abstract: Characterization of Beta-Cell Function with Autoantibodies, Islet Pathology, and Genetics after 50 Years of Insulin Dependence. *Diabetes*. 2019;68(S1):61-OR. doi: <https://doi.org/10.2337/db19-61-OR>
- Oram R, McDonald T, Shields B, et al. Most People With Long-Duration Type 1 Diabetes in a Large Population-Based Study Are Insulin Microsecretors. *Diabetes Care*. 2015;38(2):323-328. doi: <https://doi.org/10.2337/dc14-0871>
- Barker A, Lauria A, Schloot N, et al. Age-dependent decline of β -cell function in type 1 diabetes after diagnosis: a multi-centre longitudinal study. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(3):262-267. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12216>

12. Kuhlreiter W, Washer S, Hsu E, et al. Low levels of C-peptide have clinical significance for established type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2015;32:1346-1353. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.12850>
13. Rickels MR, C. Evans-Molina, HT Bahnson, et al. High residual C-peptide likely contributes to glycemic control in type 1 diabetes. *J. Clin. Invest.* 2020;130:1850-1862. doi: <https://doi.org/10.1172/jci134057>
14. Gubitosi-Klug RA, Braffett BH, Hitt S, et al. Residual β cell function in long-term type 1 diabetes associates with reduced incidence of hypoglycemia. *J Clin Invest.* 2021;131(3). doi: <https://doi.org/10.1172/JCI143011>
15. Broome DT, Pantalone KM, Kashyap SR, Philipson LH. Approach to the Patient with MODY-Monogenic Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(1):237-250. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa710>
16. Miller R, Yu L, Becker D, et al. Older age of childhood type 1 diabetes onset is associated with islet autoantibody positivity >30 years later: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetic Medicine.* 2020;37(8):1386-1394. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.14261>
17. Jeyam A, Colhoun H, McGurnaghan S, et al. Clinical Impact of Residual C-Peptide Secretion in Type 1 Diabetes on Glycemia and Microvascular Complications. *Diabetes Care.* 2021;44(2):390-398. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-0567>
18. Effect of Intensive Therapy on Residual β -Cell Function in Patients with Type 1 Diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ann Intern Med.* 1998;128(7):517. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-128-7-199804010-00001>
19. Grönberg A, Espes D, Carlsson P-O. Better HbA1c during the first years after diagnosis of type 1 diabetes is associated with residual C peptide 10 years later. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020;8(1):e000819. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2019-000819>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

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

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

Малышева Наталья Михайловна, к.б.н. [Natalia M. Malysheva, PhD in Biology];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7321-9052>; eLibrary SPIN: 5793-2550; e-mail: natalya.m@list.ru

Зураева Замира Тотразовна, к.м.н. [Zamira T. Zuraeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6953-6928>;
eLibrary SPIN: 6002-0455; e-mail: zuraeva_zamira@mail.ru

Никанкина Лариса Вячеславовна, к.м.н. [Larisa V. Nikankina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-3485-6983>;
eLibrary SPIN: 4679-9356; e-mail: lnikankina@mail.ru

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Рагимов М.Р., Деревянко О.С., Малышева Н.М., Зураева З.Т., Никанкина Л.В., Никонова Т.В. Длительное персистирование маркеров аутоиммунной деструкции β -клеток и остаточная секреция С-пептида при сахарном диабете 1 типа // *Сахарный диабет.* — 2021. — Т. 24. — №5. — С. 433-439. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10347>

TO CITE THIS ARTICLE:

Ragimov MR, Derevyanko OS, Malysheva NM, Zuraeva ZT, Nikankina LV, Nikonova TV. Long-term β -cells autoimmune destruction markers persistence and residual C-peptide secretion in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus.* 2021;24(5):433-439. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10347>



СОСТОЯНИЕ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У МУЖЧИН С ГИПОГОНАДИЗМОМ

© И.А. Хрипун*, С.В. Воробьев

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

ОБОСНОВАНИЕ. Сахарный диабет 2 типа (СД2) и гипогонадизм являются взаимоотягощающими состояниями, ассоциированными с развитием и прогрессией сердечно-сосудистых заболеваний. Состояние функции эндотелия у мужчин с СД2 на фоне гипогонадизма мало изучено.

ЦЕЛЬ. Оценить влияние гипогонадизма на функцию эндотелия у мужчин с СД2.

МЕТОДЫ. Больным проводили общеклинические исследования, изучение состояния углеводного и липидного обмена, содержания половых гормонов (общего тестостерона (Т), глобулина, связывающего половые гормоны, свободного Т, лютеинизирующего гормона) и маркеров функции эндотелия (оксида азота (NO), эндотелиальной синтазы оксида азота 3 типа (eNOS3), эндотелина, молекул адгезии ICAM-1, VCAM-1, p- и e-селектинов, кадгерина), выполняли ультразвуковые исследования эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии (ПА) и сонных артерий с оценкой толщины комплекса интима-медиа (КИМ).

РЕЗУЛЬТАТЫ. В исследование вошли 276 мужчин с СД2 (возраст 54,0 [49; 60] года), которые были разделены на 2 группы: 1 — 124 больных, имеющих гипогонадизм; 2 — 152 эугонадных пациента. Нарушение сосудодвигательной функции эндотелия было выявлено у 32,4% больных 2-й группы и у 55,3% 1-й группы ($\chi^2=6,1$; $p=0,01$), что было ассоциировано со снижением ЭЗВД на 29,8% ($p<0,001$) и увеличением времени развития максимальной вазодилатации ПА на 30 с у больных гипогонадизмом ($p<0,001$). Толщина КИМ сонных артерий была больше на 10% в 1-й группе по сравнению со 2-й ($p=0,03$). Содержание NO в 1-й группе было снижено в 1,6 раза ($p=0,001$), eNOS3 — в 1,5 раза ($p=0,038$) по сравнению со 2-й группой. Концентрации молекул адгезии были выше в 1-й группе по сравнению со 2-й: VCAM-1 — на 32,5% ($p<0,001$), ICAM-1 — на 43,5% ($p<0,001$), p-селектина — на 19,3% ($p=0,004$), кадгерина — в 6 раз ($p<0,001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Гипогонадизм у мужчин с СД2 ассоциирован с развитием дисфункции эндотелия, что проявляется в ослаблении ЭЗВД и замедлении ее развития, а также нарушении секреторной активности эндотелия — снижении синтеза NO и активации экспрессии молекул адгезии, что может являться универсальным патогенетическим механизмом развития сердечно-сосудистых заболеваний при сочетании дефицита Т и СД2.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипогонадизм; тестостерон; сахарный диабет; сердечно-сосудистые заболевания; эндотелий; эндотелиальная дисфункция; эндотелий-зависимая вазодилатация; толщина комплекса интима-медиа; оксид азота; молекулы адгезии

ENDOTHELIAL FUNCTION STATUS IN HYPOGONADAL MEN

© Irina A. Khripun*, Sergey V. Vorobyev

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

BACKGROUND: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) and hypogonadism are mutually aggravating diseases associated with the development and progression of cardiovascular pathology. The status of endothelial function in men with T2DM and hypogonadism hasn't been studied.

AIMS: To assess the effect of hypogonadism on endothelial function in men with T2DM.

MATERIALS AND METHODS: Patients underwent clinical studies, assessment of carbohydrate and lipid metabolism, the content of sex hormones (total testosterone (T), sex hormones binding globulin, free T, luteinizing hormone) and markers of endothelial function (nitric oxide (NO), endothelial nitric oxide synthase type 3 (eNOS3), endothelin, adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, p- and e-selectins, cadherin), ultrasound examinations of endothelium-dependent vasodilation (EDVD) of the brachial artery (BA) and carotid arteries with an assessment of the thickness of intima-media complex (TIM) were performed.

RESULTS: The study included 276 men with T2DM (age 54.0[49;60] years), who were divided into 2 groups: 1–124 patients with hypogonadism; 2–152 eugonadal patients. Reduction of the endothelial vasomotor function was detected in 32.4% of patients in the 2nd group and in 55.3% of the 1st group ($\chi^2=6.1$; $p=0.01$), which was associated with a decrease in EDVD by 29.8 % ($p<0.001$) and an increase in the time of development of maximal BA vasodilation by 30 seconds in patients with hypogonadism ($p<0.001$). The TIM of the carotid arteries was 10% more in group 1 compared with group 2 ($p=0.03$). The level



of NO in the 1st group was reduced by 1.6 times ($p=0.001$), eNOS3—by 1.5 times ($p=0.038$) compared with the 2nd group. The concentrations of adhesion molecules were higher in group 1 compared to group 2: VCAM-1 by 32.5% ($p<0.001$), ICAM-1 by 43.5% ($p<0.001$), p-selectin—by 19.3% ($p=0.004$), cadherin—6 times ($p<0.001$).

CONCLUSION: Hypogonadism in men with T2DM is associated with the development of endothelial dysfunction, which manifests in a weakening of the EDVD and a slowdown in its development, as well as disturbances of the secretory activity of endothelium—a decrease in NO synthesis and activation of the adhesion molecules expression, which can be regarded as an universal pathogenetic mechanism of the development of cardiovascular diseases in combination of T deficiency and T2DM.

KEYWORDS: hypogonadism; testosterone; diabetes mellitus; cardiovascular diseases; endothelium; endothelial dysfunction; endothelium dependent vasodilation; the thickness of the intima-media complex; nitric oxide; adhesion molecules

ОБОСНОВАНИЕ

Широкая распространенность сахарного диабета (СД) в мире, ее неуклонный рост наряду с высокой смертностью данной категории больных от сердечно-сосудистых заболеваний делают изучение этой проблемы неизменно актуальным. Установлено, что кардиоваскулярный риск у больных СД вдвое выше, чем в популяции, что обусловлено влиянием на сосудистое русло глюкозо- и липотоксичности, оксидативного стресса и многих других факторов [1, 2]. Являясь первым барьером для гипергликемии и гиперлипидемии, эндотелий подвержен их повреждающему влиянию, что приводит к эндотелиальной дисфункции (ЭД) [2, 3]. Важным является тот факт, что появление ЭД происходит за несколько лет до клинических симптомов кардиоваскулярных заболеваний, что при своевременном ее выявлении позволяет предотвратить развитие сосудистых осложнений СД [4–6]. Это диктует необходимость проведения исследований, посвященных изучению ЭД как стартового механизма поражения органов и тканей при СД у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском.

В то же время известно, что нарушения углеводного обмена и дефицит тестостерона (Т) у мужчин взаимно отягощают друг друга [7, 8], а смертность от сердечно-сосудистых заболеваний больных СД 2 типа (СД2) в сочетании с гипогонадизмом более чем вдвое выше, чем у эугонадных пациентов [9]. По данным различных исследований, распространенность гипогонадизма у мужчин с СД2 составляет от 30% до более чем 50% [7, 10]. С одной стороны, дефицит Т ухудшает многие метаболические параметры — показатели углеводного и липидного обмена, инсулинорезистентность, функцию жировой ткани, что способствует развитию декомпенсации СД и прогрессии его осложнений [8, 10, 11]. С другой стороны, больные СД2 имеют более низкие уровни Т, чем мужчины без нарушений углеводного обмена [7]. Сочетание этих факторов синергично отягощает течение сердечно-сосудистых заболеваний, а увеличение кардиоваскулярных рисков у мужчин с дефицитом Т вне зависимости от наличия СД позволяет предполагать, что гипогонадизм является независимым фактором риска сердечно-сосудистой смертности [9]. Помимо негативного влияния гипогонадизма на многочисленные факторы кардиоваскулярных рисков, существует и прямое действие Т на сердце и сосуды, осуществляющееся через геномные и негеномные механизмы [9, 12]. Предполагается, что эндотелий является самостоятельным органом-мишенью для андрогенов. Так, в эндотелиоцитах обнаружена экспрессия рецепторов андрогенов, через взаимодействие с которыми Т реализуются его биологические эффекты [13, 14].

Было показано нарушение функции эндотелия при снижении чувствительности андрогеновых рецепторов вне зависимости от уровня Т [15]. Однако работы о влиянии Т на эндотелий крайне малочисленны, а механизмы этого воздействия остаются неизученными.

ЦЕЛЬ

Оценить влияние гипогонадизма на функцию эндотелия у мужчин с СД2.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено интервенционное сплошное одномоментное одноцентровое проспективное сравнительное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения: СД2 длительностью не менее 1 года, мужской пол, возраст 40–65 лет, лечение СД2 пероральными сахароснижающими препаратами, стабильность сопутствующей терапии в течение 3 мес, информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: острые или обострение хронических воспалительных заболеваний, инсулинотерапия СД2, инфаркт миокарда в анамнезе за последние 6 мес, установленный диагноз онкологического заболевания, классические формы гипогонадотропного или гипергонадотропного гипогонадизма, гиперпролактинемический синдром и нарушения функции щитовидной железы.

Условия проведения

Исследование проводили на базе эндокринологического отделения клиники ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ. В исследование включали как больных, находившихся на стационарном лечении, так и пациентов, обратившихся за амбулаторной помощью.

Продолжительность исследования

Включение пациентов в исследование производили с 2014 по 2018 гг.

Описание медицинского вмешательства

Проводили сбор жалоб, изучение анамнеза, измерение антропометрических показателей (масса тела, рост, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ)). У пациентов осуществляли забор венозной крови объемом 10 мл, строго натощак после 12-часового

голодания. Для проведения биохимических анализов использовали свежую сыворотку крови, иммуноферментные исследования осуществляли из сыворотки, замороженной при температуре -20°C . Состояние углеводного и липидного обменов оценивали при помощи следующих показателей: глюкоза и иммунореактивный инсулин (ИРИ) натощак с расчетом индекса инсулинорезистентности HOMA, гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) и липидограмма (общий холестерин, уровень триглицеридов, ЛПНП). Также изучали содержание половых гормонов — общего Т, глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), расчетного свободного Т, лютеинизирующего гормона (ЛГ) и маркеров функции эндотелия — оксида азота (NO), эндотелиальной синтазы оксида азота 3 типа (eNOS3), эндотелина, молекул адгезии ICAM-1, VCAM-1, р- и е-селектинов, кадгерина. Инструментальное обследование включало ультразвуковое исследование эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии (ПА) по методике D. Celermajer (1992) и ультразвуковое исследование сонных артерий с оценкой толщины комплекса интима-медиа (КИМ).

Основной исход исследования

В качестве основных конечных точек исследования были приняты показатели сосудодвигательной функции эндотелия (ЭЗВД ПА и время развития максимальной вазодилатации ПА) по данным ультразвукового исследования и показатели секреторной функции эндотелия (концентрации NO, eNOS3, эндотелина, ICAM-1, VCAM-1, р- и е-селектинов, кадгерина).

Дополнительные исходы исследования

Дополнительными конечными точками исследования были показатели углеводного и липидного обменов, показатель КИМ сонных артерий.

Анализ в подгруппах

На основании проведенного клинического и лабораторного обследования, в зависимости от наличия или отсутствия гипогонадизма пациенты были разделены на две группы.

- В 1-ю группу были включены мужчины с СД2 с впервые установленным диагнозом гипогонадизма.
- Во 2-ю группу включили эугонадных пациентов с СД2.

Методы регистрации исходов

Оценку показателей гликемии, липидограммы и ферментов печени проводили при помощи анализатора Bayer ADVIA 1650, определение HbA_{1c} — Siemens Healthcare Diagnostics DCA 2000+. Иммуноферментный анализ выполняли с использованием анализатора Zenyth 340. Иммуноферментный анализ уровней половых гормонов проводили при помощи лабораторных наборов «Алкор-Био» (Россия), ИРИ — Monobind Inc. (США). Степень выраженности инсулинорезистентности определяли при помощи расчета индекса HOMA по формуле: $\text{HOMA-IR} = \text{гликемия натощак (ммоль/л)} \times \text{уровень инсулина (мкЕд/мл)} / 22,5$.

Маркеры функции эндотелия определяли при помощи лабораторных наборов: ICAM-1, VCAM-1, р- и е-селектинов, кадгерина — «Бендер Медсистемс ГмбХ» (Австрия); eNOS3 — BCM Diagnostics (США), эндотелина — «Биомедика Медицина продукты ГмбХ & Ко КГ» (Австрия). Содержание NO в сыворотке крови определяли расчетным

методом путем вычисления разности нитритов и нитратов как продуктов метаболизма NO в соответствии с рекомендациями производителя (R&D, США).

Ультразвуковое исследование артериальной вазореактивности проводили с помощью теста реактивной гиперемии с последующим проведением пробы с сублингвальным приемом нитроглицерина согласно методике D. Celermajer. Изучение ЭЗВД проводили на ПА, для получения изображения и измерения диаметра которой использовали ультразвуковую систему Philips HD 11, оснащенную линейным датчиком с фазированной решеткой (частота 7,0 МГц). ЭЗВД ПА при проведении пробы с реактивной гиперемией рассчитывали по формуле:

$$\text{ЭЗВД ПА} = \frac{\text{максимальный диаметр ПА} - \text{исходный диаметр ПА}}{\text{исходный диаметр ПА}} \times 100\%.$$

Помимо общепринятой оценки прироста диаметра ПА, характеризующего пространственные характеристики ЭЗВД, в ходе теста с реактивной гиперемией производили измерение времени развития максимальной вазодилатации ПА, отражающего временные характеристики ЭЗВД. В ходе исследования диаметр ПА измеряли исходно, на 1-й минуте — каждые 15 с, затем каждые 30 с вплоть до 5 мин после декомпрессии. При проведении статистического анализа использовали показатель времени развития максимальной вазодилатации ПА, то есть значение секунды, на которой произошло наибольшее расширение ПА после декомпрессии манжеты. Помимо этого, всем пациентам проводили ультразвуковое исследование толщины КИМ задней стенки общих сонных артерий согласно стандартизированной методике P. Pignoli.

Этическая экспертиза

Все пациенты до начала исследования подписали форму информированного согласия, одобренную Локальным этическим комитетом Ростовского государственного медицинского университета (протокол №13/14 от 11.09.2014).

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных. Статистический анализ данных проводили при помощи пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Переменные были проверены на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Данные представлены в виде медиан и интерквартильного размаха Me [Q1; Q3]. Сравнение групп осуществляли для качественных признаков — непараметрическим методом χ^2 с поправкой Йейтса, а для количественных признаков — U-тестом Манна–Уитни для двух независимых групп. Статистически значимым считали различие при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование вошли 276 мужчин с СД2 (возраст 54,0 [49; 60] года, длительность СД2 — 6,0 [2,0; 10,0] года). Пациенты были разделены на 2 группы в соответствии с наличием или отсутствием симптомного гипогонадизма,

Таблица 1. Характеристика групп пациентов в исследовании

Показатель	С гипогонадизмом (n=124)	Без гипогонадизма (n=152)	p
Возраст, лет	54,0 [50; 58]	53,5 [49,5; 58]	0,661
Длительность СД2, лет	5,0 [2,0; 8,0]	5,0 [2,0; 10,0]	0,414
Антропометрические показатели			
Масса тела, кг	103 [92; 112]	101,0 [94; 107]	0,143
ИМТ, кг/м ²	32,8 [30,6; 36,1]	32,7 [30,6; 34,2]	0,130
ОТ, см	112 [105; 122]	112 [106; 117]	0,162
ОБ, см	110 [104; 116]	108 [103; 114]	0,128
Содержание гормонов в сыворотке крови			
Общий тестостерон, нмоль/л	10,1 [7,7; 11,4]	17,3 [14,6; 20,4]	<0,001
Глобулин, связывающий половые гормоны, нмоль/л	26,1 [17,9; 37,6]	31,0 [23,7; 48,2]	0,002
Свободный тестостерон, пмоль/мл	212 [146; 236]	362 [292; 448]	<0,001
ЛГ, мМЕ/мл	3,8 [2,3; 5,3]	4,4 [2,7; 5,9]	0,072

Примечания: СД2 — сахарный диабет 2 типа; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ОБ — окружность бедер; ЛГ — лютеинизирующий гормон.

диагностированного согласно критериям Российской ассоциации эндокринологов (2017) и Европейской ассоциации урологов (2014): 1-я — 124 мужчины, страдающие СД2 в сочетании с гипогонадизмом, 2-я — 152 эугонадных пациента с СД2. Группы были сопоставимы по возрасту, длительности СД2, массе тела, ИМТ, ОТ и ОБ (табл. 1).

Согласно принципу деления пациентов на группы, они значительно отличались по уровням общего и свободного Т ($p<0,001$), кроме того, были выявлены отличия в содержании ГСПГ, который был выше во 2-й группе по сравнению с 1-й ($p=0,002$). Обращает на себя внимание несколько более высокий уровень ЛГ во 2-й группе ($p=0,07$) относительно 1-й группы.

Нужно отметить, что наличие и тяжесть сердечно-сосудистых заболеваний не являлись критериями исключения из исследования, однако их структура и сопутствующая терапия требовали дополнительного анализа. Статистический анализ не выявил значимых различий в частоте ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности среди пациентов 1-й и 2-й групп ($p>0,05$). Так, ишемическая болезнь сердца была диагностирована у 36 человек (29%) 1-й группы и 39 мужчин (25,7%) 2-й группы, а хроническая сердечная недостаточность — у 24 (19,4%) и 26 (17,1%) пациентов соответственно. Частота артериальной гипертензии у мужчин с гипогонадизмом была несколько выше, чем у эугонадных пациентов (95 (76,6%) против 107 (70,4%)), однако различие в уровнях систолического и диастолического артериального давления в группах не было статистически значимым, что

позволяет проводить сравнительный анализ ЭД в группах. Сопутствующая терапия сердечно-сосудистых заболеваний была представлена гипотензивными и гиполипидемическими препаратами. Структура сопутствующей терапии была следующей: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента получали 36%, β -адреноблокаторы и диуретики — по 30,2%, антагонисты кальция — 15,1%, блокаторы рецепторов ангиотензина II — 12,6%, агонисты имидазолиновых рецепторов — 2,9%. Согласно медицинской документации, статины были назначены 82% больных, однако при сборе анамнеза было установлено, что регулярно их принимали лишь 65,8% пациентов. При этом все препараты применялись в группах с сопоставимой частотой и в эквивалентных дозировках.

Основные результаты исследования

Нарушение сосудодвигательной функции эндотелия было выявлено у 32,4% больных 2-й группы и у 55,3% 1-й группы, что с высокой степенью достоверности ($\chi^2=6,1$; $p=0,01$) позволяет утверждать, что гипогонадизм у мужчин с СД2 ассоциирован с развитием ЭД.

При проведении теста реактивной гиперемии значения исходного и максимального диаметров ПА между группами значимо не отличались (табл. 2). Однако было выявлено снижение ЭЗВД ПА на 29,8% ($p<0,001$) у пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й. Статистический анализ показал, что время развития максимальной вазодилатации ПА было больше на 30 с у больных 1-й группы по сравнению со 2-й ($p<0,001$). То есть

Таблица 2. Показатели эндотелий-зависимой вазодилатации

Показатель	С гипогонадизмом (n=124)	Без гипогонадизма (n=152)	p
Исходный диаметр плечевой артерии при ЭЗВД, мм	4,8 [4,3; 5,0]	4,6 [4,2; 5,0]	0,215
Максимальный диаметр плечевой артерии при ЭЗВД, мм	5,3 [4,7; 5,6]	5,2 [4,9; 5,5]	0,864
ЭЗВД, %	9,4 [6,9; 13,0]	12,2 [10,0; 16,7]	<0,001
Время развития максимальной вазодилатации ПА, с	120 [90; 180]	90 [60; 90]	<0,001

Примечания: ЭЗВД — эндотелий-зависимая вазодилатация; ПА — плечевая артерия.

дефицит Т у мужчин с СД2 приводит не только к снижению артериальной вазореактивности почти на треть, но и к удлинению интервала времени развития ЭЗВД ПА.

Как видно из рис. 1, содержание NO в 1-й группе было снижено в 1,6 раза ($p=0,001$), что сопровождалось уменьшением концентрации eNOS3 в 1,5 раза ($p=0,038$) по сравнению со 2-й группой. Поскольку известно, что NO является мощнейшим вазодилататором, столь значимый дефект его синтеза в условиях дефицита Т может являться основной причиной замедления и снижения ЭЗВД, показанных ранее. При этом содержание эндоте-

лина в группах статистически значимо не различалось — его уровень в 1-й группе составил 1,1 [0,7; 1,9] фмоль/мл, во 2-й — 1,0 [0,6; 1,8] фмоль/мл ($p=0,446$).

Сравнительный анализ содержания молекул адгезии у пациентов 1-й и 2-й групп представлен на рис. 2. Концентрация VCAM-1 была выше на 32,5% ($p<0,001$), ICAM-1 — на 43,5% ($p<0,001$), р-селектина — на 19,3% ($p=0,004$) в 1-й группе по сравнению со 2-й ($p<0,001$). Аналогично, высокодостоверные данные были продемонстрированы в отношении еще одной молекулы адгезии — кадгерина, содержание которого было в 6 раз выше у мужчин,

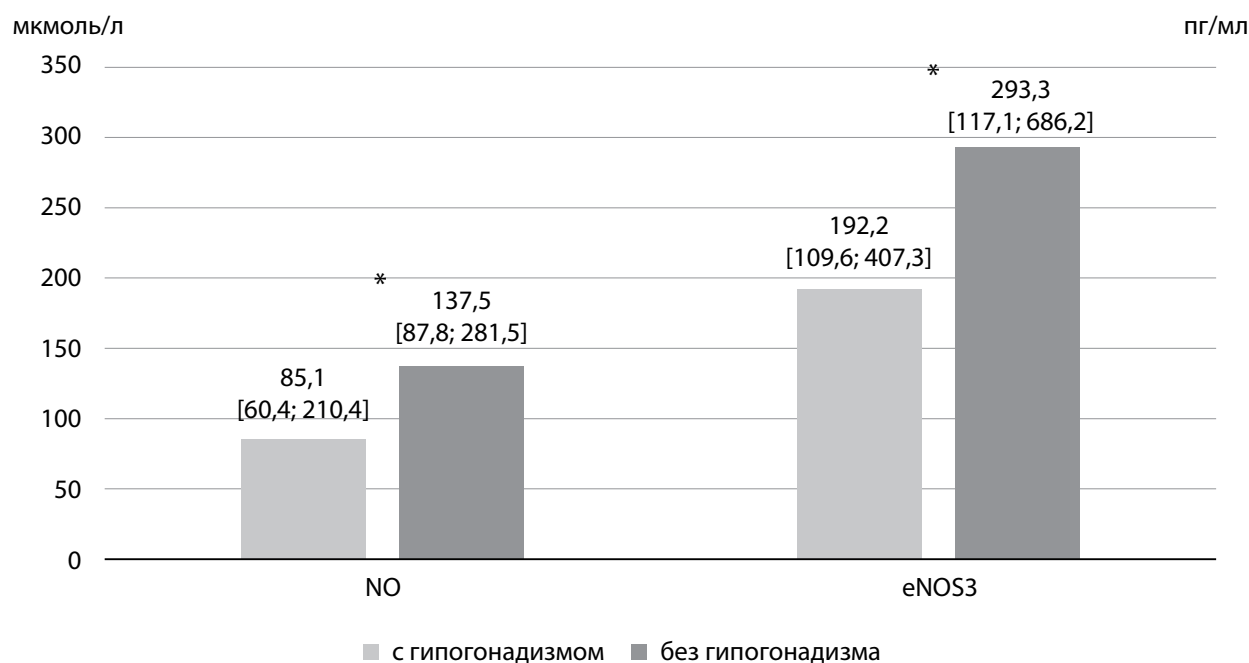


Рисунок 1. Сравнительный анализ содержания оксида азота и эндотелиальной синтазы 3 типа у мужчин с сахарным диабетом 2 типа в зависимости от наличия или отсутствия гипогонадизма. * — $p<0,05$.

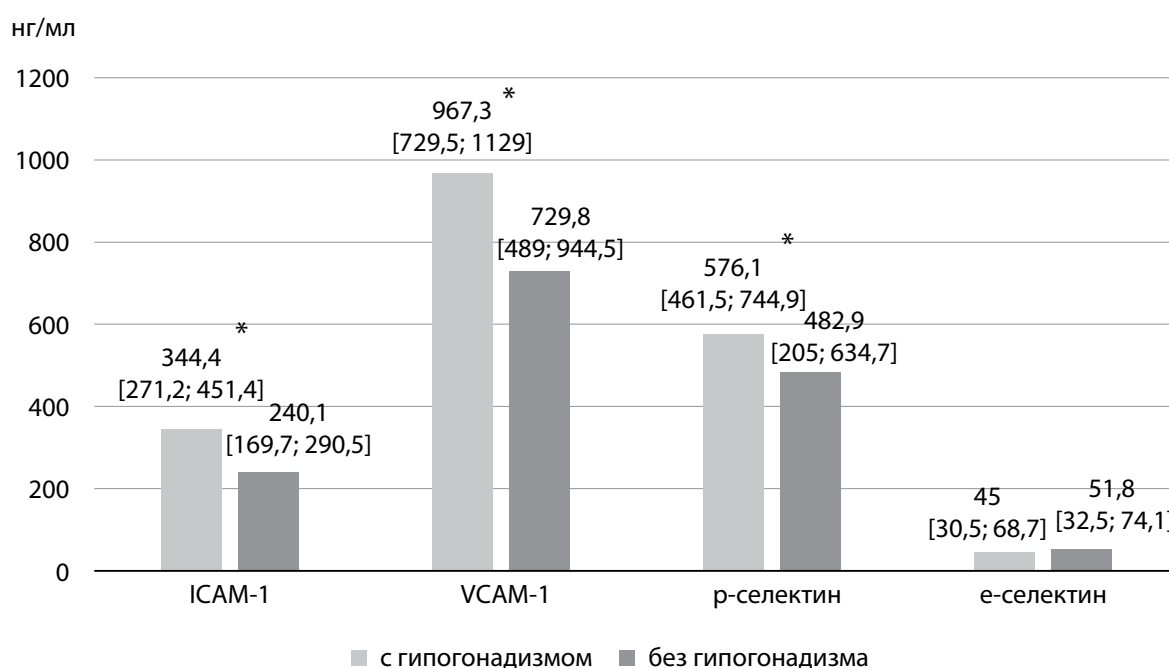


Рисунок 2. Сравнительный анализ содержания молекул адгезии у мужчин с сахарным диабетом 2 типа в зависимости от наличия или отсутствия гипогонадизма. * — $p<0,01$.

Таблица 3. Показатели углеводного и липидного обменов

Показатель	С гипогонадизмом (n=124)	Без гипогонадизма (n=152)	p
Глюкоза натощак, ммоль/л	7,8 [6,5; 10,7]	7,9 [6,4; 9,6]	0,661
HbA _{1c} , %	7,9 [6,8; 10,3]	7,7 [6,6; 9,1]	0,198
ИРИ, мкМЕ/мл	16,2 [10,5; 30,2]	12,7 [8,4; 21,0]	0,002
Индекс НОМА-IR, ед	6,2 [3,8; 11,0]	4,6 [2,8; 7,0]	<0,001
ОХС, ммоль/л	5,7 [4,8; 6,6]	5,1 [4,6; 6,1]	0,048
ТГ, ммоль/л	2,1 [1,5; 2,9]	1,6 [1,3; 2,0]	<0,001
ЛПВП, ммоль/л	1,5 [1,3; 1,6]	1,4 [1,3; 1,6]	0,743
ЛПОНП, ммоль/л	1,1 [0,8; 1,6]	0,8 [0,6; 0,9]	<0,001
ЛПНП, ммоль/л	3,3 [2,5; 4,2]	2,9 [2,4; 3,6]	0,020
ИА, ед.	2,9 [2,6; 3,3]	2,6 [2,5; 3,0]	0,007

Примечания: HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; ИРИ — иммунореактивный инсулин; ОХС — общий холестерин; ТГ — триглицериды; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ИА — индекс атерогенности.

имевших дефицит Т, по сравнению с эугонадными пациентами ($p < 0,001$). Так, содержание кадгерина в 1-й группе составило 1,3 [0,1; 2,3] нг/мл, тогда как во 2-й группе его уровень достигал лишь 0,2 [0,1; 0,4] нг/мл. Уровни е-селектина значимо между группами не отличались ($p = 0,259$).

Дополнительные результаты исследования

При анализе показателей углеводного обмена (табл. 3) было установлено, что группы значимо не отличались по уровню гликемии натощак и HbA_{1c}. В то же время выраженность гиперинсулинемии в 1-й группе была на 27,6% выше ($p = 0,002$), а индекс инсулинорезистентности НОМА-IR — в 1,3 раза выше ($p < 0,001$), чем во 2-й.

При изучении липидного спектра крови было выявлено статистически значимое увеличение уровней общего холестерина на 11,3% ($p = 0,048$), триглицеридов — на 28% ($p < 0,001$), липопротеидов низкой плотности — на 9,5% ($p = 0,02$), а липопротеидов очень низкой плотности — в 1,4 раза ($p < 0,001$) у больных с гипогонадизмом по сравнению с эугонадными пациентами. Уровни липопротеидов высокой плотности были сопоставимы в обеих группах ($p = 0,743$). Это сопровождалось увеличением индекса атерогенности на 9,5% в 1-й группе по сравнению со 2-й ($p = 0,007$).

Толщина КИМ сонных артерий в нашей выборке больных была статистически значимо ($p = 0,03$) больше на 10% у лиц с гипогонадизмом по сравнению с эугонадными пациентами (1 [0,9; 1,2] мм против 0,9 [0,7; 1,1] мм).

Нежелательные явления

В ходе исследования нежелательные явления не были зарегистрированы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

На основании анализа результатов исследования, проведенного на 276 мужчинах с СД2, было установлено, что гипогонадизм сопряжен с увеличением частоты ЭД. Сочетание СД2 и гипогонадизма у мужчин ассоциировано с ухудшением сосудодвигательной функции эндотелия: снижением ЭЗВД наряду с увеличением времени развития максимальной вазодилатации ПА. Гипо-

гонадизм приводит к нарушению секреторной функции эндотелия: увеличению концентраций молекул адгезии VCAM-1, ICAM-1, р-селектина, кадгерина и, напротив, уменьшению уровней NO, eNOS3.

Обсуждение основного результата исследования

Дисфункция эндотелия, определенная при помощи ультразвукового исследования, у мужчин с СД2 и гипогонадизмом встречалась в 1,7 раза чаще, что сопровождалось повышением толщины КИМ сонных артерий на 10% по сравнению с эугонадными пациентами. Толщина КИМ сонных артерий является важным прогностическим показателем атеросклеротического процесса, увеличение которого расценивается как неблагоприятный фактор прогрессии ЭД и отражает структурные изменения средней оболочки сонной артерии, что, по данным многочисленных исследований, ассоциируется с увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний. Известно, что увеличение данного показателя всего на 0,1 мм повышает риск развития инфаркта миокарда на 11%, причем значение толщины КИМ более 0,9 мм как медиана показателя в группе гипогонадных пациентов свидетельствует о наличии доклинического атеросклероза [16]. То есть на фоне дефицита Т очевидно не только снижение сосудодвигательной функции эндотелия, но и структурные изменения средней оболочки сонной артерии, ассоциированные с увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний. Выявленные закономерности имеют особое значение для пациентов с СД2 и высоким кардиоваскулярным риском.

Традиционно при исследовании ЭЗВД изучаются ее пространственные характеристики, то есть прирост диаметра ПА в ходе теста реактивной гиперемии. В проведенном нами исследовании впервые было определено влияние дефицита Т не только на пространственные, но и на временные характеристики вазодилатации, то есть на то, как быстро развивается максимальная ЭЗВД ПА после декомпрессии. Детальное рассмотрение сосудодвигательной функции эндотелия привело к заключению, что гипогонадизм способствует снижению ЭЗВД на 29,8%, но особую важность имеют данные о временных характеристиках вазодилатации. Впервые нами было установлено, что дефицит Т замедляет время развития

эндотелий-зависимой вазодилатации. Особую важность имеет тот факт, что нарушение именно временных характеристик ЭЗВД происходит задолго до клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний и ухудшения ее пространственных параметров [15, 17].

Объяснение этого феномена нужно искать в особенностях секреторной функции эндотелия, являющейся важнейшей составляющей его нормального функционирования. Для исследования нами были отобраны наиболее диагностически значимые молекулы, отражающие многочисленные функции эндотелия интимы сосудов: контроль сосудистого тонуса — эндотелин и NO; регуляция адгезивности сосудистой стенки — VCAM-1, ICAM-1, e- и p-селектины, кадгерин. Важнейшим и одним из наиболее изученных веществ, выделяемых эндотелием, является NO, который оказывает не только выраженное вазодилатирующее, но и вазопро-текторное, антиагрегантное, противосвертывающее и противовоспалительное действия, в то же время поддерживает тонус сосудов и неадгезивность их внутренней поверхности [4, 18]. Синтезируется NO ферментом NO-синтазой, которая представлена в эндотелии eNOS3. Активность фермента eNOS3, количество и скорость синтеза NO определяют благополучие эндотелия [18]. Проведенное нами исследование четко продемонстрировало выраженное снижение содержания как NO, так и eNOS3 у мужчин с гипогонадизмом, что свидетельствует об ослаблении механизмов эндотелиальной защиты и является патогенетической базой для нарушения вазодилатации. Физиологическим антагонистом NO в регуляции тонуса сосудов является эндотелин. Повышение его концентрации отмечено при ряде состояний, сопровождающихся ЭД, — инфаркте миокарда, легочной гипертензии, нарушениях ритма сердца. Однако в нашем исследовании содержание эндотелина в группах статистически значимо не различалось. Таким образом, можно утверждать, что дефицит Т приводит к значимому ослаблению вазодилататорных механизмов ЭД, существенно не влияя на вазоконстрикторные. Известно, что хроническая гипергликемия при СД2 снижает продукцию и биодоступность NO [2, 3]. Недавно было описано снижение концентрации NO наряду со снижением репаративных возможностей эндотелия у лиц с гипогонадизмом [19], то есть можно считать, что дефицит Т в значительной степени усугубляет нарушение продукции NO, вызываемое глюкозотоксичностью.

Одним из ранних признаков поражения эндотелия является повышение адгезивности сосудистой стенки, обусловленной гиперпродукцией сывороточных молекул адгезии: сосудистой (VCAM-1) и межклеточной (ICAM-1), e- и p-селектинов, кадгерина. Усиление их экспрессии на поверхности эндотелиоцитов на ранних стадиях атерогенеза способствует адгезии лейкоцитов и субэндотелиальному проникновению липопротеидов, формирующих атеросклеротическую бляшку [4, 20]. Нами было установлено, что у мужчин с гипогонадизмом повышены концентрации VCAM-1 на 32,5%, ICAM-1 — на 43,5%, p-селектина — на 19,3%, а кадгерина — в 6 раз по сравнению с пациентами с нормотестостеронемией. Экспрессия данных молекул адгезии, не синтезирующихся в нормальных условиях, является отражением активации эндотелия, возникающей на фоне хронической гипергликемии и глюкозотоксичности и усугубляемой дефицитом Т. Повышение адгезивности эндотелия способствует атерогенезу и прогрессии микро- и макросо-

судистых осложнений диабета, что особенно актуально у мужчин с СД2 в сочетании с гипогонадизмом.

Таким образом, можно утверждать, что дефицит Т приводит к ЭД за счет ослабления синтеза вазодилататоров и усиления адгезивности сосудистой стенки.

Ограничения исследования

Ограничением исследования является отсутствие расчета объема выборки. Все пациенты в исследовании имели диагноз СД2, что не позволяет экстраполировать полученные результаты на популяцию мужчин с дефицитом Т без нарушений углеводного обмена и требует дальнейшего проведения исследований.

Направления дальнейших исследований

В дальнейшем вызывают интерес изучение влияния заместительной терапии Т на функцию эндотелия у мужчин с СД2 и определение роли чувствительности андрогеновых рецепторов в реализации эффектов Т на эндотелий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день известно, что смертность мужчин с СД2 в сочетании с гипогонадизмом от сердечно-сосудистых заболеваний вдвое выше, чем у эугонадных пациентов, однако механизмы действия Т на сердечно-сосудистую систему до конца не изучены. Результаты проведенного нами исследования выявили нарушение функции эндотелия у мужчин с гипогонадизмом по сравнению с эугонадными пациентами, что проявляется в ослаблении ЭЗВД и замедлении ее развития, а также нарушении секреторной активности эндотелия — снижении синтеза NO и активации экспрессии молекул адгезии VCAM-1, ICAM-1, p-селектина и кадгерина. Нарушение сосудодвигательной функции эндотелия наряду с нарастанием адгезивности сосудистой стенки может являться универсальным патогенетическим механизмом развития сердечно-сосудистых заболеваний при гипогонадизме у мужчин с СД2.

У больных СД ИБС часто протекает в бессимптомной форме. В задачи исследования не входил поиск ССЗ при помощи дополнительных инструментальных исследований. Информацию о наличии/отсутствии ССЗ, сопутствующей терапии получали из доступной медицинской документации и со слов пациента.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, грант № 14-25-00052.

Конфликт интересов. Авторы статьи заявляют об отсутствии финансовой заинтересованности и других потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Хрипун И.А. — концепция и дизайн исследования, сбор и анализ результатов, написание текста; Воробьев С.В. — дизайн исследования, коррекция 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.

Благодарности. Авторы выражают признательность всем членам научного коллектива, осуществлявшим работу по реализации гранта Российского научного фонда № 14-25-00052.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. IDF diabetes atlas, 9th edition 2019. International Diabetes Federation. — IDF, 2020. Available from: <https://www.diabetesatlas.org/en/> (12.06.2020).
2. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. 3-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. — Т. 1. — 352 с. [Ametov A.S. Saharnyj diabet 2 tipa. Problemy i reshenija. 3-e izd., pererab. i dop. M.: GEOTAR-Media; 2015. 352 p. (In Russ.)].
3. Takeda Y, Matoba K, Sekiguchi K, et al. Endothelial Dysfunction in Diabetes. *Biomedicine*. 2020;8(7):182. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicine8070182>.
4. Godo S, Shimokawa H. Endothelial Functions. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2017;37(9):e108-e114. doi: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.309813>
5. Хрипун И.А., Воробьев С.В., Моргунов М.Н., Коган М.И. Функция эндотелия у мужчин с сахарным диабетом 2 типа, не имеющих клинических признаков сердечно-сосудистых заболеваний // *Сахарный диабет*. — 2016. — Т. 19. — №5. — С. 383-387. [Khripun IA, Vorobyev SV, Morgunov MN, Kogan MI. Endothelial function in men with type 2 diabetes without clinical signs of cardiovascular disease. *Diabetes mellitus*. 2016;19(5):383-387. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM8017>
6. Triggie CR, Ding H, Marei I, Anderson TJ, Hollenberg MD. Why the endothelium? The endothelium as a target to reduce diabetes-associated vascular disease. *Can J Physiol Pharmacol*. 2020;98(7):415-430. doi: <https://doi.org/10.1139/cjpp-2019-0677>
7. Zhang J, Li X, Cai Z, et al. Association between testosterone with type 2 diabetes in adult males, a meta-analysis and trial sequential analysis. *Aging Male*. 2020;23(5):607-618. doi: <https://doi.org/10.1080/13685538.2018.1557139>
8. Rastrelli G, Filippi S, Sforza A, et al. Metabolic Syndrome in Male Hypogonadism. In: *Frontiers of Hormone Research*. 2018:131-155. doi: <https://doi.org/10.1159/000485999>
9. Jones TH, Kelly DM. Randomized controlled trials-mechanistic studies of testosterone and the cardiovascular system. *Asian J Androl*. 2018. doi: <https://doi.org/10.4103/aja.aja-6-18>
10. Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., Роживанов Р.В. Распространенность синдрома гипогонадизма у мужчин с сахарным диабетом типа 2 в условиях рутинной клинической практики // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №2. — С. 127-130. [Melnichenko GA, Shestakova MV, Rozhivanov RV. The prevalence of hypogonadism in men with diabetes mellitus (DM) type 2 in clinical practice. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(2):127-130. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM9944>
11. Blaya R, Blaya P, Rhoden L, et al. Low Testosterone Levels and Metabolic Syndrome in Aging Male. *Curr Pharm Des*. 2017;23(30):4470-4474. doi: <https://doi.org/10.2174/1381612823666170503150955>
12. Lucas-Herald AK, Alves-Lopes R, Montezano AC, et al. Genomic and non-genomic effects of androgens in the cardiovascular system: clinical implications. *Clin. Sci. (Lond)*. 2017;131(13):1405-1418. doi: <https://doi.org/10.1042/CS20170090>
13. Chistiakov DA, Myasoedova VA, Melnichenko AA, et al. Role of androgens in cardiovascular pathology. *Vasc. Health Risk Manag*. 2018;14:283-290.
14. Torres-Estay V, Carreño DV, Fuenzalida P, et al. Androgens modulate male-derived endothelial cell homeostasis using androgen receptor-dependent and receptor-independent mechanisms. *Angiogenesis*. 2017;20(1):25-38. doi: <https://doi.org/10.1007/s10456-016-9525-6>
15. Хрипун И.А., Воробьев С.В., Коган М.И. Взаимосвязь полиморфизма гена рецептора андрогенов и функции эндотелия у мужчин с сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2015. — № 4. — С. 28-33. [Khripun IA, Vorobyev SV, Kogan MI. Association of the polymorphism in the androgen receptor gene and endothelial function in men with type 2 diabetes. *Diabetes mellitus*. 2015;4:28-33. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM7622>
16. Nambi V, Chambless L, He M, et al. Common carotid artery intima-media thickness is as good as carotid intima-media thickness of all carotid artery segments in improving prediction of coronary heart disease risk in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Eur. Heart J*. 2012;33(2):183-190. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr192>
17. Хрипун И.А., Моргунов М.Н., Воробьев С.В., и др. Эндотелиальная дисфункция и сахарный диабет 2 типа: новые маркеры ранней диагностики // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2016. — Т. 15. — № 5. — С. 59-63. [Khripun IA, Morgunov MN, Vorobyov SV, et al. Endothelial dysfunction and 2 type diabetes: novel markers for earlier diagnostics. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(5):59-63. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-5-59-63>
18. Farah C, Michel LYM, Balligand JL. Nitric oxide signalling in cardiovascular health and disease. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(5):292-316. doi: <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.224>
19. Hotta Y, Kataoka T, Kimura K. Testosterone Deficiency and Endothelial Dysfunction: Nitric Oxide, Asymmetric Dimethylarginine, and Endothelial Progenitor Cells. *Sex Med Rev*. 2019;7(4):661-668. doi: <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2019.02.005>
20. Степанова Т.В., Иванов А.Н., Терешкина Н.Е., и др. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы) // *Клиническая и лабораторная диагностика*. — 2019. — Т. 64. — №1. — С. 34-41. [Stepanova TV, Ivanov AN, Tereshkina NE, et al. Markery jendotelial'noj disfunkcii: patogeneticheskaja rol' i diagnosticheskoe znachenie (obzor literatury) / *Klinicheskaja i laboratornaja diagnostika*. 2019;64(1):34-41 (In Russ.)].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Хрипун Ирина Алексеевна**, д.м.н., доцент [Irina I. Khripun, MD, PhD, assistant professor]; адрес: Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29 [address: 29, Nakhichevanski lane, 344022 Rostov on Don, Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0284-295X>; eLibrary SPIN: 8630-4828; email: khripun.irina@gmail.com

Воробьев Сергей Владиславович, д.м.н., профессор [Sergey V. Vorobyev, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7884-2433>; eLibrary SPIN: 9773-6100; e-mail: endocrinostov@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Хрипун И.А., Воробьев С.В. Состояние функции эндотелия у мужчин с гипогонадизмом // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №5. — С. 440-447. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12780>

TO CITE THIS ARTICLE:

Khripun IA, Vorobyev SB. Endothelial function status in hypogonadal men. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(5):440-447. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12780>

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ СТОПЫ У БОЛЬНЫХ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРООСТЕОАРТРОПАТИЕЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА



© А.Ю. Токмакова¹, Е.А. Коган², Е.Л. Зайцева^{1*}, С.А. Демур², Н.В. Жарков², М.М. Каландия¹, Г.Р. Галстян¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

²Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Диабетическая нейроостеоартропатия (ДНОАП, стопа Шарко) — серьезное инвалидизирующее осложнение сахарного диабета как 1, так и 2 типа, которое при отсутствии своевременного адекватного лечения может приводить к формированию длительно не заживающих раневых дефектов стопы и значительно повышать риск высокой ампутации пораженной конечности. В настоящее время причины и механизм развития стопы Шарко до конца неясны. Крайне актуальными являются определение патофизиологических механизмов ее формирования и поиск достоверных маркеров-предикторов данной патологии.

ЦЕЛЬ. Изучить иммуногистохимические особенности костной ткани стопы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и ДНОАП по сравнению с лицами с СД2 без этого позднего осложнения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В ходе хирургического вмешательства на стопе выполнен забор фрагмента скелета стопы для выполнения иммуногистохимического исследования маркеров рецепторов к PINP, PIIINP и конечным продуктам гликирования (КПГ) в группе больных с ДНОАП по сравнению с группой контроля.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В исследование включены 20 пациентов с СД2 и нейропатической формой синдрома диабетической стопы, которые были разделены на 2 группы: 10 пациентов с ДНОАП составили 1-ю группу, 10 пациентов без ДНОАП — 2-ю группу. Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, длительности СД2, уровню гликемического контроля. В результате иммуногистохимического исследования было зафиксировано значимое усиление интенсивности окрашивания маркеров рецепторов к N-терминальному пропептиду проколлагена I типа (PINP), N-терминальному пропептиду проколлагена III типа (PIIINP) и КПГ в группе пациентов с ДНОАП по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Впервые проведено иммуногистохимическое исследование маркеров костной резорбции и КПГ у лиц с СД2 и ДНОАП. Полученные результаты свидетельствуют о нарушении коллагенообразования и, как следствие, — формирования и резорбции кости у пациентов с ДНОАП: в 1-й группе выявлено статистически значимое повышение экспрессии PINP, PIIINP и КПГ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; нейроостеоартропатия; маркеры; костный метаболизм; морфология; иммуногистохимическое исследование

IMMUNOHISTOCHEMICAL FEATURES OF THE BONE TISSUE OF THE LOWER EXTREMITIES IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

© Alla Yu. Tokmakova¹, Evgeniya A. Kogan², Ekaterina L. Zaitseva^{1*}, Sofia A. Demura², Nikolay V. Zharkov², Marika M. Kalandiya¹, Gagik R. Galstyan¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

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

BACKGROUND: Diabetic neuroosteoarthropathy is a serious disabling complication of diabetes mellitus, which, in the absence of timely correct treatment, can lead to high amputations of the affected limb. At present, the reasons and mechanism of the development of Charcot's foot are not completely clear. It is extremely important to determine the pathophysiological mechanisms of DNOAP formation and to search for reliable markers-predictors of this pathology.

AIM: To study the immunohistochemical characteristics of the bone tissue of the lower extremities in patients with diabetic neuroosteoarthropathy in comparison with patients with diabetes mellitus without this pathology.

MATERIALS AND METHODS: During the foot surgery, a bone fragment of the foot was harvested for immunohistochemical study of receptor markers for PINP, PIIINP, and RAGE in the group of patients with DNOAP compared with the control group.



RESULTS: The study included 20 patients with type 2 diabetes mellitus and were divided into 2 groups: 10 patients with DNOAP made up group 1, 10 patients without DNOAP — group 2.

Patients in both groups were comparable in AGE, experience with type 2 diabetes, and glycemic control.

During the immunohistochemical study, a significant increase in the staining intensity of receptor markers for PINP, PIIINP, and AGE was recorded in the group of patients with DNOAP compared with the control group ($p < 0.05$).

CONCLUSION: For the first time, an immunohistochemical study of markers of bone resorption and AGE was carried out in persons with DNOAP. The results obtained indicate impaired collagen formation and, as a consequence, impaired bone formation and bone resorption in patients with DNOAP: in group 1, a statistically significant increase in the expression of PINP, PIIINP, and RAGE was revealed.

KEYWORDS: type 2 diabetes; diabetic foot; neuroosteoarthropathy; markers; bone metabolism; morphology; immunohistochemistry, AGE

Диабетическая нейроостеоартропатия (стопа Шарко, ДНОАП) — тяжелое осложнение сахарного диабета (СД), которое может привести к развитию грубых деформаций стопы, нарушению ее опороспособности, а также формированию трофических язв. Под ДНОАП понимают прогрессирующее деструктивное неинфекционное поражение костей и суставов на фоне неврологического дефицита.

Распространенность этого осложнения диабета, по данным различных литературных источников, составляет около 0,56% среди всех пациентов с СД [1]. Качество жизни у этой категории лиц значительно снижается, а риск смертности возрастает [2]. Патогенез ДНОАП полностью не изучен. Считается, что главную роль в ее развитии играют автономная и сенсомоторная полинейропатия, травмы, различные оперативные вмешательства. Остается дискуссионной роль конечных продуктов гликирования (КПГ) в развитии костно-суставных нарушений при СД. Имеются работы, которые демонстрируют существенное негативное влияние КПГ на развитие диабетических осложнений [3].

Оценка морфологических особенностей костной ткани нижних конечностей у пациентов с ДНОАП и без этого осложнения с целью более глубокого изучения его патофизиологических механизмов вызывает большой интерес у специалистов. Известно, что в результате неферментативной реакции между углеводами и свободными аминокислотными группами белков, нуклеиновых кислот и липидов образуются различные КПГ, которые влияют на свойства коллагена, формирующего костный матрикс [4].

На данный момент известно более 20 типов коллагена, однако к основным относятся I, II, III, V типы. Фибриллы, в состав которых входят коллагены I, II, III типов, составляют основу соединительной ткани организма (хрящи, кости, сухожилия). Коллаген I типа составляет до 90% органического матрикса и состоит из трех аминокислотных цепей, которые переплетены в виде спирали [5]. Его предшественником является проколлаген I типа, содержащий терминальные фрагменты C и N, при отщеплении которых образуется коллаген. Отделившиеся терминальные фрагменты попадают в межклеточную жидкость, а далее — в периферический кровоток. Диагностически ценным является N-терминальный пропептид проколлагена I типа (PINP), более стабильный в отличие от C-терминального фрагмента. Содержание PINP в костной ткани позволит оценить количество вновь синтезированного коллагена [6].

Избыточное накопление КПГ в волокнах коллагена делает данный белок более жестким и менее восприим-

чивым к протеолитическому расщеплению из-за образования неферментативных поперечных сшивок. У пациентов с СД механизм внутриклеточного протеолиза может нарушаться, что приводит к еще большему накоплению свободных продуктов гликирования. Они аккумулируются в зонах развития диабетической микроангиопатии: клубочках почек, периферических нервах, сетчатке глаза [7]. Циркулирующие КПГ соединяются с рецепторами (receptors for advanced glycation end-products, или RAGE), которые являются трансмембранными гликопротеинами 1 типа, относящимися к семейству иммуноглобулинов. Под их влиянием в клетках активируется целый ряд сигнальных систем, ответственных за иммунные и воспалительные реакции, пролиферацию и клеточную миграцию [8].

Известно, что гипергликемия подавляет дифференцировку остеобластов и передачу сигналов, что может явиться одной из причин нарушения формирования кости [9]. Еще одно следствие хронической гипергликемии — неферментативное гликозилирование белков (например, коллагена) и других клеточных компонентов (например, ДНК), которые вместе именуются КПГ [10]. Различные КПГ и их рецепторы (RAGE) вовлечены в развитие осложнений диабета, включая поражение скелета стопы у лиц с нарушенным углеводным обменом.

В проведенном исследовании у пациентов с СД 1 типа (СД1) и переломами определялись более высокие уровни КПГ в сыворотке по сравнению с группой сравнения (СД1 без переломов) [11].

Коллаген III типа, фибриллообразующий коллаген, является основным компонентом внеклеточного матрикса во многих внутренних органах и коже. Он также экспрессируется остеобластами зрелой кости. Небольшое количество коллагена III типа также присутствует в коллаген I-содержащих фибриллах костей. Основная роль коллагена III типа в развитии скелета подтверждается его появлением в мезенхимальных конденсатах, предшествующих образованию хряща и кости, востребованностью в нем при ускорении роста остеобластов и его ролью в сохранении остеогенного потенциала мезенхимальных стволовых клеток [12].

Оценка морфологических особенностей костной ткани у пациентов с ДНОАП вызывает интерес в связи с прогрессивным ростом заболеваемости СД и, как следствие, его осложнений. Это позволит глубже изучить патофизиологические механизмы формирования ДНОАП и впоследствии снизить риск развития инвалидизации данной когорты пациентов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить иммуногистохимические особенности костной ткани стопы у пациентов с СД 2 типа (СД2) и ДНОАП по сравнению с больными без данной костной патологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», отделение диабетической стопы, Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), кафедра патологической анатомии. Сбор материала проводился с октября 2019 по декабрь 2020 г.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

В исследование включены 20 пациентов с СД2, которые были разделены на 2 группы. 1-ю группу составили больные СД2 с ДНОАП, 2-ю группу составили лица с СД2 без данного осложнения.

Критерии включения:

1. СД2;
2. возраст до 65 лет;
3. длительность СД2 менее 35 лет;
4. наличие ДНОАП (хроническая стадия).

Критерии не включения:

1. СД1;
2. наличие гиперпаратиреоза;
3. диабетическая нефропатия, хроническая болезнь почек 4–5-й ст.;
4. наличие острой стадии ДНОАП и остеомиелита (на основании данных анамнеза, клинической картины и результатов рентгенографии и МРТ).

В исследование были включены 20 пациентов. Первую группу составляли лица с СД2 и ДНОАП — 10 человек, 2-я группа (контрольная) была сформирована из пациентов с СД2 и нейропатической формой синдрома диабетической стопы без ДНОАП — 10 человек. Все пациенты были госпитализированы в клинику ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в плановом порядке для проведения хирургического лечения по поводу выраженной деформации стопы, обусловленной хронической стадией ДНОАП, или нейропатической формы синдрома диабетической стопы.

Диагностика хронической стадии нейроостеоартропатии основывалась на оценке состояния периферической иннервации (определение периферической чувствительности и сухожильных рефлексов по стандартной методике), оценке рентгенологической и МРТ-картины (отсутствие очагов остеолита и отека костного мозга). Раневые дефекты у больных этой группы отсутствовали.

Диагноз нейропатической формы синдрома диабетической стопы у пациентов 2-й группы базировался на клинической картине (наличие длительно незаживающего раневого дефекта плантарной поверхности, Wagner 2–3), результатах оценки артериального кровотока (дуплексное сканирование артерий нижних конечностей) и периферической иннервации, данных рентгенографического исследования (отсутствие остеолита).

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

Выборка формировалась путем сплошного включения наблюдений, другая — подбором пар к наблюдениям первой выборки.

Дизайн исследования

Работа выполнена в дизайне наблюдательного одно-центрового одномоментного контролируемого нерандомизированного исследования.

Для морфологического исследования использовали следующий биопсийный материал:

- фрагменты плюсневых и кубовидных костей от 10 пациентов с хронической стадией стопы Шарко;
- фрагменты плюсневых и кубовидных костей от 10 пациентов с СД без стопы Шарко (контрольная группа).

Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)

Пациентам в ходе оперативного вмешательства (в 1-й группе — реконструктивные операции по коррекции деформации стопы, во 2-й группе — в ходе хирургической обработки хронического раневого дефекта) производился забор интактного костного фрагмента объемом около 1 см³. Наличие остеомиелита в образце кости было исключено как клинически (в ходе операции выполнялся забор интактной кости, не имеющей связи с раневым дефектом), так и морфологически в ходе гистологического и иммуногистохимического исследования.

Методы

Материал фиксировали в 10% растворе формалина. Морфологический анализ костной ткани включал гистологическое исследование биоптатов костной ткани.

Для светооптического изучения образцы кости фиксировали в 2% растворе глутарового альдегида на 0,13 М какодилатном буфере и декальцинировали в смеси Na₂-ЭДТА и 2% глутарового альдегида на том же буфере. Материал заключали в парафин. Проводили гистологическую оценку соотношения клеток костной ткани (остеобластов, остеокластов и остецитов) и их функционального состояния. Для этого готовили парафиновые срезы толщиной 5 мкм и окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике. Количественное соотношение клеток считали с помощью окулярной сетки Г.Г. Автандилова. При оценке состояния волокнистых структур учитывали их толщину, направленность и целостность, являющиеся морфологическими критериями их зрелости. Определяли преимущественный тип костной резорбции.

Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование проведено на иммонотейнере Leica BOND-MAX (Германия) по стандартному протоколу. В качестве первичных антител для ИГХ-исследования использовались кроличьи поликлональные антитела к специфическому рецептору конечных продуктов гликирования (RAGE) (титр разведения 1:50, Cloud-Clone Corp., США), мышинные моноклональные антитела к PINP-терминальному пропептиду проколлагена I типа (клон С6, титр разведения 1:100, Cloud-Clone Corp., США) и PIIINP-терминальному пропептиду проколлагена III типа (клон H10,

титр разведения 1:100, Cloud-Clone Corp., США). При выполнении ИГХ-исследования одновременно с основными реакциями ставились позитивные и негативные контрольные реакции.

Исследование и фотографирование гистологических и ИГХ-микропрепаратов проводилось на микроскопе Olympus BX46 кафедры патологической анатомии (зав. каф. — проф. Коган Е.А.).

Оценка экспрессии маркеров осуществлялась полуквантитативным методом с помощью балльной оценки, где 1 «+» — слабо выражено, 2 «+» — умеренно выражено, 3 «+» — сильно выражено, 4 «+» — очень сильно выражено.

Статистический анализ

Полученные в ходе проведения исследования результаты ИГХ-исследований обрабатывались методами описательной статистики (средние значения, стандартные ошибки средних, медианы, моды, стандартные отклонения). Значимость различий средних оценивалась при помощи непараметрического Т-критерия Уилкоксона. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Локальный этический комитет при ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ постановил одобрить возможность проведения данной научно-исследовательской работы, протокол № 2 от 31.01.2018 г. Всеми пациентами подписаны информированные согласия на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследуемые группы пациентов с СД2 (1-я группа — 10 человек, 2-я группа — 10 человек) были сопоставимы по половозрастным характеристикам, длительности диабета и уровню его контроля.

В табл. 1 представлена клинико-лабораторная характеристика обследованных больных.

При лабораторном исследовании у пациентов как 1-й, так и 2-й группы признаков системного воспаления выявлено не было.

Микроскопическое исследование.

В биоптатах ткани пациентов с ДНОАП имелась костная и костномозговая ткань. В костной ткани — поля

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика обследованных пациентов (n=20)

Показатель	Группа 1 (n=10)	Группа 2 (n=10)
Возраст, лет, Ме [25; 75]	54 [49; 64]	62 [56; 69]
Пол, м/ж	4/6	6/4
Длительность течения СД2, лет Ме [25; 75]	16 [9; 25]	13 [9; 25]
Дистальная диабетическая полинейропатия (n):		
Нет	0	0
Есть	10	10
Диабетическая ретинопатия (n)		
Отсутствует	0	3
Непролиферативная	3	4
Препролиферативная	2	1
Пролиферативная	5	2
Диабетическая нефропатия, ХБП, стадия (n)		
С1	6	6
С2	1	2
С3а	1	1
С3б	2	1
HbA _{1c} %, Ме [25; 75]	9,0 [7,2; 10,0]	7,8 [6,9; 9,8]
хс-ЛПНП, моль/л, Ме [25; 75]	3,0 [2,4; 3,6]	3,2 [1,1; 6]
Гемоглобин, г/л, Ме [25; 75]	120,5 [110; 126]	137 [84; 186]
Лейкоциты, 10 ⁹ /л, Ме [25; 75]	5,8 [5,5; 8,7]	7,4 [4,7; 11,7]
СОЭ, мм/ч, Ме [25; 75]	33,5 [27; 39]	22,7 [2; 88]
рСКФ (MDRD), мл/мин/1,73 м ² , Ме [25; 75]	94 [71,6; 95]	75,0 [62,0; 86,0]
Кальций общ., ммоль/л Ме, [25; 75]	2,2 [2,2; 2,3]	2,39 [2,3; 2,45]
Хронические раны стоп (%)	0	100

Примечания: группы были сопоставимы по перечисленным характеристикам ($p > 0,05$). СД — сахарный диабет; ХБП — хроническая болезнь почек; хс-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; СОЭ — скорость оседания эритроцитов. p -value $> 0,05$

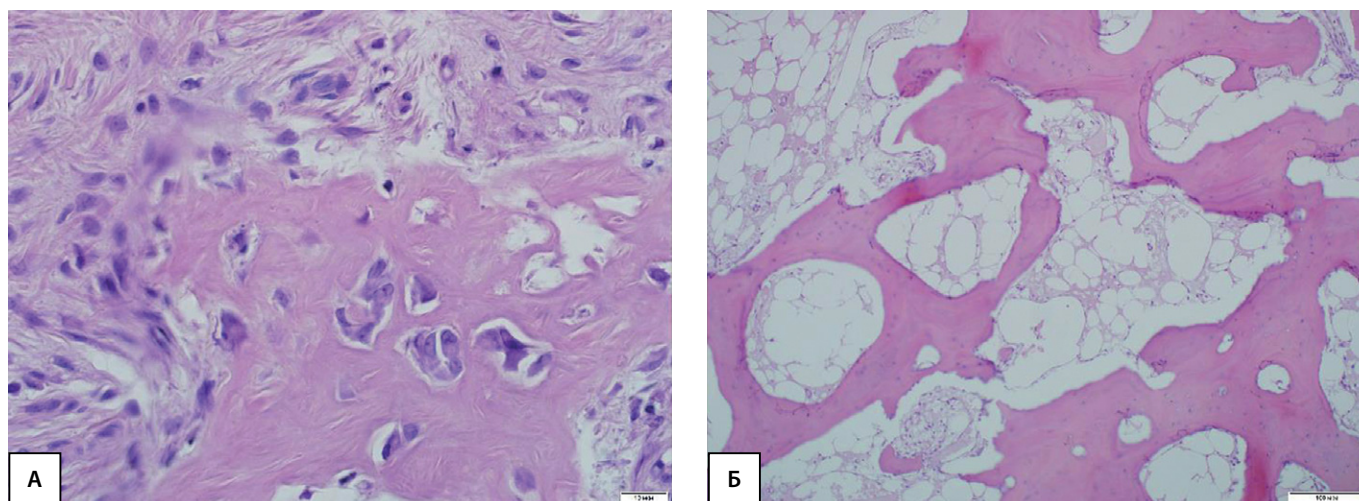


Рисунок 1. Гистологическая картина костной ткани при диабетической нейроостеоартропатии: А — поля остеолитической кости с врастанием в очаги разрушения грануляционной ткани с гиалинозом стенок микрососудов и набуханием эндотелия. Грануляционная ткань содержит выраженные воспалительные инфильтраты и склеротические изменения. В очагах остеолитической кости обнаруживается большое количество остеокластов; Б — костная ткань без патологических изменений пациентов с сахарным диабетом (контроль).

остеолизиса кости с врастанием в очаги разрушения грануляционной ткани с гиалинозом стенок микрососудов и набуханием эндотелия. Грануляционная ткань содержала выраженные воспалительные инфильтраты и склеротические изменения. В очагах остеолитической кости обнаруживалось большое количество остеокластов (рис. 1А). В биоптатах пациентов контрольной группы также выявлялись фрагменты костной и костномозговой ткани без патологических изменений (рис. 1, Б).

Иммуногистохимическое исследование

PINP, PIIINP и КПГ обнаруживались в биоптатах ткани пациентов с ДНОАП, цитоплазме фибробластических элементов и клеток воспалительного инфильтрата грануляционной ткани, а также остеокластов в виде коричневой окраски цитоплазмы (рис. 2А, 3А, 4А).

В контрольной группе PINP, PIIINP и КПГ располагались в цитоплазме отдельных остеобластов и клетках костномозговой ткани, имеющих коричневую окраску цитоплазмы (рис. 2Б, 3Б, 4Б).

В ходе ИГХ-исследования было зафиксировано значимое увеличение относительного содержания рецепторов к PINP, PIIINP и КПГ в группе пациентов с ДНОАП по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$) (рис. 5).

Полученные морфологические и ИГХ-результаты исследования свидетельствуют о патологии коллагенообразования и, как следствие, о нарушении формирования и резорбции кости у пациентов с ДНОАП.

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

ДНОАП — достаточно редкое осложнение СД, его распространенность, по данным различных литературных источников, колеблется от 0,16 до 18% среди всех пациентов с СД.

В исследование были включены пациенты, проходившие лечение в специализированном отделении диабетической стопы ФГБУ «НМИЦ эндокринологии».

Выборка репрезентативна, а полученные данные могут быть экстраполированы на общую популяцию.

Сопоставление с другими публикациями

Сопоставление с данными литературы затруднительно ввиду их отсутствия.

Полученные результаты исследования ИГХ-особенностей костного метаболизма у пациентов с СД2 и ДНОАП выполнены впервые.

Интересно, что в группе с ДНОАП определялась более активная экспрессия коллагенов I и III типов, в отличие от группы контроля.

На рис. 1–4 представлена ИГХ-картина биоптатов костных фрагментов у лиц с ДНОАП и группы контроля.

Таким образом, можно предположить, что активная перманентная травматизация и усиленный кровоток вызывают нарушение выработки и формирования коллагенов и интенсификации костного ремоделирования, что приводит к формированию ДНОАП.

Кроме того, в исследовании зафиксировано избыточное накопление КПГ в группе со стопой Шарко. Это может провоцировать дисбаланс формирования и резорбции кости у лиц с СД2 и служить прогностическим маркером формирования ДНОАП.

В исследовании D. Farlay и соавт. было отмечено, что пациенты с СД1 и повышенными значениями КПГ сыворотки крови имели более высокие риски переломов, чем пациенты с нормальными значениями КПГ крови [11].

Ввиду отсутствия морфологических исследований оценки накопления КПГ в костной ткани сопоставить полученные результаты с данными литературы не представляется возможным.

Клиническая значимость результатов

Полученные данные о повышении экспрессии PINP и PIIINP подтверждают предположение, что нарушение синтеза коллагена при СД2 может служить причиной формирования ДНОАП.

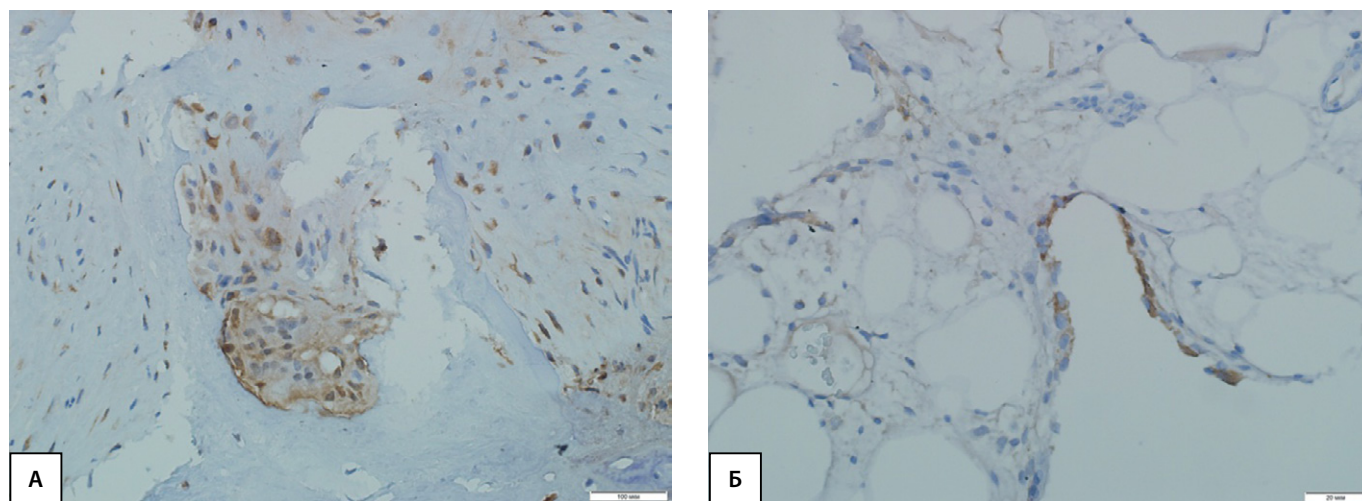


Рисунок 2. Иммуногистохимическая картина экспрессии PINP в костной ткани: А — высокая экспрессия маркера в фибробластических элементах и клетках воспалительного инфильтрата грануляционной ткани, а также в остеокластах у пациентов с диабетической нейроостеоартропатией; Б — слабая экспрессия маркера в отдельных остеобластах и клетках костного мозга у пациентов контрольной группы.

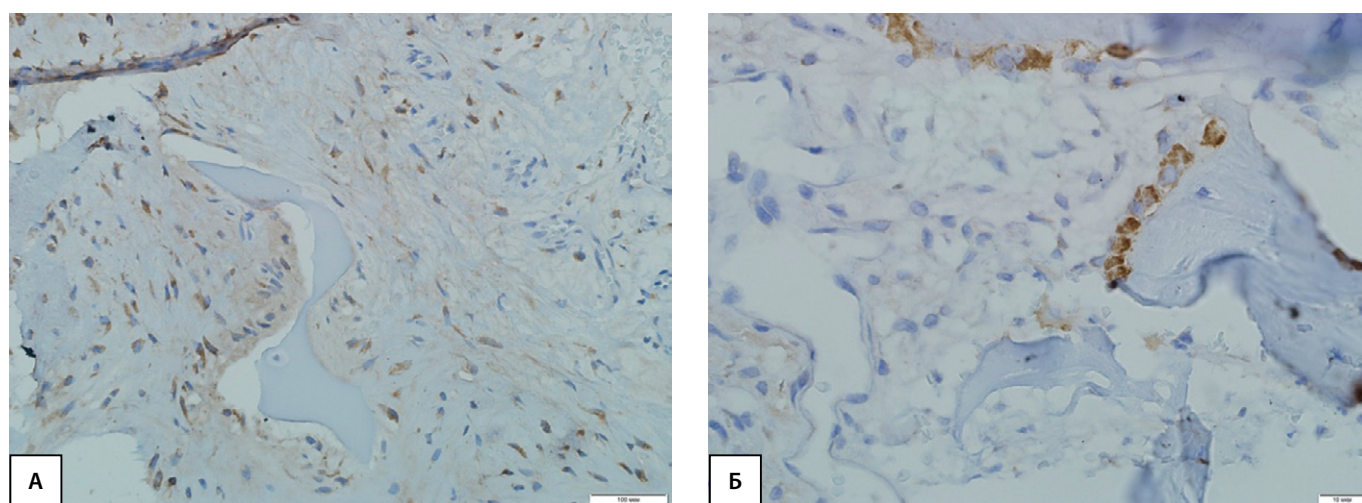


Рисунок 3. Иммуногистохимическая картина экспрессии PIIINP в костной ткани: А — высокая экспрессия маркера в фибробластических элементах и клетках воспалительного инфильтрата грануляционной ткани, а также в остеокластах у пациентов с диабетической нейроостеоартропатией; Б — слабая экспрессия маркера в отдельных остеобластах и клетках костного мозга у пациентов контрольной группы.

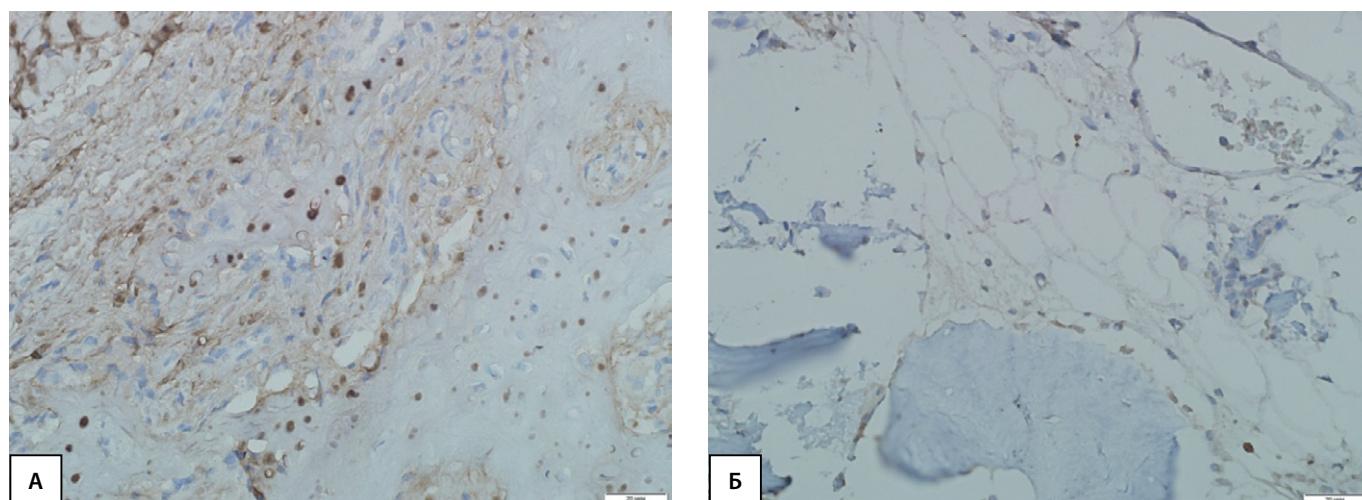


Рисунок 4. Иммуногистохимическая картина экспрессии рецепторов КПГ в костной ткани. А — умеренная экспрессия маркера в фибробластических элементах и клетках воспалительного инфильтрата грануляционной ткани, а также в остеокластах у пациентов с диабетической нейроостеоартропатией; Б — слабая экспрессия маркера в отдельных остеобластах и клетках костного мозга у пациентов контрольной группы.

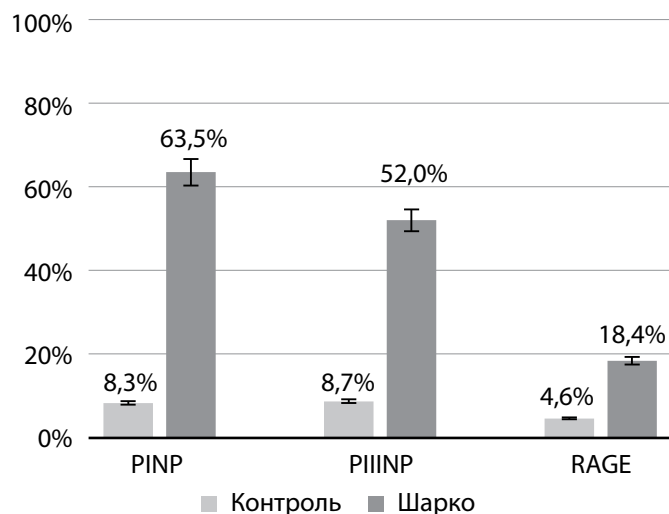


Рисунок 5. Иммуногистохимическая характеристика PINP, PIIINP и КПГ в биоптатах костной ткани при диабетической нейроостеоартропатии (стопа Шарко) и без нее (контроль).

Кроме того, можно предположить, что повышенная экспрессия рецепторов КПГ у лиц с ДНОАП может быть следствием генетической детерминированности и являться прогностическим маркером формирования ДНОАП у лиц с СД2.

Ограничения исследования

Данное исследование было пилотным. Относительно невысокая распространенность ДНОАП ограничивает включение большого количества пациентов и формирование большей выборки. Требуется проведение дальнейших исследований на большей выборке.

Для определения прогностической значимости выявленных маркеров ДНОАП следует провести корреляцию с уровнями данных маркеров в сыворотке крови.

Направления дальнейших исследований

Следующим этапом исследования будет являться определение и изучение корреляций уровней PINP, PIIINP и КПГ в сыворотке крови и данных ИГХ-исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые проведено ИГХ-исследование маркеров костной резорбции и КПГ у лиц с ДНОАП. Полученные результаты свидетельствуют о нарушении коллагенообразования и, как следствие, о нарушении формирования и резорбции кости у пациентов с СД2 и ДНОАП: в группе 1 выявлено статистически значимое повышение экспрессии рецепторов PINP, PIIINP и КПГ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено в рамках НИР «Иммунологические, биохимические и гуморальные факторы и их роль в терапевтическом прогнозе при сахарном диабете 2 типа».

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

Участие авторов. Токмакова А.Ю. — разработка дизайна исследования, написание статьи; Коган Е.А. — разработка дизайна исследования, проведение морфологического и ИГХ-исследования, микрофотографирование препаратов, написание статьи; Демура С.А. — проведение морфологического и ИГХ-исследования, написание статьи; Жарков Н.В. — проведение ИГХ-реакций, статистика, написание статьи; Зайцева Е.Л. — сбор клинического материала, его анализ, написание статьи; Каландия М.М. — сбор клинического материала, его анализ, написание статьи; Галстян Г.Р. — разработка дизайна исследования, написание статьи. 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.

Благодарности. Авторы выражают благодарность сотрудникам отделения диабетической стопы ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, врачам-лаборантам и сотрудникам кафедры патологической анатомии ПМГМУ им. Сеченова (Сеченовский университет) за помощь в подготовке и получении результатов для данной публикации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Svendsen OL, Rabe OC, Winther-Jensen M, Allin KH. How Common Is the Rare Charcot Foot in Patients With Diabetes? *Diabetes Care*. 2021;44(4):e62-e63. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-2590>
2. Strotman PK, Reif TJ, Pinzur MS. Charcot Arthropathy of the Foot and Ankle. *Foot & Ankle International*. SAGE Publications; 2016;37(11):1255-1263. doi: <https://doi.org/10.1177/1071100716674434>
3. Mascarenhas JV, Jude EB. The Charcot Foot as a Complication of Diabetic Neuropathy. *Curr Diab Rep*. 2014;14(12):1-9. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-014-0561-6>
4. Wautier JL, Schmidt AM. Protein glycation: A firm link to endothelial cell dysfunction. *CircRes*. 2004;95(3):233-238. doi: <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000137876.28454.64>
5. Saito M, Soshi S, Fujii K. Effect of hyper- and microgravity on collagen post-translational controls of MC3T3-E1 osteoblasts. *J Bone Miner Res*. 2003;18(9):1695-1705. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.2003.18.9.1695>
6. Seibel MJ. Biochemical markers of bone turnover: part I: biochemistry and variability. *Seibel MJ Clin Biochem Rev*. 2005;26(4):97-122.
7. Kanazawa I. Interaction between bone and glucose metabolism. *Endocr J*. 2017;64(11):1043-1053. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ17-0323>
8. Lee EJ, Park JH. Receptor for Advanced Glycation Endproducts (RAGE), Its Ligands, and Soluble RAGE: Potential Biomarkers for Diagnosis and Therapeutic Targets for Human Renal Diseases. *Genomics Inform*. 2013;11(4):224. doi: <https://doi.org/10.5808/gi.2013.11.4.224>
9. McCabe LR. Understanding the pathology and mechanisms of type I diabetic bone loss. *J Cellular Biochem*. 2007;102:1343-1357. doi: <https://doi.org/10.1002/jcb.21573>
10. Sanguineti R, Puddu A, Mach F, et al. Advanced glycation end products play adverse proinflammatory activities in osteoporosis. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:975872. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/975872>
11. Farlay D, Armas LA, Gineyts E, et al. Nonenzymatic glycation and degree of mineralization are higher in bone from fractured patients with type 1 diabetes mellitus. *J Bone Mineral Res*. 2016;31(1):190-195. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2607>
12. Volk SW, Shah SR, Cohen AJ, et al. Type III collagen regulates osteoblastogenesis and the quantity of trabecular bone. *Calcif Tissue Int*. 2014;94(6):621-631. doi: <https://doi.org/10.1007/s00223-014-9843-x>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

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

Токмакова Алла Юрьевна, д.м.н. [Alla Yu. Tokmakova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2474-9924>;
eLibrary SPIN: 7479-7043; e-mail: alla-tokmakova@yandex.ru

Коган Евгения Алтаровна, профессор, д.м.н. [Evgeniya A. Kogan, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1107-3753>; eLibrary SPIN: 2709-2449; e-mail: koganevg@gmail.com

Демура Софья Александровна, к.м.н. [Sofia A. Demura, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9717-5496>;
eLibrary SPIN: 9220-4883; e-mail: sarah3618@gmail.com

Каландия Мария Малхазовна, клинический аспирант [Mariya M. Kalandiya, PhD student]; e-mail: marika525@mail.ru

Жарков Николай Владимирович, старший лаборант [Nikolay V. Zharkov, senior laboratory assistant];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7183-0456>; eLibrary SPIN: 8812-9731; e-mail: zharkov_n_v@staff.sechenov.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

ЦИТИРОВАТЬ:

Токмакова А.Ю., Коган Е.А., Зайцева Е.Л., Демура С.А., Жарков Н.В., Каландия М.М., Галстян Г.Р. Иммуногистохимические особенности костной ткани стопы у больных диабетической нейроостеоартропатией при сахарном диабете 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №5. — С. 448-455. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12812>

TO CITE THIS ARTICLE:

Zaitseva EL, Tokmakova AYU, Kogan EA, Demura SA, Kalandiya MM, Galstyan GR. Immunohistochemical features of the bone tissue of the lower extremities in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(5):448-455. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12812>

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

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

Преимущества лечения в Институте диабета
ФГБУ НМИЦ эндокринологии

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

Принцип максимальной органопroteкции / максимально
эффективные методы лечения при минимальной травматизации

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

Отдел прогнозирования и инноваций диабета

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

Отделение эпидемиологии и регистра сахарного диабета

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

Отделение диабетической ретинопатии и офтальмохирургии

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



Действуем

ДИАБЕТА

и его осложнений с использованием
высокотехнологичных методов медицинской
помощи

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



Отдел кардиологии и сосудистой хирургии

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



Отделение диабетической стопы

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



Отделение диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации

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

на опережение!

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

Эндокринологическая помощь в домашних условиях



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

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

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

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

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



В домашних условиях пациентам проводятся:

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

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

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

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

ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И РИСК САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА В ПОПУЛЯЦИИ УДУПИ (ИНДИЯ)



© N. Ladha¹, G.A. Maiya^{1*}, N. Prabhu¹, A.S. Kumar¹, S. G², P. Kalkura²

¹Кафедра физиотерапии, Манипальский колледж медицинских наук, Манипальская академия высшего образования, Манипал, Карнатака, Индия

²Факультет физиотерапии, Школа смежных медицинских наук, Манипальская академия высшего образования, Манипал, Карнатака, Индия

ВВЕДЕНИЕ. Во всем мире более 75% взрослых с сахарным диабетом 2 типа (СД2) живут в странах с низким и средним уровнем доходов. Из них 69,2 млн взрослых живут в Индии. Показано, что с повышением уровня физической активности риск развития СД2 снижается на 15–60%. В Индии проводится достаточно много работ по исследованию риска развития СД2. Однако обследования жителей Удупи не проводилось.

ЦЕЛЬ. Выяснить риск развития СД2 с использованием индийской шкалы риска диабета (Indian Diabetes Risk Score, IDRS) и уровней физической активности в популяции Удупи.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В текущее исследование мы включили участников, у которых не было симптомов заболевания и не был диагностирован СД2. Возраст участников колебался от 30 до 65 лет. Пациенты, у которых в анамнезе были какие-либо неврологические заболевания, а также женщины, беременные на момент скрининга, были исключены. Мы регистрировали случайные уровни глюкозы в крови участников исследования, после чего была проведена оценка риска развития СД2 с использованием IDRS (The Indian Diabetes Risk Score). Все участники исследования были разделены на 3 группы: участники с высоким (≥ 60 баллов), средним (30–50 баллов) и низким (< 30 баллов) риском развития СД2. Уровень физической активности измерялся с помощью опросника по физической активности (Global Physical Activity Questionnaire, GPAQ).

РЕЗУЛЬТАТЫ. В исследовании приняли участие 23 960 человек из района Удупи, штат Карнатака. Согласно стратификации риска IDRS, 1,5, 17,9, 27,5% участников в возрасте от 30 до 35 лет, от 36 до 50 лет и старше 50 лет соответственно имели более высокий риск развития СД2. Согласно оценке GPAQ, 14% участников вели сидячий образ жизни, 27,6% вели минимальную физическую активность, 53,7% были достаточно активны и 4,6% были очень активны.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Из текущего исследования мы пришли к выводу, что 46,9% участников исследования, проживающих в районе Удупи, имели более высокий риск развития СД2.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; Индийская шкала риска диабета; случайный уровень сахара в крови; физическая активность; образ жизни

PHYSICAL ACTIVITY PROFILE AND RISK OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN UDUPI (INDIA) POPULATION

© Nidhi Ladha¹, G. Arun Maiya^{1*}, Nivedita Prabhu¹, Amaravadi Sampath Kumar¹, Shubha G², Prabhath Kalkura²

¹Department of Physiotherapy, Manipal College of Health Professions, Manipal Academy of Higher Education, Manipal, Karnataka, India

²Department of Physiotherapy, School of Allied Health Sciences, Manipal Academy of Higher Education, Manipal, Karnataka, India

BACKGROUND: Throughout the world, More than 75% of adults with type 2 diabetes mellitus (T2DM) live in low and middle-income countries. Amongst which 69.2 million of these adults live in India. Its been shown that, as level of physical activity increases, risk of developing T2DM decreases by 15–60%. Many studies are conducted to find the risk of development of T2DM in the coastal areas of Karnataka. However, the screening of people living in Udupi was not carried out.

AIM: To find out the risk for the development of T2DM using IDRS and physical activity levels in Udupi population.

MATERIAL AND METHODS: In the current study, we included participants who were asymptomatic and undiagnosed to be having T2DM. The participants age ranged between 30–65 yrs. Participants with the history of any neurological conditions and women who were pregnant at the time of screening were excluded. We recorded random blood glucose levels of the participants following which the risk score was obtained using the Indian Diabetes Risk Score (IDRS) and the participants were classified as high risk (score ≥ 60), moderate risk score (30–50) and low risk (score < 30). The level of physical activity was measured using Global Physical Activity Questionnaire.



RESULTS: The study included 23,960 participants from Udupi district, Karnataka. Based on IDRS risk stratification, 1.5%, 17.9%, 27.5% of the participants with the age range of 30–35 yrs, 36–50 yrs and more than 50 yrs respectively had higher risk of developing T2DM. According to GPAQ score 14% of the participants were following sedentary lifestyle, 27.6% of the were minimally active, 53.7% were very active, and 4.6% were highly active.

CONCLUSION: From the current study we conclude that 46.9% of participants had a higher risk of developing T2DM in future who are living in Udupi district.

KEYWORDS: type 2 diabetes mellitus; Indian Diabetes Risk Score; random blood sugar; physical activity; lifestyle

According to International Diabetes Federation (IDF), it has been reported that globally 415 million adults have type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) and expected to rise upto 642 million by 2040. It has been reported that roughly 75% of adults with T2DM subsist in low and middle-income countries. In India 69.2 million adults are living with T2DM.^[1] According to World Health Organization (WHO) report more than 19% of the total population diagnosed for T2DM resides in India.^[2] In Coastal Karnataka 16% of the population were found to have T2DM.^[3]

More than 50% of the population with T2DM in rural India is oblivious about the critical outcome of the disease^[4,5], which is an additional cause for exponential growth in the burden of the disease. Early identification and optimization of therapy may pick up results in patients with T2DM. In Southeast Asia T2DM likely stem from lifestyles marked by over-consumption, lack of physical activity, excess stress, overweight, and obesity.^[6] It was reviewed that with the steady migration from rural to urban areas, ascend in socio-economic standard, and consequent changes in lifestyle are all upsetting the state of T2DM in India.^[7]

There are potential strategies to find out the possible risk for the T2DM and the purpose of which is to identify asymptomatic individuals. Risk factor approach can be looked forward as an aggressive identification for planning prevention strategies and even for early diagnosis.^[8] The Indian Diabetes Risk Score (IDRS), a simple screening tool was developed at the Madras Diabetes Research Foundation (MDRF), Chennai by Dr. Mohan and colleagues for prediction of undiagnosed diabetes.^[9] The MDRF-IDRS formed a scoring system of 0 to 100 with a score of ≥ 60 had an optimum sensitivity (72.5%) and specificity (60.1%) for determining undiagnosed diabetes with the Area Under the Curve (AUC) for the Receiver Operating Characteristics (ROC) curve of 0.698.^[10] This risk score was derived using four simple variables which included two modifiable and two non-modifiable risk factors namely age, family history, physical activity and waist circumference.

Physical inactivity is measured as the fourth leading risk for global mortality, causing an estimated 3.2 million deaths globally.^[11] Large clinical trials have shown that increased physical activity reduces the risk of developing T2DM by 15–60%. Studies have been done to find the risk score in the coastal areas of Karnataka. However, screening of Udupi population was not carried out. Thus, this study aims at finding out the risk for T2DM using IDRS and physical activity levels in Udupi population.

MATERIAL & METHODS

The study was initiated after the approval from institutional ethics committee (IEC) conducted at diabetic clinic,

Department of Physiotherapy, Kasturba Hospital, Manipal, Dr. TMA Pai Hospital, Udupi, community centers in Udupi and various Health check-up camps. The study was approved by the Institutional Ethics Committee, Kasturba Hospital, Manipal, Karnataka, India. The convenient study sampling design was used.

In the current study, we included asymptomatic and undiagnosed participants for T2DM whose age ranged between 30yrs–65yrs. Participants with the history of any previous neurological conditions and were pregnant at the time of assessment were excluded. Participants were explained the purpose of the study by principal investigator, those who were willing to take part in the study, written informed consent was obtained. RBS was measured using Accu-check Performa nano-glucometer. Blood pressure was measured in high sitting position, with back straight, feet touching the ground and arm at the level of heart stabilized on hard surface using digital sphygmomanometer Omron (HEM-7121). Both glucometer and digital sphygmomanometer were calibrated periodically.

Along with demographic details of the participants' anthropometric measurements like height, weight, waist circumference was noted. Height was measured stadiometer and weight was measured using health sense personal scale (PS 130). Waist circumference was measured using an inch tape in horizontal plane, at the level of iliac crest at the end of normal expiration.

Risk for the development of diabetes mellitus was assessed using the IDRS and the participants were categorized as high risk if the score ≥ 60 , moderate risk score 30–50 and low risk score < 30 . The participants level of physical activity was assessed using GPAQ questionnaire, and the overall energy expenditure using GPAQ data was calculated in the form of MET minute/wk. level of physical activity was further classified based on MET minute/week into four groups as Sedentary (0–600 MET-min/wk), minimally active (600–1200 MET-min/wk), active (1200–6000 MET-min/wk) and highly active (≥ 6000 MET-min/wk).

Data was analyzed using Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 15. A test for normality was done. Normally distributed data were represented as a mean and standard deviation. The level of significance was kept at $p \leq 0.05$.

RESULTS

A total of 27,000 participants were screened, based on inclusion and exclusion criteria 23,960 participants were included in the study. The average age of the participants was 49.06 ± 14.44 , the mean body mass index (BMI) was 28.8 kg/m^2 . The demographic characteristics of the study

Table 1: Demographic characteristics of the participants (n=23,960)

Variable	Mean $\pm$ SD
Age, yrs	49.06 $\pm$ 14.44
Weight, kg	57.11 $\pm$ 63.23
BMI, kg/m ²	28.80 $\pm$ 1.26

participants are mentioned in table 1. The average RBS, BP and IDRS score is mentioned in table 2.

In the present study, the risk stratification for the development of type 2 diabetes was done based on IDRS under which 6.9% were under lower risk category, 24.9% were under moderate risk category, and 68.2% were under higher risk category table 3. Using GPAQ, level of physical activity was estimated of the study participants. Based on MET value participants were classified as sedentary, minimally active, very active and highly active. 14% of the participants were under sedentary lifestyle category, 27.6% participants were minimally active, 53.7% participants were very active, and 4.6% were highly active. 8.0% of the participants below 35 yrs of age, 15.5% participants between 35–49 yrs and 18.1% participants above 49 years fall under sedentary and minimally active PA levels and 7.8% and 14.7% of the male participants and 6.2%, and 12.9% of the female participants fall under sedentary and minimally active level of physical activity category respectively table 4. Significant correlation was found between IDRS score and level of physical activity R_s 0.04 table 5.

Table 2: Parameters of the study participants

Variable	Mean $\pm$ SD
RBS, mg %	114.87 $\pm$ 41.81
Systolic blood pressure, mm Hg	126.23 $\pm$ 24.4
Diastolic blood pressure, mm Hg	94.71 $\pm$ 16.5
IDRS score	66 $\pm$ 24

DISCUSSION

Simplified Indian diabetes risk Score is a tool that can be used for identifying the risk of T2DM in future. It includes both the modifiable and non-modifiable risk factors which contribute to predicting the risk of T2DM. In the present study, we have used simplified Indian diabetes risk Score for identifying newly detected high-risk participants in the Udupi population.

In the current study, based on IDRS risk stratification 68.2% participants have a higher risk of developing T2DM in Udupi population. Similar findings were reported in the study conducted in urban Pondicherry,^[12] urban slum in Pune^[13] and the rural areas of Tamil Nadu^[14] with 31.2%, 36.55% and 18.66% of the population having a higher risk score respectively. The difference in the risk prevalence between the current study and the one with Pondicherry and Pune may be due to lifestyle and environmental variation and dietary modification of the population.

A study conducted in Southern Indian population in coastal Karnataka found out that using an IDRS score, 62.2% of people living with undiagnosed diabetes in that population could

Table 3: Risk for development of type 2 diabetes mellitus based on The Indian Diabetes Risk Score

Risk	IDRS range	Percentage value
Low risk	<30	6.9%
Moderate risk	30–50	24.9%
High risk	>60	68.2%

Table 4: Risk stratification and physical activity profile of the participants

PA level	IDRS Categorization			
	Low risk %	Moderate risk %	High risk %	Total %
Sedentary & minimum active, 0–600 MET-min/wk & 600–1200 MET-min/wk	1.8	18.6	23.3	41.7
Very active & highly active, 1200–6000 MET-min/wk & $\geq$ 6000 MET-min/wk	4.1	28.6	25.7	58.3

Table 5: Association between risk stratification and physical activity profile

Variable	Mean	p value
IDRS and PA levels	6.109	0.047

be detected with a specificity of 73.7%.^[15] A similar study was conducted using IDRS to Distinguish T2DM from Non-T2DM in which an IDRS of less than 60 was optimal for identifying non-T2DM and ≥ 60 for identifying T2DM with a sensitivity and specificity of 79.9% and 83.8%.^[16] A study was done in Srilanka using IDRS to screen undiagnosed diabetes wherein the study concluded the screening tool as a simple, low-cost and a non-invasive tool for stepwise community level screening.^[17]

PA has beneficial effects on glucose metabolism with an increase in PA levels there can be an increase in peripheral insulin sensitivity which in turn increases muscle glucose uptake. In the present study, 14% and 27.6% of the participants fall under sedentary and minimally active PA levels of which 7.8% and 14.7% of the male participants and 6.2% and 12.9% of the female participants fall under the same PA levels. A similar study was performed which found that physical inactivity was 67.3% and 71.0% for males and females, but the study included young population.^[18]

In a meta-analysis which included low versus high PA, leisure time activity, occupational activity, walking and cardiorespiratory fitness, showed a significant statistical reduction in most of the activities and these were associated with 25–40% reduction in the relative risk of T2DM, while walking, occupational activity and cardiorespiratory fitness was associated with 15%, 15% and 55% decrease in the relative risk

of T2DM, respectively. Besides, participants with increased PA levels or those into high PA levels over time had a 36% and 41% and subsequently had a lower risk of T2DM.^[19] Lower PA levels in the present study can be associated with other risk factors, including BMI and the waist circumference on the higher side and participants above 49 years of age were minimally active in most of the PA domains including occupational PA or recreational PA thus showed more of a sedentary lifestyle.

CONCLUSION

The present study concludes that based on IDRS risk stratification 68.2% participants have a higher risk of developing T2DM in future. Regarding physical activity levels, 14% and 27.6% of the participants included in the study falls under sedentary and minimally active.

ACKNOWLEDGEMENT

We would like to acknowledge World Diabetes Foundation 'Diabetic Foot Care: Stepping Ahead' — WDF: 15–941.

We would like to acknowledge Centre for Diabetic Foot Care and Research.

Conflict of interest: All the authors declare that there is no potential conflict of interest present in this study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. IDF Diabetes Atlas. 7th edition, 2016. Available at: <https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/previous/files/7/IDF%20Diabetes%20Atlas%207th.pdf>
2. Wild SH, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global Prevalence of Diabetes: Estimates for the Year 2000 and Projections for 2030: Response to Rathman and Giani. *Diabetes Care*. 2004;27(10):2569–2570. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.27.10.2569-a>
3. Rao C, Kamath V, Shetty A, Kamath A. A study on the prevalence of type 2 diabetes in coastal Karnataka. *Int J Diabetes Dev Ctries*. 2010;30(2):80. doi: <https://doi.org/10.4103/0973-3930.62597>
4. The Global Burden. IDF Diabetes Atlas; 5th edition.
5. Mohan D, Raj D, Shanthirani CS, Datta M, et al. Awareness and knowledge of diabetes in Chennai—the Chennai urban, rural epidemiology study [CURES-9]. *J Assoc Physicians India*. 2005;53:283–287.
6. Manderson L, Naemiratch B. From Jollibee to BeeBee: "Lifestyle" and Chronic Illness in Southeast Asia. *Asia Pacific J Public Heal*. 2010;22(3):1175–1245. doi: <https://doi.org/10.1177/1010539510372833>
7. Kaveeshwar S. The current state of diabetes mellitus in India. *Australas Med J*. 2014;7(1):45–48. doi: <https://doi.org/10.4066/AMJ.2014.1979>
8. Joshi SR. Indian diabetes risk score. *J Assoc Physicians India*. 2005;53:755–757.
9. Mohan V, Deepa R, Deepa M, et al. A simplified Indian Diabetes Risk Score for screening for undiagnosed diabetic subjects. *J Assoc Physicians India*. 2005;53:759–763.
10. Stanley JML. Evaluation of Indian diabetic risk score for screening undiagnosed diabetes subjects in the community. *Indian J Sci Technol*. 2012;5(6):1–2. doi: <https://doi.org/10.17485/ijst/2012/v5i6.4>
11. Bouchard D, Senechal M, Bharti N, Slaght J. Independent and combined effect of diet and exercise in adults with prediabetes. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther*. 2014;7:521. doi: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S62367>
12. Gupta S, Singh Z, Purty A, Vishwanathan M. Diabetes prevalence and its risk factors in urban Pondicherry. *Int J Diabetes Dev Ctries*. 2009;29(4):166. doi: <https://doi.org/10.4103/0973-3930.57348>
13. Patil R, Gothankar J. Assessment of risk of type 2 diabetes using the Indian Diabetes Risk Score in an urban slum of Pune, Maharashtra, India: a cross-sectional study. *WHO South-East Asia J Public Heal*. 2016;5(1):53. doi: <https://doi.org/10.4103/2224-3151.206555>
14. Gupta S, Singh Z, Purty A, et al. Diabetes prevalence and its risk factors in rural area of Tamil Nadu. *Indian J Community Med*. 2010;35(3):396. doi: <https://doi.org/10.4103/0970-0218.69262>
15. Adhikari P, Pathak R, Kotian S. Validation of the MDRF-Indian diabetes risk score (IDRS) in another south Indian population through the Boloor Diabetes Study (BDS). *J Assoc Physicians India*. 2010;58:434–436.
16. Sharma KM, Ranjani H, Nguyen H, et al. Indian Diabetes Risk Score Helps to Distinguish Type 2 from Non-Type 2 Diabetes Mellitus (GDRC-3). *J Diabetes Sci Technol*. 2011;5(2):419–425. doi: <https://doi.org/10.1177/193229681100500232>
17. Katulanda P, Hill NR, Stratton I, Sheriff R, De Silva SDN, Matthews DR. Development and validation of a Diabetes Risk Score for screening undiagnosed diabetes in Sri Lanka (SLDRISK). *BMC Endocr Disord*. 2016;16(1):42. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-016-0124-8>
18. Bhadoria A, Kasar P, Toppo N. Validation of Indian diabetic risk score in diagnosing type 2 diabetes mellitus against high fasting blood sugar levels among adult population of central India. *Biomed J*. 2015;38(4):359. doi: <https://doi.org/10.4103/2319-4170.143508>
19. Aune D, Norat T, Leitzmann M, Tonstad S, Vatten LJ. Physical activity and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose–response meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2015;30(7):529–542. doi: <https://doi.org/10.1007/s10654-015-0056-z>

AUTHORS INFO

***G. Arun Maiya**, PhD, Professor and Dean; address: 9Q4M+HX2, Madhav Nagar, Eshwar Nagar, Manipal, Karnataka 576104, India; e-mail: arun.maiya@gmail.com

Nidhi Ladha, post graduate student; e-mail: ladha_nidhi@yahoo.in

Niveditha Kamath, Assistant Professor — Senior Scale; e-mail: nivedita.kamath@manipal.edu

A Sampath Kumar, PhD Scholar; e-mail: sampathkpt@gmail.com

Shubha G, PhD Scholar; e-mail: s.gmaiya@gmail.com

Prabhath Kalkura, PhD Scholar; e-mail: prabhathkalkura@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Ladha N., Maiya G.A., Prabhu N., Kumar A.S., G S., Kalkura P. Физическая активность и риск сахарного диабета 2 типа в популяции Удупи (Индия) // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т.24. — №5. — С.456-460. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12216>

TO CITE THIS ARTICLE:

Ladha N, Maiya GA, Prabhu N, Kumar AS, G S, Kalkura P. Physical Activity Profile and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus in Udupi (India) Population. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(5):456-460. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12216>

РОЛЬ КОНЕЧНЫХ ПРОДУКТОВ ГЛИКИРОВАНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ



© А.О. Гаврилова*, А.С. Северина, М.Ш. Шамхалова, М.В. Шестакова

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

Сахарный диабет (СД) и хроническая болезнь почек — заболевания, которые по темпам прироста распространенности превысили эпидемические пороги во всех странах мира, что позволило отнести их к неинфекционным эпидемиям XXI в. Диабетическая нефропатия (ДН) ассоциирована с высокой инвалидизацией и смертностью пациентов. Ключевая роль в развитии и прогрессировании ДН принадлежит конечным продуктам гликирования (advanced glycation end products, AGE). Помимо того, что повышенное образование AGE обусловлено гипергликемией в условиях СД, при ДН прогрессивное снижение скорости клубочковой фильтрации, способствующее замедлению их выведения, и активация окислительного стресса служат дополнительными факторами усиления образования и накопления AGE в организме. Как непосредственное воздействие AGE, так и результат взаимодействия AGE с его клеточным рецептором — RAGE запускают каскад событий, способствующих дальнейшему прогрессированию ДН. В связи с чем несомненный интерес представляет поиск новых терапевтических стратегий, направленных на систему AGE-RAGE с целью замедления прогрессирования ДН при СД и улучшения прогноза данных пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: конечные продукты гликирования; метаболическая память; диабетическая нефропатия; сахарный диабет

THE ROLE OF ADVANCED GLYCATION END PRODUCTS IN PATOGENESIS OF DIABETIC NEPHROPATHY

© Alina O. Gavrilova*, Anastasia S. Severina, Minara S. Shamhalova, Marina V. Shestakova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Diabetes mellitus (DM) and chronic kidney disease are the diseases that have exceeded epidemic thresholds in terms of prevalence all over the world. That made it possible to classify them as non-communicable epidemics of the XXI century. Diabetic nephropathy (DN) is implicated with high levels of disablement and mortality. Advanced glycation end products (AGE) play a key role in the progression of DN. Increased formation of AGE occurs due to hyperglycemia under the conditions of diabetes. Moreover, there are additional factors in DN that increase the elaboration of AGE, such as high levels of oxidative stress and decreased renal clearance which slows down the AGE excretion. Both immediate effects of AGE and interaction of AGE with its cell-bound receptor (RAGE) result in a cascade of events that lead to further progression of DN. Thus, the research of the new therapeutic approaches targeted on the AGE-RAGE system is of great interest to slow progression of DN and improve the prognosis.

KEYWORDS: advanced glycation end products; metabolic memory; diabetic nephropathy; diabetes mellitus

Диабетическая нефропатия (ДН) является ведущей причиной развития терминальной стадии почечной недостаточности (ТПН) и вносит несомненный вклад в сердечно-сосудистую смертность пациентов с сахарным диабетом (СД). Основным механизмом развития микрососудистых осложнений СД является гипергликемия, запускающая целый ряд патологических процессов, приводящих в конечном итоге к структурным и функциональным нарушениям почек. Под воздействием высокого уровня гликемии в организме происходит образование конечных продуктов гликирования (AGE) (advanced glycation end products). AGE — гетерогенная группа соединений, образующихся в результате необратимой неферментативной реакции, известной как гликирование, между редуцирующими углеводами и свободными аминокислотами белков, липидов, нуклеиновых кислот [1, 2]. Ограниченное образование AGE является частью нормального метаболизма, однако возникающее при определенных условиях избыточное накопление этих гликоксинов имеет негативные последствия [3, 4].

ПРОЦЕСС ОБРАЗОВАНИЯ AGE

Гликирование белков — процесс, известный как реакция Майяра. Эта реакция названа в честь французского врача и химика Луи Камиля Майяра, который впервые описал образование коричнево окрашенных соединений в ходе реакции между глюкозой и аминокислотами в начале 1900-х гг. [5]. Реакция Майяра протекает в несколько этапов. Первоначально глюкоза (или другие редуцирующие углеводы, такие как фруктоза, пентоза, галактоза, манноза, ксилулоза) реагирует со свободной аминокислотой с образованием нестабильного соединения — основания Шиффа. Основание Шиффа (альдимин) претерпевает спонтанные перестройки с образованием относительно стабильного кетоамина (1-амино-1-дезоксид-2-кетоза) — соединения Амadorи [6]. Дальнейшая деградация этих ранних продуктов гликирования приводит к гетерогенной группе необратимых соединений — AGE (рис. 1, А).

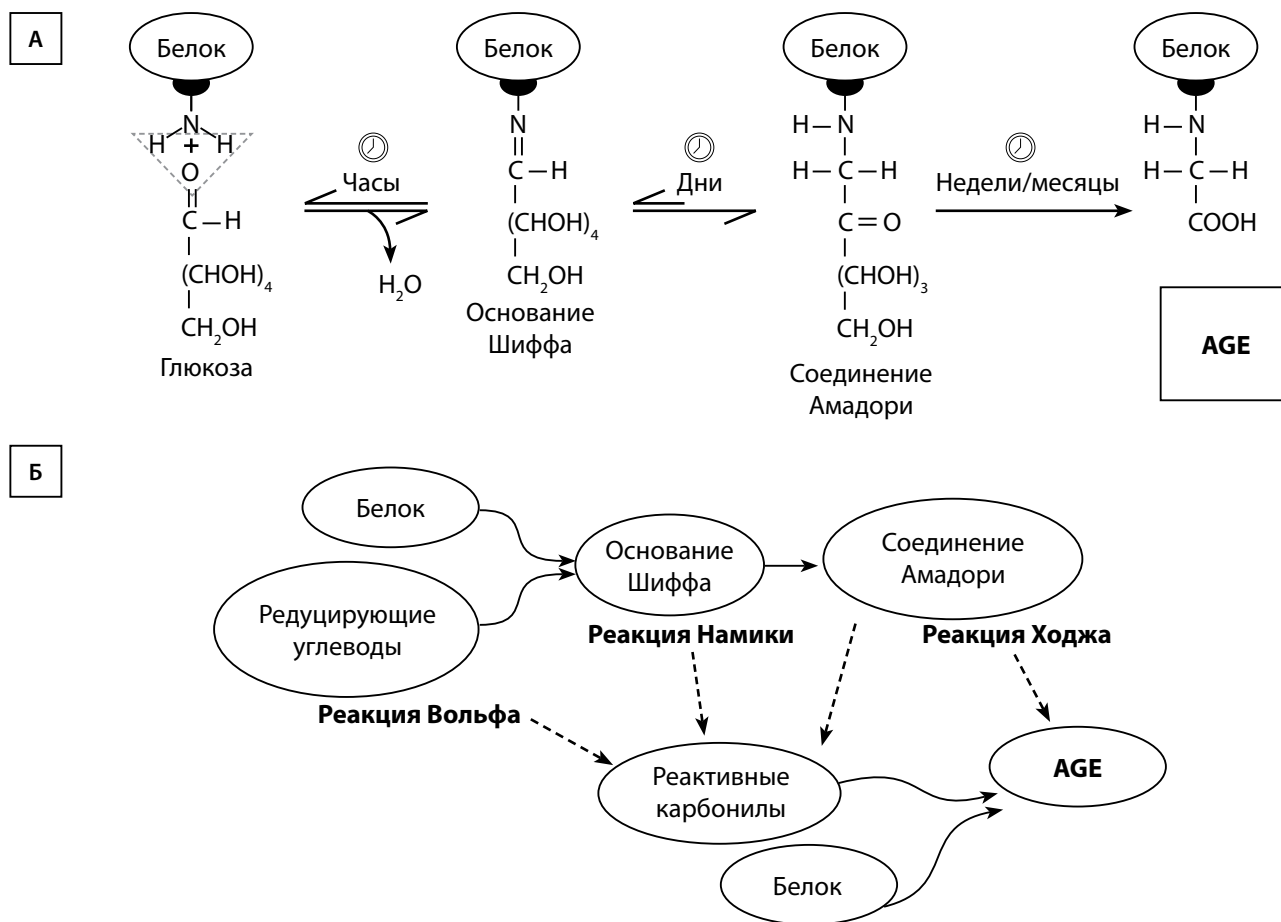


Рисунок 1. Механизм образования конечных продуктов гликирования (AGE).

А — классическая реакция образования AGE (реакция Майяра); Б — реакции образования AGE вследствие преобразования промежуточных соединений, образующихся в ходе реакции Майяра. Адаптировано из [1].

Помимо этого, в ходе реакции Майяра происходит образование промежуточных соединений, таких как глиоксаль, метилглиоксаль и 3-дезоксиглюкозон, которые могут образовываться как в результате аутоокисления моносахаридов (например, глюкоза: реакция Вольфа) [7], так и в результате перегруппировки основания Шиффа (реакция Намики) [8] или соединения Амадори (реакция Ходжа) [9]. Также они могут образоваться в результате катаболизма кетоновых тел или окисления липидов. Эти высокореакционноспособные промежуточные соединения могут вступать в реакцию со свободными аминокетонами с образованием AGE (рис. 1, Б).

Для образования оснований Шиффа может потребоваться от нескольких часов до нескольких дней, в то время как образование соединений Амадори и AGE занимает от нескольких дней до нескольких лет, что является отражением длительного воздействия гипергликемии и подтверждает участие этих соединений в формировании феномена «метаболической памяти», суть которого заключается во влиянии предшествующего контроля гликемии на развитие и прогрессирование сосудистых осложнений СД [10, 11].

Гликирование белков представляет собой многоэтапный процесс, который в конечном итоге приводит к модификациям структуры белков и топологии молекулярной поверхности, что может влиять на биохимические свойства измененных молекул [12]. Поскольку гликируются свободные аминокетонами, потенциально любой белок может быть подвержен этому процессу, и, следова-

тельно, накопление гликотоксинов может происходить в различных тканях организма [13]. AGE, как свободные, так и связанные с белками, обнаруживаются в плазме, кровеносных сосудах, хрусталике глаза, сетчатке и тканях почки. Описано не менее 20 различных AGE, из них N-карбоксиметиллизин, пентозидин и гидроимидазолон являются относительно инертными и выступают в качестве биомаркеров содержания AGE в тканях [10, 13]. Накапливаясь в тканях, изменяя структуру белков и запуская развитие патологических реакций, эти соединения служат одними из основных факторов развития таких заболеваний, как катаракта [14], атеросклероз [15], ДН [16], и нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Альцгеймера [17, 18].

РОЛЬ AGE В РАЗВИТИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

Особый интерес вызывает роль AGE в развитии и прогрессировании ДН. В условиях прогрессивного снижения почечной функции, помимо длительно персистирующей гипергликемии, открывается ряд дополнительных факторов, способствующих накоплению и образованию AGE, в результате чего концентрация AGE увеличивается их концентрация и усиливается воздействие на органы и ткани [19]. Так, Т. Miyata и соавт. описали роль реактивных карбонильных соединений в качестве фактора, способствующего формированию AGE у пациентов с уремией, независимо от гипергликемии [4]. Еще одним возможным

объяснением такого повышения AGE в условиях хронической болезни почек (ХБП) может служить и тот факт, что по мере прогрессирующего снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) уменьшается выведение образующихся AGE с мочой, что в конечном итоге способствует еще большему накоплению как циркулирующих AGE, так и AGE в тканях. В качестве подтверждающего это факта в исследовании Z. Makita и соавт. показано, что у пациентов с ТПН уровень AGE в тканях в два раза выше, чем у пациентов с удовлетворительной функцией почек [20]. У пациентов с ТПН, длительно получающих гемодиализ (ГД), также повышено формирование AGE [22] ввиду высокого уровня окислительного стресса из-за усиленного образования свободных радикалов, а также снижения уровня антиоксидантов, что в целом характерно и для додиализных стадий ХБП [21].

В результате патологического воздействия высокого уровня AGE в организме запускается целый ряд процессов, включая воспалительные и профибротические изменения, которые являются значимыми факторами риска как дальнейшего прогрессирования ДН, так и повышения сердечно-сосудистого риска и смертности у пациентов с ХБП [23].

Поражение почек у больных СД характеризуется как гемодинамическими (гиперфильтрация), так и структурными нарушениями (гломерулосклероз, интерстициальный фиброз, утолщение гломерулярной базальной мембраны (ГБМ), уменьшение количества подоцитов в клубочке (подоцитопения), структурно-функциональные изменения подоцитов (подоцитопатия), увеличение мезангиального матрикса). Непосредственная роль AGE в патогенезе повреждения почек при СД была подтверждена исследованием на здоровых крысах, без нарушений углеводного обмена, которым вводили гликированный альбумин посредством внутривенной инфузии в течение нескольких месяцев, что приводило к развитию очагового гломерулосклероза, увеличению мезангиального матрикса и альбуминурии — признакам, характерным для ДН [24]. Подобный результат был получен в другом эксперименте, в котором введение гликированного альбумина здоровым мышам в течение 4 нед приводило к гипертрофии клубочков и избыточной экспрессии генов коллагена IV типа, ламинина, а также трансформирующего фактора роста бета (TGF β) и других факторов, способствующих активации воспаления и, в конечном итоге, развитию фиброза в тканях почки [25].

Таким образом, экспериментально доказано, что AGE вызывают структурные изменения почек, приводящие к прогрессированию ХБП, и это, в свою очередь, обуславливает последующее увеличение концентрации AGE, создавая тем самым «порочный круг».

УЧАСТИЕ AGE В МОДИФИКАЦИИ ТКАНЕЙ ПОЧКИ

Одним из механизмов, посредством которых AGE вносит свой вклад в развитие ДН, является модификация белков внеклеточного матрикса. Из матриксных белков, подвергнутых гликированию, наиболее широко изучены коллаген и ламинин. Гликирование коллагена приводит не только к уменьшению его гибкости и растворимости, но и к изменению профиля заряда мономеров кол-

лагена, что нарушает их агрегацию в волокна и влияет на архитектуру базальной мембраны нефронов, меняя ее конфигурацию. В дополнение к нарушению межмономерных взаимодействий гликирование коллагена влияет на его взаимодействие с другими компонентами внеклеточного матрикса, такими как протеогликаны, витронектин и ламинин [26].

Гликирование ламинина уменьшает его способность к полимеризации и связыванию с компонентами базальной мембраны, такими как гепарансульфат и коллаген [27].

Опосредованное влияние AGE на различные матриксные белки ухудшает их деградацию матриксными металлопротеиназами, способствуя утолщению базальной мембраны и расширению мезангия — характерным признакам ДН [28].

В патогенезе гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза при ДН важную роль играет индуцированная AGE экспрессия TGF β как в подоцитах, так и в клетках проксимальных канальцев, что отражено в эксперименте F. Ziyadeh и соавт., в котором длительное лечение мышей с СД 2 типа (СД2) блокирующими антителами против TGF β замедляло развитие гломерулосклероза, подоцитопении и, следовательно, предотвращало развитие почечной недостаточности [29].

В норме белки ГБМ отрицательно заряжены, однако их гликирование и накопление AGE во внеклеточном матриксе приводят к потере зарядоселективности базальных мембран клубочков, способствуя развитию и прогрессированию альбуминурии [30].

Все вышеперечисленные изменения в конечном итоге приводят к нарушению структурной и функциональной целостности фильтрационного аппарата почек, что способствует прогрессивно нарастающей альбуминурии, способствующей дальнейшему снижению почечной функции вплоть до развития ТПН.

РОЛЬ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ AGE С RAGE В РАЗВИТИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

Еще одним путем реализации патологического воздействия AGE является результат его взаимодействия с RAGE (receptor for advanced glycation end products), который проявляется в активации различных сигнальных путей. RAGE — трансмембранный белок, который экспрессируется в большом количестве клеток, таких как макрофаги, эндотелиальные клетки, нейроны, а также канальцевые и клубочковые эпителиальные клетки в почках [1]. Поскольку накопление AGE и активация RAGE вызывают в том числе эпигенетические изменения, которые индуцируют экспрессию различных генов в клетках и активируют воспаление, повреждение тканей, предполагается, что ось AGE-RAGE играет центральную роль в феномене метаболической памяти, значение которого в прогрессировании и развитии диабетических осложнений подтверждено в исследовании DCCT/EDIC [28, 31–34].

Связывание AGE с клеточным RAGE вызывает образование активных форм кислорода (reactive oxygen species, ROS) через активацию НАДФН-оксидазы, которая, в свою очередь, активирует ядерный фактор-каппа В (NF- κ B), что приводит к увеличению экспрессии многочисленных провоспалительных генов, способствуя

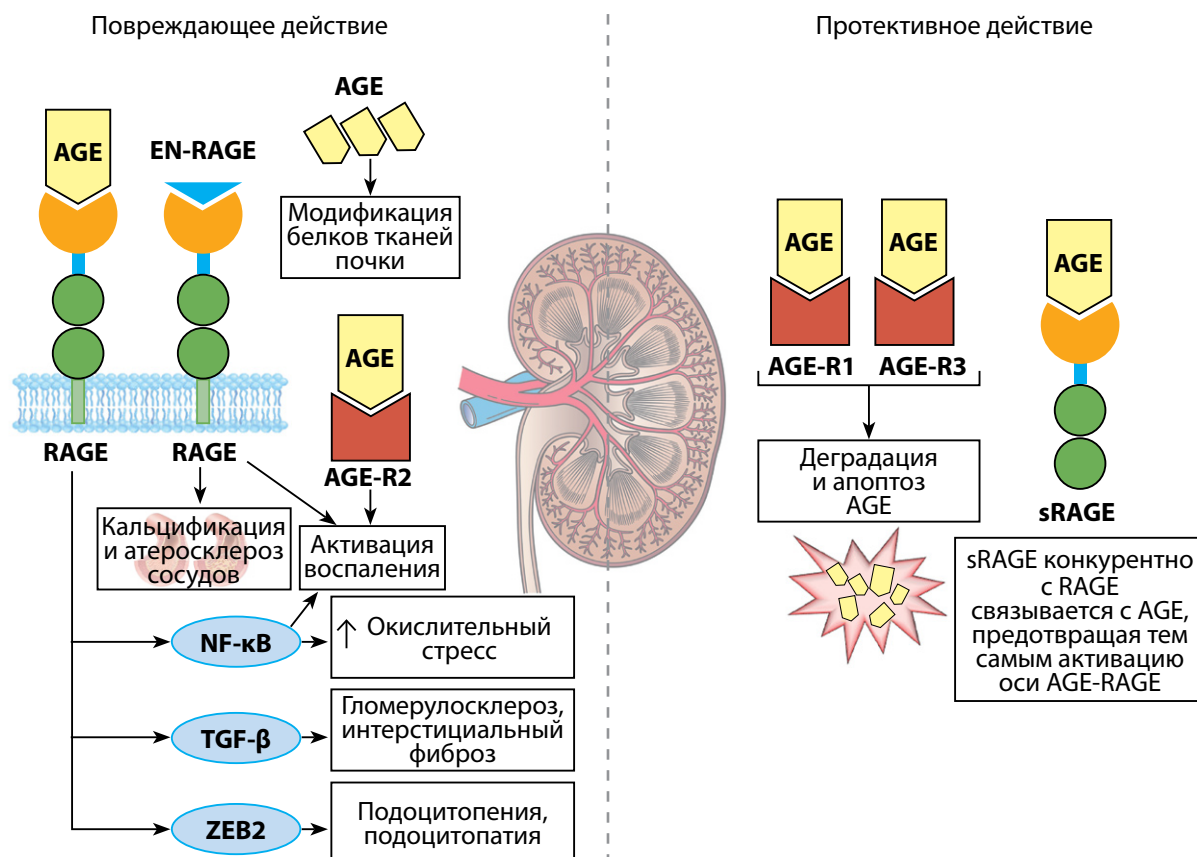


Рисунок 2. Различные взаимодействия AGE и RAGE и обусловленные ими эффекты в отношении диабетической нефропатии (ДН): AGE — конечные продукты гликирования; RAGE — рецептор AGE; sRAGE — растворимый RAGE; другие рецепторы AGE: AGE-R1 — олигосахарилтрансфераза-48; AGE-R2 — 80 K-Н фосфопротеин; AGE-R3 — галектин-3; EN-RAGE, также известный как S100A12 — лиганд RAGE; TGF-β1 — трансформирующий фактор роста-β1; ZEB2 (zinc finger E-box binding homeobox 2) — фактор транскрипции семейства «цинковых пальцев», управляющий эпителиально-мезенхимальным переходом; NF-κB — ядерный фактор-каппа В.

развитию и прогрессированию связанных с СД осложнений [35, 36] (рис. 2).

По мере развития и прогрессирования ДН экспрессия RAGE повышается. Подтверждением этого является эксперимент, в котором у мышей, трансгенных по RAGE, ДН быстро прогрессировала, что сопровождалось гипертрофией клубочков, экспансией мезангия, гломерулосклерозом и протеинурией [37].

ВЛИЯНИЕ AGE НА ПОДОЦИТЫ

Подоциты — высокоспециализированные эпителиальные клетки почечных клубочков, которые являются ключевым компонентом фильтрационного барьера почки. Исследования у людей и на животных моделях с СД показали, что начальные стадии альбуминурии связаны с подоцитопатией и подоцитопенией [38]. При биопсии почек у пациентов с ДН накопление AGE в основном обнаруживается в ГБМ, что активирует рецептор RAGE на подоцитах [39]. Механизм влияния AGE на подоциты до конца не изучен, но при этом повреждение подоцитов посредством AGE подтверждено в экспериментах на животных моделях [40]. В экспериментах на мышах без патологии почек также было показано, что активация оси AGE-RAGE приводит к NF-κB-индуцированному эпителиально-мезенхимальному переходу (ЭМП). ЭМП, как и обратный ему мезенхимально-эпителиальный переход, происходят в эмбриональном развитии и при различных патологических процессах.

Подоциты развиваются из метанефрической мезенхимы путем трансдифференцировки мезенхимы в эпителий. ЭМП — процесс, при котором эпителиальные клетки утрачивают присущие им свойства и приобретают фенотип мезенхимальных клеток, что приводит к дисфункции этих клеток [41]. Вызывают интерес роль ЭМП и запускающие его пусковые механизмы в отношении подоцитов. Известно, что NF-κB активирует ZEB2 — фактор транскрипции, который управляет ЭМП путем подавления E-кадгерина (эпителиальный маркер) и активации N-кадгерина (мезенхимальный маркер) [42]. В исследовании было показано, что ЭМП подоцитов способствует их отделению от ГБМ, уменьшая количество подоцитов в клубочках, что экспериментально подтверждено у крыс с СД. Кроме того, ZEB2 подавляет экспрессию белка Р-кадгерина, который является компонентом щелевой диафрагмы клубочков. Как ЭМП, так и снижение экспрессии Р-кадгерина может способствовать развитию альбуминурии [42].

С другой стороны, культивируемые подоциты подвергаются апоптозу при воздействии TGFβ1, что также может выступать одним из механизмов потери подоцитов [43]. Помимо этого, в исследованиях не только на подоцитах клеточной культуры и мышинных моделях, но и на биоптатах тканей человека с ДН выявлено снижение экспрессии нейролептина-1 (NRP-1) AGE-модифицированным альбумином. Снижение уровня NRP-1 вызывает изменения белков цитоскелета, таких как α-актин, что пагубно влияет на структуру подоцитов и их функции [44].

Изменение количества и структуры подоцитов в конечном итоге способствует увеличению проницаемости фильтрационного барьера почек.

Протективная роль sRAGE и ассоциированные с этим перспективные новые маркеры осложнений СД.

Стоит отметить, что, помимо мембраносвязанной формы, существуют также другие формы рецептора RAGE, включая растворимую — sRAGE (soluble receptor for advanced glycation end-products), которая образуется в результате расщепления полноразмерного RAGE матриксными металлопротеиназами (MMP) и ADAM10 [45, 46]. В результате расщепления sRAGE лишен трансмембранного домена и цитоплазматического хвоста, отвечающего за трансдукцию сигнала [1]. Вызывает интерес способность sRAGE конкурировать с RAGE за связывание с AGE, предотвращая тем самым их взаимодействие и возникающие вследствие активации оси AGE-RAGE неблагоприятные последствия, что оказывает тем самым протективный эффект в отношении органов-мишеней. Принимая это во внимание, возникает интерес в отношении sRAGE как возможного прогностического маркера. В ряде исследований более низкие уровни sRAGE в сыворотке крови по сравнению с контрольной здоровой группой были ассоциированы с воспалением, окислительным стрессом, атеросклерозом, сердечной недостаточностью и риском прогрессирования диабетических осложнений [47–49]. Однако в настоящее время отсутствуют данные о конкретных значениях sRAGE, которые могли бы являться клинически значимыми при каком-либо состоянии ввиду сложности интерпретации получаемых результатов.

У пациентов с ТПН уровень sRAGE выше по сравнению с лицами без заболеваний почек [50–52]. Предполагается, что более высокая концентрация sRAGE в плазме крови при ХБП, подобно AGE, ассоциирована со сниженным почечным клиренсом и уменьшением их выведения с мочой [53, 54]. Другой возможной причиной может являться результат увеличения экспрессии мРНК RAGE вследствие высокого уровня циркулирующих AGE. Таким образом, учитывая, что sRAGE — расщепленная форма RAGE, концентрация sRAGE в плазме может коррелировать с количеством RAGE [55]. Корреляция повышения уровня sRAGE со степенью снижения СКФ также может отражать протективный ответ в отношении активации процессов воспаления, окислительного стресса и накопления уремических токсинов [56].

Однако возможный протективный эффект sRAGE в отношении ДН все еще остается спорным, поскольку, согласно результатам исследования M. Jenu и соавт., в котором проведена оценка уровней sRAGE у 3647 пациентов с СД 1 типа (СД1) с целью изучения ассоциации между sRAGE и ДН, высокие уровни sRAGE, напротив, отражали повышенный риск прогрессирующего снижения СКФ вплоть до развития ТПН [57].

Вероятно, это обусловлено тем, что при ХБП и СД повышены уровни как AGE, так и sRAGE, и при этом уровень AGE выше уровня sRAGE. В этой связи выдвинута гипотеза, что повышенное соотношение AGE/sRAGE, а не отдельные уровни AGE и sRAGE следует рассматривать как прогностически значимый маркер прогрессирования ассоциированных с СД состояний. Эта гипотеза нашла свое подтверждение в ряде исследований [58, 59].

Таким образом, необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение соотношения AGE/sRAGE у пациентов с СД1 и ДН, чтобы прояснить несоответствие между высокой концентрацией sRAGE и продолжающимся прогрессированием ДН, несмотря на доказанное протективное действие sRAGE.

В то же время в отношении пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии ГД или перитонеальным диализом (ПД), проведено исследование, согласно результатам которого выявлено, что более высокий уровень sRAGE коррелирует с повышением уровня BNP, что отражает потенциальную роль sRAGE как предиктора смертности у пациентов с ХБП С5Д и ремоделированием сердца. В этом же исследовании показано, что более высокий уровень sRAGE наблюдается у пациентов, находящихся на ГД, по сравнению с пациентами, получающими ПД, однако показатели смертности в группах пациентов не различались [60]. Полученные в этом исследовании данные относительно уровней sRAGE являются неоднозначными и свидетельствуют о необходимости дальнейшего накопления знаний в данной области.

ДРУГИЕ ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРОТЕКТИВНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

С позиции потенциальной прогностической ценности интерес представляет работа I. Baragetti и соавт. относительно -374T/A RAGE полиморфизма, в которой было показано, что присутствие А-аллели у пациентов сопряжено с плохим прогнозом в отношении прогрессирования ХБП, тогда как Т-аллель имеет протективный характер в отношении снижения почечной функции [61].

Помимо RAGE, AGE также могут связываться с другими рецепторами, включая олигосахарилтрансферазу-48 (известную как AGE-R1), 80 К-Н фосфопротеин (известный как AGE-R2), галектин-3 (известный как AGE-R3) (см. рис. 2). Интересен тот факт, что при ДН отмечается снижение экспрессии рецептора AGE-R1, который обладает протективным действием, поскольку его активация способствует выведению AGE. В эксперименте мыши, трансгенные по AGE-R1, оказались защищенными от развития ДН [62].

Взаимодействие AGE с AGE-R3 приводит к активации эндозитоза AGE макрофагами [62]. Роль AGE-R3 подтверждена в эксперименте на мышах с диабетом, в котором у AGE-R3-дефицитных мышей выявлялись гломерулопатия, увеличение мезангиального матрикса и протеинурия [62]. Роль же AGE-R2 остается неизвестной, но, как предполагается, заключается в передаче различных внутриклеточных сигналов [63]. Таким образом, AGE-R1 и AGE-R3 участвуют в деградации AGE и снижении его уровня в организме.

В последнее время внимание научного сообщества привлекает циркулирующий лиганд RAGE S100A12, также известный как EN-RAGE. Взаимодействие этого лиганда с RAGE приводит к индуцированному воспалением повреждению эндотелия и миграции гладкомышечных клеток в стенках кровеносных сосудов, что в конечном итоге приводит к развитию атеросклероза и кальцификации атеросклеротических бляшек. Так, было обнаружено повышение уровня данного лиганда у пациентов с СД1, получающих ГД, причем его уровень был четко

ассоциирован с сердечно-сосудистой смертностью [64]. Кроме того, было продемонстрировано, что повышение уровня EN-RAGE на величину 1 стандартного отклонения ассоциировано с повышением общего риска смертности на 32%, однако тот факт, что соотношение S100A12/sRAGE у диализных пациентов также оставалось повышенным, позволил авторам предположить, что потенциальная протективная роль sRAGE недостаточна для противодействия очевидным пагубным эффектам очень высокого уровня S100A12 [56]. В работе B. Choi и соавт. было показано, что S100A12 является фактором риска прогрессирования кальцификации брюшной аорты, в особенности у пациентов с СД на ГД [65], соответственно, может являться потенциальной терапевтической мишенью для уменьшения сосудистой кальцификации, как показано в экспериментах на животных [66].

ИЗВЕСТНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ И ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИЙ

Помимо благоприятного эффекта достижения и стойкого поддержания целевых значений гликемии в отношении уменьшения потенциально вредоносного эффекта гипергликемии, представляют интерес эффекты длительно используемых препаратов, назначаемых пациентам с СД.

Некоторые сахароснижающие препараты непосредственно ингибируют образование AGE, включая метформин и пиоглитазон, что отражено в исследованиях I. Kanazawa и соавт. и S. Rahbar и соавт., которые продемонстрировали снижение уровня пентозидина в сыворотке крови у пациентов с СД [67, 68].

Кроме того, в исследовании S. Zhang и соавт. на клеточной культуре подоцитов показано, что глюкагоноподобный пептид-1 частично ингибирует апоптоз подоцитов, индуцированный AGE, вероятно, через уменьшение экспрессии RAGE и уровня окислительного стресса [69].

Основа нефропротекции, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина, ослабляют продукцию реактивных карбоновых предшественников и накопление AGE у животных с СД [70].

Интересны эффекты гиполипидемической терапии — правастатин подавляет экспрессию RAGE, предотвращает апоптоз клеток канальцев, индуцированный AGE, таким образом защищая почки от тубулярного повреждения при ДН, регулирует уровень NO в клетках канальцев почки [71]. Аторвастатин в эксперименте ингибировал экспрессию RAGE, индуцированную AGE, у здоровых крыс [72]. Церивастатин предотвращал стимулированное AGE повышение экспрессии VEGF и NF- κ B, воздействуя на процесс ангиогенеза [73].

У пациентов на ГД с вторичным гиперпаратиреозом, получавших лечение кальцитриолом, было обнаружено повышение уровня sRAGE и снижение уровня интерлейкина-6, что может отражать его противовоспалительный эффект в отношении патологических механизмов, запускаемых воздействием образующихся AGE [74]. Многообещающим в качестве возможного терапевтического препарата для снижения риска прогрессирования ДН является карбонат сефаламера ввиду его выявленных благоприятных эффектов у пациентов с СД и ХБП

на додиализных стадиях в виде снижения уровня AGE, маркеров окислительного стресса и повышения уровня антиоксидантов [75].

Перспективным в снижении эффектов AGE является использование таргетной терапии. Так, белок HDAC класса III, SIRT1, подавляет индуцированную AGE экспрессию профибротических генов посредством повышения регуляции антиоксидантного гена в клубочковых мезангиальных клетках, введение агониста SIRT1 — BF175 мышам с диабетом (OVE26) уменьшало степень повреждения почек, предполагая, что стимуляция HDAC может иметь терапевтическую ценность [76, 77].

Изучается также терапия, направленная на блокирование связывания AGE с RAGE, что может иметь положительный эффект в отношении замедления прогрессирования диабетических осложнений. Так, в исследовании на крысах с диабетом проводилось изучение влияния скринированных ДНК-аптамеров, направленных против RAGE (RAGE-аптамеры) *in vitro*, на развитие и прогрессирование ДН. RAGE-аптамер связывался с RAGE и таким образом блокировал связывание AGE с RAGE, что приводило к уменьшению окислительного стресса, уровня воспалительных и фиброзных маркеров, альбуминурии. Кроме того, аналогичные результаты были получены в культивируемых мезангиальных клетках человека при оценке влияния RAGE-аптамера [78].

Для лечения болезни Альцгеймера был исследован препарат азелирагон (PF-04494700, или TTP488), пероральный антагонист RAGE (NCT02080364).

В экспериментах на крысах с диабетом было показано, что введение анти-AGE-агентов, таких как ALT-711 (алагебриум), препятствовало гликированию коллагена, уменьшало экспрессию mPHK RAGE, что в конечном итоге приводило к профилактике диабетических осложнений у экспериментальных животных, что позволяет предположить возможное использование средств, разрушающих AGE, в качестве средства лечения, направленного на развитие тубулоинтерстициального фиброза [79].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патогенез ДН сложен и многофакторен. Большой вклад в прогрессирование ДН вносят AGE, которые реализуют свой потенциал с помощью влияния на структуру белков и активации оси AGE-RAGE, что влечет за собой целый ряд патологических изменений. Ввиду многочисленных негативных воздействий AGE поиск новых терапевтических стратегий, в том числе таргетных, направленных как на снижение уровня AGE, так и прерывание каскада запускаемых взаимодействием AGE-RAGE событий, может являться перспективным и оправданным для разработки новых подходов к профилактике и лечению диабетических осложнений, включая ДН.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа проведена в рамках выполнения Государственного задания Минздрава России (AAAA-A20-120011790181-1).

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

Участие авторов. Гаврилова А.О. — анализ литературы, написание статьи; Северина А.С. — концепция и дизайн статьи, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; Шамхалова М.Ш. — редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; Шестакова М.В. — редактирование текста; утверж-

дение итогового варианта текста рукописи. 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

- Kumar Pasupulati A, Chitra PS, Reddy GB. Advanced glycation end products mediated cellular and molecular events in the pathology of diabetic nephropathy. *Biomol Concepts*. 2016;7(5-6):293-309. doi: <https://doi.org/10.1515/bmc-2016-0021>
- Bettiga A, Fiorio F, Di Marco F, et al. The Modern Western Diet Rich in Advanced Glycation End-Products (AGEs): An Overview of Its Impact on Obesity and Early Progression of Renal Pathology. *Nutrients*. 2019;11(8):1748. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11081748>
- Bucala R, Cerami A. Advanced glycosylation: chemistry, biology, and implications for diabetes and aging. *Adv Pharmacol*. 1992;23:1-34. doi: [https://doi.org/10.1016/s1054-3589\(08\)60961-8](https://doi.org/10.1016/s1054-3589(08)60961-8)
- Miyata T, Ueda Y, Yamada Y, et al. Accumulation of carbonyls accelerates the formation of pentosidine, an advanced glycation end product: carbonyl stress in uremia. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9(12):2349-56. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.V9122349>
- Maillard L. Action of amino acids on sugars. Formation of melanoidins in a methodical way. *Compt Rend*. 1912;154:66-68.
- Monnier VM, Nagaraj RH, Portero-Otin M, et al. Structure of advanced Maillard reaction products and their pathological role. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11 Suppl 5:20-6. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/11.suppl5.20>
- Wolff SP, Dean RT. Glucose autooxidation and protein modification. The potential role of 'autooxidative glycosylation' in diabetes. *Biochem J*. 1987;245(1):243-50. doi: <https://doi.org/10.1042/bj2450243>
- Namiki M. Chemistry of Maillard reactions: recent studies on the browning reaction mechanism and the development of antioxidants and mutagens. *Adv Food Res*. 1988;32:115-84. doi: [https://doi.org/10.1016/s0065-2628\(08\)60287-6](https://doi.org/10.1016/s0065-2628(08)60287-6)
- Hodge JE, Rist CE. The Amadori Rearrangement under New Conditions and its Significance for Non-enzymatic Browning Reactions. *J Am Chem Soc*. 1953;75:316-22. *Nutrients*. 2010;2:1247-1265. doi: <https://doi.org/10.1021/ja01098a019>
- Piperi C, Adamopoulos C, Dalagiorgou G, et al. Crosstalk between advanced glycation and endoplasmic reticulum stress: emerging therapeutic targeting for metabolic diseases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(7):2231-42. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3408>
- Дедов И.И., Шестакова М.В. Феномен «метаболической памяти» в прогнозировании риска развития сосудистых осложнений при сахарном диабете // *Терапевтический архив*. — 2015. — Т. 10. — С. 4-10. [Dedov II, Shestakova MV. The metabolic memory phenomenon in predicting a risk for vascular complications in diabetes mellitus. *Terapevticheskiy Arkhiv* (Ter. Arkh.). (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/terarkh201587104-10>
- Bohlender JM, Franke S, Stein G, et al. Advanced glycation end products and the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005;289(4):F645-59. doi: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00398.2004>
- Arsov S, Graaff R, van Oeveren W, et al. Advanced glycation end-products and skin autofluorescence in end-stage renal disease: a review. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52(1):11-20. doi: <https://doi.org/10.1515/ccclm-2012-0832>
- Kandarakis SA, Piperi C, Topouzis F, et al. Emerging role of advanced glycation-end products (AGEs) in the pathobiology of eye diseases. *Prog Retin Eye Res*. 2014;42:85-102. doi: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2014.05.002>
- Forbes JM, Yee LT, Thallas V, et al. Advanced glycation end product interventions reduce diabetes-accelerated atherosclerosis. *Diabetes*. 2004;53(7):1813-23. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.7.1813>
- Yamamoto Y, Doi T, Kato I, et al. Receptor for advanced glycation end products is a promising target of diabetic nephropathy. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1043:562-6. doi: <https://doi.org/10.1196/annals.1333.064>
- Yamagishi S, Nakamura K, Inoue H, et al. Serum or cerebrospinal fluid levels of glyceraldehyde-derived advanced glycation end products (AGEs) may be a promising biomarker for early detection of Alzheimer's disease. *Med Hypotheses*. 2005;64(6):1205-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2005.01.016>
- Angeloni C, Zamboni L, Hrelia S. Role of methylglyoxal in Alzheimer's disease. *Biomed Res Int*. 2014;2014:238485. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/238485>
- Chilelli NC, Burlina S, Lapolla A. AGEs, rather than hyperglycemia, are responsible for microvascular complications in diabetes: a «glycoxidation-centric» point of view. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013;23(10):913-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2013.04.004>
- Makita Z, Radoff S, Rayfield EJ, et al. Advanced glycosylation end products in patients with diabetic nephropathy. *N Engl J Med*. 1991;325(12):836-42. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199109193251202>
- Loughrey CM, Young IS, Lightbody JH, et al. Oxidative stress in haemodialysis. *QJM*. 1994;87(11):679-83. PMID: 7820542
- Witko-Sarsat V, Friedlander M, Capeillere-Blandin C, et al. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int*. 1996;49(5):1304-13. doi: <https://doi.org/10.1038/ki.1996.186>
- Dozio E, Vettoretti S, Caldiroli L, et al. Advanced Glycation End Products (AGE) and Soluble Forms of AGE Receptor: Emerging Role as Mortality Risk Factors in CKD. *Biomedicine*. 2020;8(12):638. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicine8120638>
- Vlassara H, Striker LJ, Teichberg S, et al. Advanced glycation end products induce glomerular sclerosis and albuminuria in normal rats. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(24):11704-8. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.91.24.11704>
- Yang CW, Vlassara H, Peten EP, et al. Advanced glycation end products up-regulate gene expression found in diabetic glomerular disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(20):9436-40. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.91.20.9436>
- Tsilibary EC, Charonis AS, Reger LA, et al. The effect of nonenzymatic glycosylation on the binding of the main noncollagenous NC1 domain to type IV collagen. *J Biol Chem*. 1988;263(9):4302-8. PMID: 3346249
- Charonis AS, Reger LA, Dege JE, et al. Laminin alterations after in vitro nonenzymatic glycosylation. *Diabetes*. 1990;39(7):807-14. doi: <https://doi.org/10.2337/diab.39.7.807>. PMID: 2113013
- Yamagishi S, Matsui T. Advanced glycation end products, oxidative stress and diabetic nephropathy. *Oxid Med Cell Longev*. 2010;3(2):101-8. doi: <https://doi.org/10.4161/oxim.3.2.11148>
- Ziyadeh FN, Hoffman BB, Han DC, et al. Long-term prevention of renal insufficiency, excess matrix gene expression, and glomerular mesangial matrix expansion by treatment with monoclonal antitransforming growth factor-beta antibody in db/db diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(14):8015-20. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.120050997>
- Silbiger S, Crowley S, Shan Z, et al. Nonenzymatic glycation of mesangial matrix and prolonged exposure of mesangial matrix to elevated glucose reduces collagen synthesis and proteoglycan charge. *Kidney Int*. 1993;43(4):853-64. doi: <https://doi.org/10.1038/ki.1993.120>
- Kushwaha K, Sharma S, Gupta J. Metabolic memory and diabetic nephropathy: Beneficial effects of natural epigenetic modifiers. *Biochimie*. 2020;170:140-151. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2020.01.007>
- Genuth S, Sun W, Cleary P, et al. DCCT Skin Collagen Ancillary Study Group. Glycation and carboxymethyllysine levels in skin collagen predict the risk of future 10-year progression of diabetic retinopathy and nephropathy in the diabetes control and complications trial and epidemiology of diabetes interventions and complications participants with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2005;54(11):3103-11. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.11.3103>
- Ramasamy R, Yan SF, Schmidt AM. Receptor for AGE (RAGE): signaling mechanisms in the pathogenesis of diabetes and its complications. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1243:88-102. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06320.x>

34. Fukami K, Taguchi K, Yamagishi S, et al. Receptor for advanced glycation endproducts and progressive kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015;24(1):54-60. doi: <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000091>
35. Wautier MP, Chappey O, Corda S, et al. Activation of NADPH oxidase by AGE links oxidant stress to altered gene expression via RAGE. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;280(5):E685-94. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.2001.280.5.E685>
36. Hofmann MA, Drury S, Fu C, et al. RAGE mediates a novel proinflammatory axis: a central cell surface receptor for S100/calgranulin polypeptides. *Cell*. 1999;97(7):889-901. doi: [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80801-6](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80801-6)
37. Yamamoto Y, Kato I, Doi T, et al. Development and prevention of advanced diabetic nephropathy in RAGE-overexpressing mice. *J Clin Invest*. 2001;108(2):261-8. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI11771>
38. Shankland SJ. The podocyte's response to injury: role in proteinuria and glomerulosclerosis. *Kidney Int*. 2006;69(12):2131-47. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000410>
39. Busch M, Franke S, Rüster C, et al. Advanced glycation end-products and the kidney. *Eur J Clin Invest*. 2010;40(8):742-55. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2010.02317.x>
40. Striker LJ, Striker GE. Administration of AGEs in vivo induces extracellular matrix gene expression. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11 Suppl 5:62-5. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/11.suppl5.62>
41. Li Y, Kang YS, Dai C, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition is a potential pathway leading to podocyte dysfunction and proteinuria. *Am J Pathol*. 2008;172(2):299-308. doi: <https://doi.org/10.2353/ajpath.2008.070057>
42. Kumar PA, Welsh GI, Raghu G, et al. Carboxymethyl lysine induces EMT in podocytes through transcription factor ZEB2: Implications for podocyte depletion and proteinuria in diabetes mellitus. *Arch Biochem Biophys*. 2016;590:10-19. doi: <https://doi.org/10.1016/j.abb.2015.11.003>
43. Schiffer M, Bitzer M, Roberts IS, et al. Apoptosis in podocytes induced by TGF-beta and Smad7. *J Clin Invest*. 2001;108(6):807-16. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI12367>
44. Bondeva T, Rüster C, Franke S, et al. Advanced glycation end-products suppress neuropilin-1 expression in podocytes. *Kidney Int*. 2009;75(6):605-16. doi: <https://doi.org/10.1038/ki.2008.603>
45. López-Díez R, Rastrojo A, Villate O, et al. Complex tissue-specific patterns and distribution of multiple RAGE splice variants in different mammals. *Genome Biol Evol*. 2013;5(12):2420-35. doi: <https://doi.org/10.1093/gbe/evt188>
46. Tam XH, Shiu SW, Leng L, et al. Enhanced expression of receptor for advanced glycation end-products is associated with low circulating soluble isoforms of the receptor in Type 2 diabetes. *Clin Sci (Lond)*. 2011;120(2):81-9. doi: <https://doi.org/10.1042/CS20100256>
47. Geroldi D, Falcone C, Emanuele E, et al. Decreased plasma levels of soluble receptor for advanced glycation end-products in patients with essential hypertension. *J Hypertens*. 2005;23(9):1725-9. doi: <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000177535.45785.64>
48. Prasad K, Mishra M. Do Advanced Glycation End Products and Its Receptor Play a Role in Pathophysiology of Hypertension? *Int J Angiol*. 2017;26(1):1-11. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0037-1598183>
49. McNair ED, Wells CR, Qureshi AM, et al. Low levels of soluble receptor for advanced glycation end products in non-ST elevation myocardial infarction patients. *Int J Angiol*. 2009;18(4):187-92. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0031-1278352>
50. Basta G, Leonardi D, Mallamaci F, et al. Circulating soluble receptor of advanced glycation end product inversely correlates with atherosclerosis in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2010;77(3):225-31. doi: <https://doi.org/10.1038/ki.2009.419>
51. Kalousová M, Hodková M, Kazderová M, et al. Soluble receptor for advanced glycation end products in patients with decreased renal function. *Am J Kidney Dis*. 2006;47(3):406-11. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.12.028>
52. Kim JK, Park S, Lee MJ, et al. Plasma levels of soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) and proinflammatory ligand for RAGE (EN-RAGE) are associated with carotid atherosclerosis in patients with peritoneal dialysis. *Atherosclerosis*. 2012;220(1):208-14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.07.115>
53. Hartog JW, de Vries AP, Lutgers HL, et al. Accumulation of advanced glycation end products, measured as skin autofluorescence, in renal disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1043:299-307. doi: <https://doi.org/10.1196/annals.1333.037>
54. Renard C, Chappey O, Wautier MP, et al. Recombinant advanced glycation end product receptor pharmacokinetics in normal and diabetic rats. *Mol Pharmacol*. 1997;52(1):54-62. doi: <https://doi.org/10.1124/mol.52.1.54>
55. Linden E, Cai W, He JC, et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease results from advanced glycation end products (AGE)-mediated inhibition of endothelial nitric oxide synthase through RAGE activation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(3):691-8. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.04291007>
56. Isoyama N, Leurs P, Qureshi AR, et al. Plasma S100A12 and soluble receptor of advanced glycation end product levels and mortality in chronic kidney disease Stage 5 patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(1):84-91. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu259>
57. Wadén JM, Dahlström EH, Elonen N, et al. Soluble receptor for AGE in diabetic nephropathy and its progression in Finnish individuals with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2019;62(7):1268-1274. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4883-4>
58. Prasad K. Is there any evidence that AGE/sRAGE is a universal biomarker/risk marker for diseases? *Mol Cell Biochem*. 2019;451(1-2):139-144. doi: <https://doi.org/10.1007/s11010-018-3400-2>
59. Chiang KH, Chen JW, Huang SS, et al. The ratio of AGE to sRAGE independently associated with albuminuria in hypertensive patients. *BMC Endocr Disord*. 2018;18(1):84. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-018-0306-7>
60. Dozio E, Ambrogio F, de Cal M, et al. Role of the Soluble Receptor for Advanced Glycation End Products (sRAGE) as a Prognostic Factor for Mortality in Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Patients. *Mediators Inflamm*. 2018;2018:1347432. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/1347432>
61. Baragetti I, Norata GD, Sarcina C, et al. -374 T/A RAGE polymorphism is associated with chronic kidney disease progression in subjects affected by nephrocardiovascular disease. *PLoS One*. 2013;8(4):e60089. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060089>
62. Tan AL, Forbes JM, Cooper ME. AGE, RAGE, and ROS in diabetic nephropathy. *Semin Nephrol*. 2007;27(2):130-43. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2007.01.006>
63. Ott C, Jacobs K, Haucke E, et al. Role of advanced glycation end products in cellular signaling. *Redox Biol*. 2014;2:411-29. doi: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2013.12.016>
64. Nakashima A, Carrero JJ, Qureshi AR, et al. Effect of circulating soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) and the proinflammatory RAGE ligand (EN-RAGE, S100A12) on mortality in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(12):2213-9. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.03360410>
65. Choi BH, Ro H, Jung ES, et al. Circulating S100A12 Levels Are Associated with Progression of Abdominal Aortic Calcification in Hemodialysis Patients. *PLoS One*. 2016;11(2):e0150145. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150145>
66. Yan L, Björk P, Butuc R, et al. Beneficial effects of quinoline-3-carboxamide (ABR-215757) on atherosclerotic plaque morphology in S100A12 transgenic ApoE null mice. *Atherosclerosis*. 2013;228(1):69-79. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.02.023>
67. Rahbar S, Natarajan R, Yerneni K, et al. Evidence that pioglitazone, metformin and pentoxifylline are inhibitors of glycation. *Clin Chim Acta*. 2000;301(1-2):65-77. doi: [https://doi.org/10.1016/s0009-8981\(00\)00327-2](https://doi.org/10.1016/s0009-8981(00)00327-2)
68. Kanazawa I, Yamamoto M, Yamaguchi T, et al. Effects of metformin and pioglitazone on serum pentosidine levels in type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2011;119(6):362-5. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0030-1267953>
69. Zhang SS, Wu Z, Zhang Z, Xiong ZY, Chen H, Huang QB. Glucagon-like peptide-1 inhibits the receptor for advanced glycation endproducts to prevent podocyte apoptosis induced by advanced oxidative protein products. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017;482(4):1413-1419. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.12.050>
70. Forbes JM, Cooper ME, Thallas V, et al. Reduction of the accumulation of advanced glycation end products by ACE inhibition in experimental diabetic nephropathy. *Diabetes*. 2002;51(11):3274-82. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.11.3274>
71. Ishibashi Y, Yamagishi S, Matsui T, et al. Pravastatin inhibits advanced glycation end products (AGEs)-induced proximal tubular cell apoptosis and injury by reducing receptor for AGEs (RAGE) level. *Metabolism*. 2012;61(8):1067-72. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2012.01.006>

72. Xu L, Zang P, Feng B, et al. Atorvastatin inhibits the expression of RAGE induced by advanced glycation end products on aortas in healthy Sprague-Dawley rats. *Diabetol Metab Syndr*. 2014;6(1):102. doi: <https://doi.org/10.1186/1758-5996-6-102>
73. Okamoto T, Yamagishi S, Inagaki Y, et al. Angiogenesis induced by advanced glycation end products and its prevention by cerivastatin. *FASEB J*. 2002;16(14):1928-30. doi: <https://doi.org/10.1096/fj.02-0030fje>
74. Sung JY, Chung W, Kim AJ, et al. Calcitriol treatment increases serum levels of the soluble receptor of advanced glycation end products in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Tohoku J Exp Med*. 2013;230(1):59-66. doi: <https://doi.org/10.1620/tjem.230.59>
75. Vlassara H, Uribarri J, Cai W, et al. Effects of sevelamer on HbA1c, inflammation, and advanced glycation end products in diabetic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(6):934-42. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.12891211>
76. Huang K, Huang J, Xie X, et al. Sirt1 resists advanced glycation end products-induced expressions of fibronectin and TGF- β 1 by activating the Nrf2/ARE pathway in glomerular mesangial cells. *Free Radic Biol Med*. 2013;65:528-540. doi: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.07.029>
77. Hong Q, Zhang L, Das B, et al. Increased podocyte Sirtuin-1 function attenuates diabetic kidney injury. *Kidney Int*. 2018;93(6):1330-1343. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.12.008>
78. Matsui T, Higashimoto Y, Nishino Y, et al. RAGE-Aptamer Blocks the Development and Progression of Experimental Diabetic Nephropathy. *Diabetes*. 2017;66(6):1683-1695. doi: <https://doi.org/10.2337/db16-1281>
79. Candido R, Forbes JM, Thomas MC, et al. A breaker of advanced glycation end products attenuates diabetes-induced myocardial structural changes. *Circ Res*. 2003;92(7):785-92. doi: <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000065620.39919.20>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Гаврилова Алина Олеговна**, аспирант [**Alina O. Gavrilova**, PhD student]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-8180>; eLibrary SPIN: 8814-0121; email: a.o.gavrilova@list.ru

Северина Анастасия Сергеевна, к.м.н., в.н.с. [Anastasia S. Severina, MD, PhD, senior research associate];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0296-4933>; eLibrary SPIN: 3182-9510; e-mail: ansev1@mail.ru

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

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Гаврилова А.О., Северина А.С., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Роль конечных продуктов гликирования в патогенезе диабетической нефропатии // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №5. — С. 461-469. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12784>

TO CITE THIS ARTICLE:

Gavrilova AO, Severina AS, Shamhalova MSh, Shestakova MV. The role of advanced glycation end products in patogenesis of diabetic nephropathy. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(5):461-469. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12784>

СОЧЕТАНИЕ НЕСОВЕРШЕННОГО ОСТЕОГЕНЕЗА И САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА



© Д.А. Мармалюк*, Г.Е. Рунова, С.Э. Мошенина, М.П. Шапка, В.В. Фадеев

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

Несовершенный остеогенез (НО) — наследственное заболевание соединительной ткани, сопровождающееся повышенной хрупкостью костей. На основании фенотипических проявлений выделяют 5 типов НО. НО 1-го типа характеризуется снижением содержания структурно нормального коллагена 1-го типа и имеет благоприятный прогноз. Кроме переломов, течение НО может сопровождаться низкорослостью, деформациями костей и гипермобильностью крупных суставов. Хотя с возрастом вероятность переломов уменьшается, такие пациенты нуждаются в динамическом наблюдении с оценкой значений минеральной плотности кости (МПК) и, при необходимости, коррекции терапии для улучшения качества жизни. Сахарный диабет 1 типа (СД1) ассоциирован со снижением МПК. Основными причинами этого являются дефицит инсулина и гипергликемия, что также повышает риск развития переломов. Достижение и стабильное поддержание целевых уровней гликемии часто сопряжено с рядом трудностей, однако необходимо для исключения гипергликемии как фактора, еще больше ухудшающего качество кости. В данной работе представлено описание клинического случая чрезвычайно редкого сочетания НО 1-го типа и СД1, двух заболеваний с ярко выраженным отрицательным влиянием на костную ткань. Комбинация указанных патологий требует особой тактики ведения таких пациентов для снижения риска развития новых переломов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: несовершенный остеогенез; сахарный диабет 1 типа; клинический случай

COMBINATION OF OSTEOGENESIS IMPERFECTA AND TYPE 1 DIABETES MELLITUS

© Darya A. Marmalyuk*, Gyuzel E. Runova, Sofia E. Moshenina, Margarita P. Shapka, Valentin V. Fadeyev

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

Osteogenesis imperfecta (OI) is a hereditary connective tissue disorder accompanied by increased bone fragility. Five types of OI are distinguished on the basis of phenotypic manifestations. OI type 1 is characterized by a reduced amount of normal type 1 collagen and is the mildest form. In addition to the fractures, course of disease can be accompanied by short stature, skeletal deformity and joint hypermobility. Although fracture risk decreases with age, such patients need regular follow-up with an assessment of bone mineral density (BMD) and, if necessary, correction of therapy to improve the quality of life. Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is associated with a decreased BMD, which is mostly attributed to insulin deficiency and hyperglycemia, which also increase the risk of fractures. Achieving and stable maintenance of glycemic targets is often challenging, but it is necessary to exclude hyperglycemia as a factor that further worsens the quality of bone. This paper describes a clinical case of an extremely rare combination of type 1 OI and T1DM, two diseases with a pronounced negative effect on bone tissue. The combination of these pathologies requires special management tactics for such patients to reduce the risk of developing new fractures.

KEYWORDS: *osteogenesis imperfect type 1; diabetes mellitus; case report*

АКТУАЛЬНОСТЬ

Несовершенный остеогенез (НО) — наследственное заболевание соединительной ткани, сопровождающееся повышенной хрупкостью костей. В 85–90% случаев причиной повышенной ломкости костей являются мутации в генах *COL1A1* и *COL1A2*, которые отвечают за синтез коллагена 1-го типа [1]. Эти мутации можно подразделить на две группы: количественные дефекты и структурные аномалии. В первом случае структура коллагена не нарушена, но его количество примерно наполовину ниже нормы. Это отклонение является причиной НО 1-го типа и характеризуется достаточно легким течением заболевания. Вторая группа мутаций обусловлена изменением нормальной структуры волокон коллагена и по степени

тяжести может варьироваться от умеренной, наблюдающейся при 3-м и 4-м типах НО, до летальной, характерной для 2-го типа [2]. Продолжительность жизни у данной группы пациентов значительно ниже, чем в общей популяции [3, 4]. Остальные 10–15% случаев вызываются либо мутациями в генах, ответственных за посттрансляционные изменения и внутриклеточный транспорт коллагена 1-го типа, либо возникают вследствие нарушения формирования костной ткани и ее минерализации. Такие нарушения присущи НО 5-го типа, который характеризуется среднетяжелым течением и отличается от других типов НО кальцификацией межкостных мембран предплечья, вывихами головки лучевой кости и тенденцией к образованию костных гиперпластических мозолей в местах переломов.



Диагноз НО, как правило, ставится на основании результатов генетического исследования. В связи с развитием методов молекулярно-генетической диагностики постоянно обнаруживаются новые мутации, ответственные за развитие НО. Так, в [5] сообщается о случае НО 5-го типа, вызванного редкой мутацией в гене *IFITM5*. На данный момент насчитывается 20 типов НО, каждый из которых определяется различными генными локусами

и обозначается римской цифрой. Поскольку на практике клинические и радиологические признаки данных типов часто бывают неразличимыми, а прогноз заболевания определяется фенотипическими проявлениями, в настоящее время преимущественно используется клиническая классификация, учитывающая степень тяжести заболевания и обозначаемая арабскими цифрами от 1 до 5 [6] (табл. 1).

Таблица 1. Соотношение фенотипической и генетической классификаций несовершенного остеогенеза

Фенотипический тип	Ген	Генетический тип	Дефектный белок	Тип наследования
1 (недеформирующий тип с голубыми склерами)	<i>COL1A1/</i> <i>COL1A2</i>	I	α-1 (I) цепь коллагена/ α-2 (I) цепь коллагена (преждевременный стоп-кодон)	АД
2 (перинатально-летальный)	<i>COL1A1/</i> <i>COL1A2</i>	II	α-1 (I) цепь коллагена/ α-2 (I) цепь коллагена (замена глицина)	АД
	<i>CRTAP</i>	VII	Хрящ-ассоциированный белок (CRTAP)	АР
	<i>LEPRE1</i>	VIII	Пролил-3-гидроксилаза-1 (P3H1)	АР
	<i>PPIB</i>	IX	Циклофилин В (CyPB)	АР
3 (прогрессивно-деформирующий)	<i>COL1A1/</i> <i>COL1A2</i>	III	α-1 (I) цепочка коллагена/ α-2 (I) цепочка коллагена (замена глицина)	АД
	<i>IFITM5</i>	V	Интерферон-индуцированный трансмембранный белок 5	АД
	<i>SERPINF1</i>	VI	Пигментный фактор эпителиального происхождения (PEDF)	АР
	<i>CRTAP</i>	VII	Хрящ-ассоциированный белок (CRTAP)	АР
	<i>LEPRE1</i>	VIII	Пролил-3-гидроксилаза-1 (P3H1)	АР
	<i>PPIB</i>	IX	Циклофилин В (CyPB)	АР
	<i>SERPINH1</i>	X	Белок теплового шока 47 (HSP47)	АР
	<i>FKBP10</i>	XI	Пептидил-пролил-цис/транс-изомеразы (FKBP10)	АР
	<i>BMP1</i>	XIII	Костный морфогенетический белок 1	АР
	<i>TMEM38B</i>	XIV	Трансмембранный белок 38 В (TRIC-B)	АР
	<i>WNT1</i>	XV	Белки WNT-сигнального пути	АР
	<i>CREB3L1</i>	XVI	Белки семейства OASIS	АР
	<i>SPARC</i>	XVII	Остеонектин	АР
	<i>TENT5A</i>	XVIII	Семейство сходных последовательностей 46A	АР
4 (вариабельный с нормальными склерами)	<i>COL1A1/</i> <i>COL1A2</i>	IV	α-1 (I) цепочка коллагена/ α-2 (I) цепочка коллагена (замена глицина)	АД
	<i>WNT1</i>	XV	Белки WNT-сигнального пути	АД
	<i>IFITM5</i>	V	Интерферон-индуцированный трансмембранный белок 5	АД
	<i>CRTAP</i>	VII	Хрящ-ассоциированный белок	АР
	<i>PPIB</i>	IX	Циклофилин В (CyPB)	АР
	<i>FKBP10</i>	XI	Пептидил-пролил-цис/транс-изомеразы (FKBP10)	АР
5 (с кальцификацией межкостных мембран и/или с гипертрофическими мозолями)	<i>SP7</i>	XII	Остерикс	АР
	<i>IFITM5</i>	V	Интерферон-индуцированный трансмембранный белок 5	АД

Примечание. АД — аутосомно-доминантный; АР — аутосомно-рецессивный.

Главным клиническим проявлением НО является повышенная хрупкость костной ткани, которая ассоциирована с высоким риском развития переломов. При тяжелых формах НО переломы могут возникать внутриутробно или вскоре после рождения. При более легких формах переломы начинаются в момент обучения ребенка ходьбе, и их частота значительно снижается к подростковому возрасту, когда зоны роста закрываются и снижается скорость обмена костной ткани. Однако частота переломов может повторно возрастать к периоду постменопаузы у женщин и к старческому возрасту [1]. Для пациентов с НО также характерны деформации костей и задержка роста. Коллаген является одним из основных белков внеклеточного матрикса соединительной ткани, и при нарушениях его структуры и/или синтеза могут наблюдаться такие симптомы, как голубые склеры, несовершенный дентиногенез, гипермобильность крупных суставов, нарушения слуха, мышечная слабость и другие.

Причины снижения прочности костей при НО до сих пор не выяснены до конца. Одной из них могут служить структурные нарушения, которые приводят к задержке незрелых цепей коллагена в эндоплазматическом ретикулуме, что обуславливает более длительное воздействие на них посттрансляционных ферментов [7]. В результате чрезмерно модифицированные молекулы коллагена собираются в аномальные фибриллы и образуют aberrantный клеточный матрикс. В некоторых случаях аномальный коллаген может частично сохраняться в эндоплазматическом ретикулуме, что вызывает аутофагию, нарушает дифференцировку остеобластов и уменьшает синтез коллагена [8]. Все эти нарушения усугубляют дисфункцию матрикса, что, в свою очередь, приводит к снижению костной массы и повышению риска развития переломов.

Сахарный диабет 1 типа (СД1) также является фактором риска снижения минеральной плотности кости (МПК) и развития переломов [9]. Можно условно выделить несколько причин снижения МПК у пациентов с СД1.

1) Дефицит инсулина и инсулиноподобного фактора роста 1 типа (ИФР-1) при СД1 негативно влияет на костный метаболизм. Инсулин оказывает прямое анаболическое действие на остеобласты путем активации рецептора инсулина, вследствие чего увеличивается синтез коллагена остеобластами [10].

2) Гипергликемия приводит к повышению уровня конечных продуктов гликирования (КПГ), которые могут отрицательно воздействовать на костную ткань. Активация рецептора КПГ, экспрессируемого клетками костной ткани, может усилить выработку провоспалительных цитокинов, приводя к развитию хронического воспаления и резорбции кости [11]. Помимо этого, КПГ участвуют в неферментативном гликировании коллагена, вследствие чего между волокнами коллагена образуются сшивки, нарушая их структуру. Замедленное обновление костной ткани при СД1 приводит к накоплению аномального коллагена и еще большему снижению качества костной ткани [12]. Формирование кости также может быть нарушено посредством подавления функции остеобластов КПГ и ингибирования синтеза коллагена 1-го типа и остеокальцина [13, 14].

К дополнительному неблагоприятному воздействию гипергликемии можно отнести способность КПГ сдвигать дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток в сторону адипогенеза [15].

Представленный клинический случай является редким сочетанием двух заболеваний с ярко выраженным отрицательным влиянием на костную ткань, что повышает риск развития переломов.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациент А., 18 лет, поступил в августе 2020 г. в Клинику эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) с целью коррекции инсулинотерапии и скрининга поздних осложнений СД.

Родился в срок от 1-й беременности, протекавшей без осложнений. Роды через естественные родовые пути, осложнившиеся переломом правой ключицы. С 2002 по 2007 гг. наблюдалось более 8 переломов костей скелета: предплечье, голень, бедро, которые происходили при незначительных травмах. Последний перелом произошел в мае 2015 г. В 2004 г. поставлен диагноз несовершенного остеогенеза 1-го типа, который в дальнейшем, в 2012 г., был подтвержден молекулярно-генетическим исследованием, в результате которого выявлена замена нуклеотидов с.3261+31T>C в гене COL1A1.

При обследовании в НИИ педиатрии и детской хирургии в семилетнем возрасте (в 2007 г.) выявлены нарушение походки (хромота), левосторонний грудно-поясничный сколиоз, гипермобильность крупных суставов, выраженная мышечная гипотония. При проведении рентгеновской денситометрии диагностировано снижение МПК по Z-критерию (-2,1). Начата антирезорбтивная терапия кальцитонином в комбинации с альфакальцитолом.

В феврале 2012 г. Z-критерий в L2-L4 -3,2, начата терапия памидроновой кислотой из расчета 40 мг/сут в течение 3 дней в сочетании с приемом препаратов кальция и витамина D. Суммарно проведено 4 курса терапии. В апреле 2013 г. Z-критерий -1,0, прекращена терапия бисфосфонатами и рекомендовано продолжить прием препаратов кальция и витамина D. По данным денситометрии в августе 2018 г. — Z-критерий -2,3.

В 2007 г. получал терапию гормоном роста по поводу низкорослости.

В 2017 г., в 16 лет, при обследовании по поводу жалоб на выраженную жажду, тошноту, снижение массы тела диагностирован СД1. В первые месяцы после начала инсулинотерапии гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) находился в пределах 6%. В начале 2018 г., в связи с неудовлетворительными показателями гликемического контроля (HbA_{1c} 8%), пациент переведен на помповую инсулинотерапию. В августе 2019 г. на фоне непрерывного подкожного введения инсулина гликемия от 9 ммоль/л до 25 ммоль/л, гипогликемии до 3,0 ммоль/л 2–3 раза в неделю, тяжелые гипогликемии отсутствовали. С того же времени у пациента наблюдается выраженный страх гипогликемий. С сентября 2019 г. использует флеш-мониторинг глюкозы. По результатам амбулаторного профиля глюкозы (АПГ), полученного за 7 дней, в августе 2020 г.: средняя

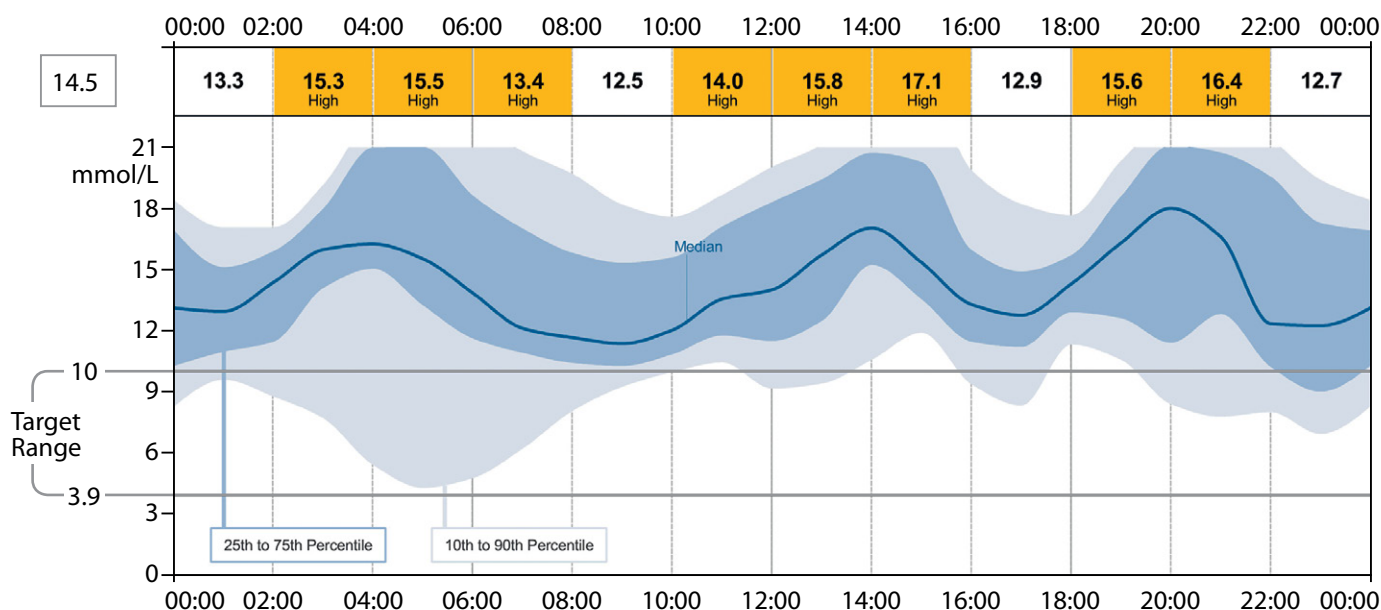


Рисунок 1. Амбулаторный профиль глюкозы пациента А.

глюкоза крови — 14,5 ммоль/л; прогнозируемый уровень HbA_{1c} — 10,7%; среднее количество сканирований в день — 18; время в диапазоне — 16%, время выше диапазона — 84%, время ниже диапазона — 0%. Обращает на себя внимание тенденция к повышению гликемии в постпрандиальном периоде (рис. 1).

При обследовании в клинике в августе 2020 г.

Объективно: вес 60 кг, рост 180 см, ИМТ 18,52 кг/м². Участок липогипертрофии в левой околопупочной области, в месте установки инфузионной системы. АД 120/60 мм рт. ст.

HbA_{1c} — 9,8%; креатинин, кальций, фосфор, щелочная фосфатаза, паратиреоидный гормон в крови в пределах референсного интервала. Липопротеиды высокой плот-

ности 1,21 ммоль/л (>1,0); липопротеиды низкой плотности — 3,22 ммоль/л; триглицериды — 1,37 ммоль/л (<1,7); холестерин — 5,05 ммоль/л (<4,5).

Проведен скрининг поздних осложнений СД: расчетная скорость клубочковой фильтрации (по MDRD) 102,11 мл/мин/1,73 м²; суточная альбуминурия 16 мг/сут (0–30).

При офтальмоскопии с расширенным зрачком данных за наличие диабетической ретинопатии нет.

Диагностирована диабетическая нейропатия дистального типа, сенсорная симметричная форма.

По данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии поясничного отдела позвоночника в августе 2020 г.: Z-критерий в L1-L4 -2,6 (рис. 2).

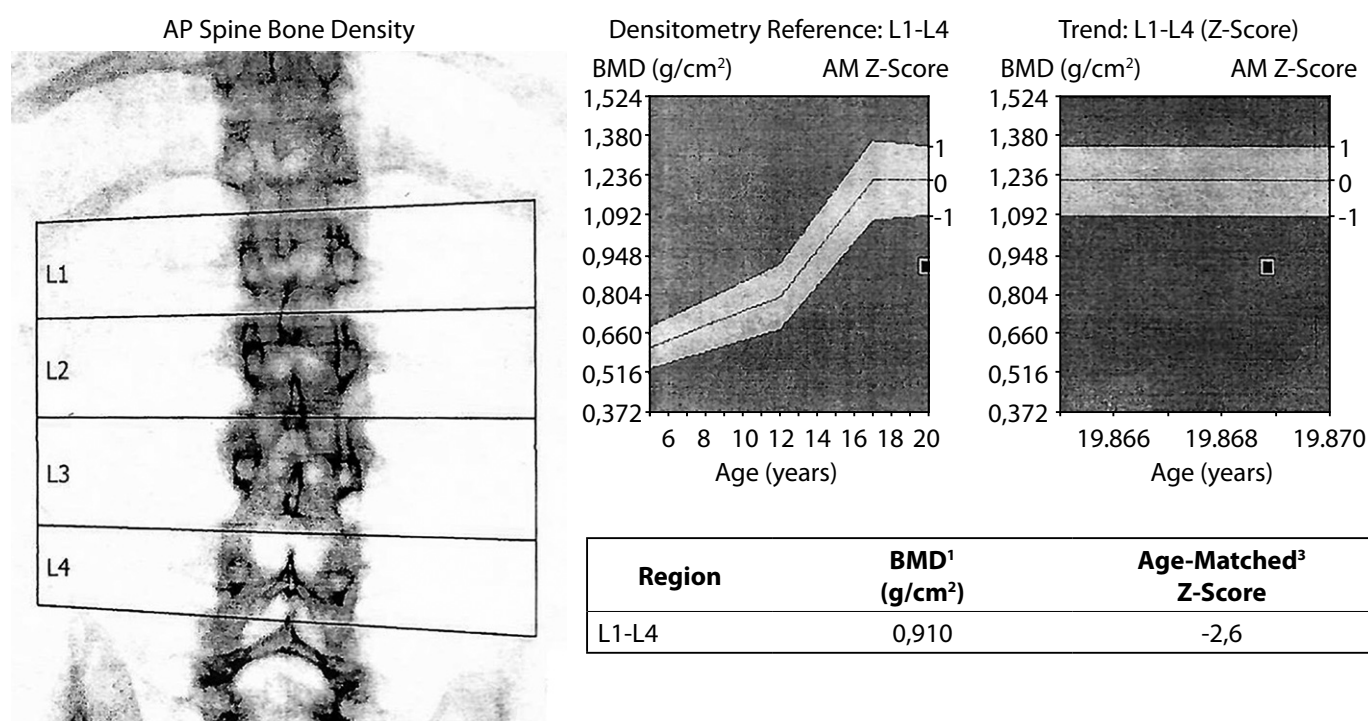


Рисунок 2. Денситометрия поясничного отдела позвоночника пациента А..



Рисунок 3. Боковая рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника пациента А.

Проведена боковая рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника, компрессионных переломов тел позвонков не выявлено (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Сочетание НО с различными эндокринопатиями встречается крайне редко [16–18]. В частности, случаи, аналогичные рассматриваемому в данной работе, упоминаются только в нескольких источниках [19, 20].

Многие пациенты с НО 1-го типа при рождении имеют среднестатистический рост, который постепенно снижается к школьному возрасту и остается ниже средних значений у взрослых больных. Это может быть связано с нарушениями, возникающими при преобразовании хрящевой ткани в костную. Несмотря на нормальное содержание гормона роста (ГР) в крови у таких пациентов, терапия стандартными дозами рекомбинантного ГР может давать значительное увеличение линейной скорости роста и увеличивать МПК в поясничном отделе позвоночника [21]. В связи с этим пациенту в 7-летнем возрасте (2007 г.) проведена терапия ГР, и на данный момент его рост составил 180 см.

Несмотря на то что частота переломов может уменьшаться с возрастом, риск их развития у взрослых пациентов с НО приблизительно равен 25% [22]. В настоящее время нет общепринятых алгоритмов ведения взрослых больных с НО. К выбору фарма-

кологического лечения подходят индивидуально, учитывая частоту переломов, показания МПК по данным денситометрии и другие факторы. Пациентам с НО особенно важно получать достаточное количество кальция и витамина D в дополнение к другой терапии [23].

В настоящее время бисфосфонаты являются основной фармакологической группой препаратов, применяемой для лечения НО как у детей, так и у взрослых [1]. Показано, что и пероральные, и внутривенные формы увеличивают МПК у пациентов с НО всех возрастных категорий [24, 25].

У пациентов с НО 1-го типа в клинических исследованиях с использованием анаболической терапии терипаратидом или ингибиторами склестина было показано значительное увеличение МПК и маркеров костеобразования [26–28]. Однако не все работы рассматривали переломы в качестве конечных точек.

Пациенту рекомендовано продолжение приема колекальциферола, употребление продуктов с достаточным содержанием кальция, расширение физической активности, выполнение денситометрии через 2 года после последнего исследования с последующим решением о необходимости назначения препаратов, снижающих риск переломов. Также рекомендовано продолжить помповую инсулинотерапию в комбинации с непрерывным мониторингом гликемии с целью достижения компенсации СД1. В связи с сохраняющимся страхом гипогликемии пациенту рекомендована консультация психотерапевта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанный клинический случай представляет собой чрезвычайно редкое сочетание НО и СД1. Оба этих заболевания оказывают негативное влияние на костную ткань, что требует особой тактики ведения пациентов с комбинацией данных патологий из-за повышенного риска развития переломов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

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

Участие авторов. Мармалюк Д.А. — анализ полученных данных, написание статьи; Рунова Г.Е. — концепция и идея статьи, получение данных, написание статьи; Мошенина С.Э. — получение и анализ данных; Шапка М.П. — получение и анализ данных; Фадеев В.В. — редактирование, финальное утверждение рукописи. 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.

Согласие пациента. Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в медицинском журнале.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Tournis S, Dede AD. Osteogenesis imperfecta — A clinical update. *Metabolism*. 2018;80:27-37. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.06.001>
- Marini JC, Forlino A, Bächinger HP, et al. Osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17052. doi: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.52>
- Folkestad L, Hald J, Canudas-Romo V, et al. Mortality and Causes of Death in Patients With Osteogenesis Imperfecta: A Register-Based Nationwide Cohort Study. *J Bone Miner Res*. 2016;31(12):2159-2166. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2895>
- Малыгина А.А., Гребенникова Т.А., Тюльпаков А.Н., Белая Ж.Е. Несовершенный остеогенез как причина летального исхода // *Остеопороз и остеопатии*. — 2018. — Т. 21. — №1. — С. 23-27. [Malygina AA, Grebennikova TA, Tiulpakov AN, Belaya ZE. Osteogenesis imperfecta as a cause of death. *Osteoporosis and bone diseases*. 2018;21(1):23-27. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/osteop9733>
- Гребенникова Т.А., Гаврилова А.О., Тюльпаков А.Н., и др. Первое в России описание клинического случая несовершенного остеогенеза V типа с тяжелыми деформациями скелета, обусловленного мутацией с.119C>T в гене IFITM5 // *Остеопороз и остеопатии*. — 2019. — Т. 22. — №2. — С. 32-37. [Grebennikova TA, Gavrilova AO, Tiulpakov AN, et al. First description of a type V osteogenesis imperfect clinical case with severe skeletal deformities caused by a mutation p.119C>T in IFITM5 gene in Russia. *Osteoporosis and bone diseases*. 2019;22(2):32-37. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/osteop12103>
- Mortier GR, Cohn DH, Cormier-Daire V, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision. *Am J Med Genet A*. 2019;179(12):2393-2419. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61366>
- Ishikawa Y, Bächinger HP. A molecular ensemble in the rER for procollagen maturation. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1833(11):2479-2491. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2013.04.008>
- Gioia R, Panaroni C, Besio R, et al. Impaired osteoblastogenesis in a murine model of dominant osteogenesis imperfecta: a new target for osteogenesis imperfect pharmacological therapy. *Stem Cells*. 2012;30(7):1465-1476. doi: <https://doi.org/10.1002/stem.1107>
- Janghorbani M, Feskanich D, Willett WC, et al. Prospective study of diabetes and risk of hip fracture: the Nurses' Health Study. *Diabetes Care*. 2006;29(7):1573-1578. doi: <https://doi.org/10.2337/dc06-0440>
- Yang J, Zhang X, Wang W, et al. Insulin stimulates osteoblast proliferation and differentiation through ERK and PI3KinMG-63 cells. *Cell Biochem Funct*. 2010;28(4):334-341. doi: <https://doi.org/10.1002/cbf.1668>
- Hein GE. Glycation end products in osteoporosis — is there a pathophysiologic importance? *Clin Chim Acta*. 2006;371(1-2):32-36. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2006.03.017>
- Farlay D, Armas LA, Gineys E, et al. Nonenzymatic Glycation and Degree of Mineralization Are Higher in Bone From Fractured Patients With Type 1 Diabetes Mellitus. *J Bone Miner Res*. 2016;31(1):190-195. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2607>
- Katayama Y, Akatsu T, Yamamoto M, et al. Role of nonenzymatic glycosylation of type I collagen in diabetic osteopenia. *J Bone Miner Res*. 1996;11(7):931-937. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650110709>
- Fulzele K, DiGirolamo DJ, Liu Z, et al. Disruption of the insulin-like growth factor type 1 receptor in osteoblasts enhances insulin signaling and action. *J Biol Chem*. 2007;282(35):25649-25658. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M700651200>
- Aguirri P, Leo S, Zavan B, et al. High glucose induces adipogenic differentiation of muscle-derived stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(4):1226-1231. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0711402105>
- Hemwong N, Phokaew C, Srichomthong C, et al. A patient with combined pituitary hormone deficiency and osteogenesis imperfecta associated with mutations in *LHX4* and *COL1A2*. *J Adv Res*. 2019;21:121-127. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jare.2019.10.006>
- Wang D, Zhang M, Guan H, et al. Osteogenesis Imperfecta Due to Combined Heterozygous Mutations in Both *COL1A1* and *COL1A2*, Coexisting With Pituitary Stalk Interruption Syndrome. *Front Endocrinol*. 2019;10:193. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00193>
- Шеремета М.С., Пигарова Е.А., Куликова К.С., и др. Клинический случай сочетания несовершенного остеогенеза и болезни Грейвса // *Ожирение и метаболизм*. 2017;14(4):77-82. [Sheremeta MS, Pigarova EA, Kulikova KS, et al. Osteogenesis imperfect in combination with Graves disease. *Obesity and metabolism*. 2017;14(4):77-82. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/omet2017477-82>
- Forgács S. Zusammentreffen von Osteogenesis imperfecta tarda und familiärem Diabetes mellitus [Association of osteogenesis imperfecta tarda and familial diabetes mellitus]. *Radiologe*. 1974;14(3):138-141.
- Siniachenko VV, Grigorovich LE. Tiazhelaia forma sakharnogo diabeta u bol'noy s nesovershennym osteogenezom [Severe form of diabetes mellitus in a female patient with osteogenesis imperfecta]. *Klin Med (Mosk)*. 1982;60(4):98-99.
- Antoniazzi F, Bertoldo F, Mottes M, et al. Growth hormone treatment in osteogenesis imperfecta with quantitative defect of type I collagen synthesis. *J Pediatr*. 1996;129(3):432-439. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(96\)70077-x](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(96)70077-x)
- Mc Kiernan FE. Musculoskeletal manifestations of mild osteogenesis imperfecta in the adult. *Osteoporos Int*. 2005;16(12):1698-1702. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-005-1905-5>
- Balkefors V, Mattsson E, Pernow Y, et al. Functioning and quality of life in adults with mild-to-moderate osteogenesis imperfecta. *Physiother Res Int*. 2013;18(4):203-211. doi: <https://doi.org/10.1002/pri.1546>
- Dwan K, Phillipi CA, Steiner RD, et al. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;7:CD005088. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005088.pub3>
- Bradbury LA, Barlow S, Geoghegan F, et al. Risedronate in adults with osteogenesis imperfect type I: increased bone mineral density and decreased bone turnover, but high fracture rate persists. *Osteoporos Int*. 2012;23(1):285-294. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1658-2>
- Orwoll ES, Shapiro J, Veith S, et al. Evaluation of teriparatide treatment in adults with osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest*. 2014;124(2):491-498. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI71101>
- Gatti D, Rossini M, Viapiana O, et al. Teriparatide treatment in adult patients with osteogenesis imperfecta type I. *Calcif Tissue Int*. 2013;93(5):448-452. doi: <https://doi.org/10.1007/s00223-013-9770-2>
- Glorieux FH, Devogelaer JP, Durigova M, et al. Anti-Sclerostin Antibody in Adults With Moderate Osteogenesis Imperfecta: Results of a Randomized Phase 2a Trial. *J Bone Miner Res*. 2017;32(7):1496-1504. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3143>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Мармалюк Дарья Александровна**, студент [Darya A. Marmalyuk, student]; адрес: Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2 [address: 8-2 Trubetskaya street, 119991 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1673-698X>; eLibrary SPIN: 6113-6567; e-mail: daralmar@mail.ru

Рунова Гюзель Евгеньевна, к.м.н. [Gyuzel E. Runova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2144-8595>; eLibrary SPIN: 3639-6932; e-mail: guzelvolkova@yandex.ru

Мошенина Софья Эдуардовна, врач-эндокринолог [Sofia E. Moshenina, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3802-3035>; eLibrary SPIN: 3101-4800; e-mail: sonaga@yandex.ru

Шапка Маргарита Петровна, врач-рентгенолог [Margarita P. Shapka, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2742-7795>; eLibrary SPIN: 8871-7115; e-mail: extranea@mail.ru

Фадеев Валентин Викторович, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Valentin V. Fadeyev, MD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3026-6315>; eLibrary SPIN: 6825-8417; e-mail: walfad@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Мармалюк Д.А., Рунова Г.Е., Мошенина С.Э., Шапка М.П., Фадеев В.В. Сочетание несовершенного остеогенеза и сахарного диабета 1 типа // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №5. — С. 470-476. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12721>

TO CITE THIS ARTICLE:

Marmalyuk DA, Runova GE, Moshenina SE, Shapka MP, Fadeyev VV. Combination of osteogenesis imperfecta and type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(5):470-476. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12721>

ПАМЯТИ ПОТЕМКИНА ВЛАДИМИРА ВАСИЛЬЕВИЧА

Владимир Васильевич Потемкин — один из ведущих специалистов-эндокринологов в нашей стране, основатель и руководитель первого в СССР курса эндокринологии (1973–2017), а затем и профильной кафедры Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, почетный профессор РНИМУ им. Н.И. Пирогова, профессор кафедры эндокринологии лечебного факультета, заслуженный врач РФ, заслуженный работник высшей школы РФ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Владимир Потемкин; эндокринолог; Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова.

IN MEMORY OF VLADIMIR V. POTEKIN

Vladimir Vasilievich Potemkin is one of the leading endocrinologists in our country, the founder and leader of the first course of endocrinology in the USSR (1973–2017), and then the specialized department of the Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Honorary Professor of the Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogova, Professor of the Department of Endocrinology of the Medical Faculty, Honored Doctor of the Russian Federation, Honored Worker of the Higher School of the Russian Federation

KEYWORDS: Vladimir Potemkin; endocrinologist; Russian National Research Medical University. N.I. Pirogov



Рисунок 1. Потемкин Владимир Васильевич.

31 июля 2021 г. ушел из жизни Владимир Васильевич Потемкин — один из ведущих специалистов-эндокринологов в нашей стране, основатель и руководитель первого в СССР курса эндокринологии (1973–2017), а затем и профильной кафедры Российского национального исследовательского медицинского университета (РНИМУ) им. Н.И. Пирогова, почетный профессор РНИМУ им. Н.И. Пирогова, профессор кафедры эндокринологии лечебного факультета, заслуженный врач РФ, заслуженный работник высшей школы РФ.

64 года научно-педагогической и врачебной деятельности одного из ведущих специалистов-эндокринологов нашей страны, родоначальника вузовской эндокринологии, основателя и первого заведующего кафедрой

эндокринологии Российского национального исследовательского медицинского университета (РНИМУ) им. Н.И. Пирогова, заслуженного работника высшей школы РФ, заслуженного врача РФ, профессора Потемкина Владимира Васильевича.

После окончания с золотой медалью средней школы в 1951 г. В.В. Потемкин поступил в Ленинградскую военномедицинскую академию им. С.М. Кирова, по окончании которой работал войсковым врачом. В 1960 г. В.В. Потемкин поступил в клиническую ординатуру на кафедру эндокринологии Центрального института усовершенствования врачей (в настоящее время РМАПО), по окончании которой был зачислен в аспирантуру той же кафедры. В этот период им успешно защищена кандидатская диссертация на тему «Взаимоотношения показателей углеводного и липидного обмена при сахарном диабете и их клиническое значение».

С 1965 г. педагогическая, научная и врачебная деятельность В.В. Потемкина полностью связана с РНИМУ им. Н.И. Пирогова (ранее 2-й Московский государственный медицинский институт им. Н.И. Пирогова). Впервые в нашей стране В.В. Потемкин стал преподавать эндокринологию на кафедре внутренних болезней педиатрического факультета, которую в те годы возглавлял академик АМН СССР П.Н. Юренев. В 1973 г. после перехода на лечебный факультет В.В. Потемкин организовал курс эндокринологии при кафедре факультетской терапии, которой в тот период заведовал академик АМН СССР, профессор А.И. Нестеров. Вскоре курс эндокринологии обрел самостоятельность, а затем был преобразован в кафедру.

Будучи прекрасным методистом, В.В. Потемкин организовал на первых этапах становления вузовской эндокринологии центр по методике преподавания эндокринологии для профессорско-преподавательского состава нашей страны. Лекции и семинары по методике

преподавания эндокринологии отличались большой содержательностью, высоким методическим уровнем и получали высокую оценку со стороны профессорско-преподавательского состава.

Заведуя последовательно курсом и кафедрой в течение 40 лет, В.В. Потемкин проявил себя талантливым педагогом, ученым и прекрасным клиницистом.

В.В. Потемкин — автор первого в нашей стране учебника «Эндокринология», в котором он обобщил многолетний опыт преподавания эндокринологии в РНИМУ им. Н.И. Пирогова. В.В. Потемкиным написаны 7 учебников по эндокринологии, в том числе изданных на французском, испанском и дважды на английском языках. Вот уже 40 лет они являются настольными книгами не только для студентов медицинских вузов, курсантов институтов усовершенствования врачей и факультетов повышения квалификации, но и для врачей других специальностей. За 53 года работы в РНИМУ им. Н.И. Пирогова под руководством и при непосредственном участии профессора В.В. Потемкина прошли обучение свыше 37 тысяч студентов дневного и вечернего отделения лечебного факультета, педиатрического и медико-биологического факультетов.

Основная направленность научной деятельности профессора В.В. Потемкина сосредоточена на проблемах патогенеза, клинических проявлений и лечения сахарного диабета и ожирения. Изучение В.В. Потемкиным развития окислительного стресса и нарушения инсулинсвязывающей активности крови у больных с впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа с нормальной массой тела и ожирением позволили установить у них разные патогенетические механизмы развития гипергликемии. Это, естественно, диктует необходимость использовать у таких больных разную тактику лечения. Изучение В.В. Потемкиным роли цитокинов в развитии синдрома диабетической стопы позволило ему сделать вывод о том, что критериями эффективности лечения больных сахарным диабетом 2-го типа, осложненным синдромом диабетической стопы, наряду с нормогликемией являются также снижение активности процессов перекисного окисления липидов, стабилизация состояния антиоксидантной защиты, нормализация уровня провоспалительного цитокина фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α). Этот вывод В.В. Потемкина имеет большое практическое значение, так как дает возможность врачу более взвешенно подходить к оценке тяжести состояния заболевания и лечения пациентов с сахарным диабетом. Проведение В.В. Потемкиным исследования по иммунотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, осложненным синдромом диабетической стопы, показало, что включение иммунокоррекции с использованием

препарата «Суперлимф» в комплексном лечении этих больных ведет к снижению активности перекисного окисления липидов, стабилизации антиоксидантной защиты, снижению эндогенной интоксикации, нормализации лимфоцитарного звена иммунитета, уровня циркулирующих иммуноглобулинов крови. Этот вывод В.В. Потемкина чрезвычайно важен, так как гангрена при сахарном диабете встречается в 40 раз чаще, чем при других заболеваниях. Внедрение в клиническую практику рекомендаций В.В. Потемкина способствует улучшению результатов лечения больных с синдромом диабетической стопы, профилактике у них гангрены, сокращению на них прямых и косвенных финансовых расходов.

Многолетний опыт работы В.В. Потемкина на базе городской клинической больницы скорой помощи №68 обобщен им в монографиях «Неотложные состояния в клинике эндокринных болезней» (1984 г.) и руководстве для врачей «Неотложная эндокринология» (2008 г.). В.В. Потемкин является также автором многочисленных методических указаний, посвященных в основном вопросам неотложной эндокринологии.

В.В. Потемкиным опубликовано более 200 научных работ, в том числе 7 учебников «Эндокринология», руководство для врачей «Неотложная эндокринология», фундаментальное руководство для врачей «Эндокринология», большие главы по эндокринологии в многотомном руководстве для врачей по геронтологии и гериатрии, а также в руководстве для врачей по интенсивной терапии. Он является соавтором «Пособия по курсу внутренних болезней для студентов медицинских вузов».

Большое внимание В.В. Потемкин уделяет подготовке врачебных и научных кадров. Под его руководством успешно защищен целый ряд кандидатских диссертаций, подготовлены свыше 210 высококвалифицированных специалистов-эндокринологов, многие из которых теперь работают не только врачами-эндокринологами, но и преподавателями вузов и научными сотрудниками.

В.В. Потемкин — принципиальный руководитель, энергичный и хороший организатор. Особенно высокие требования он предъявляет к личности преподавателя, справедливо считая, что педагог вуза обязан не только словом, но и личным примером воспитывать студентов, нести ответственность за результаты их обучения.

За большие достижения в области здравоохранения и высшей школы В.В. Потемкину присвоено высокое звание Заслуженного врача РФ и Заслуженного работника высшей школы РФ, он награжден значком «Отличнику здравоохранения». В течение многих лет В.В. Потемкин был консультантом 4 Главного управления МЗ СССР и Главного управления по обслуживанию дипломатического корпуса МИД России (МЕДИНЦЕНТР).

Его ученики и коллеги глубоко скорбят и выражают искренние соболезнования родным и близким.

**Редакция и читатели журнала «Сахарный диабет»
искренне приносят соболезнования родным, близким, коллегам
и ученикам Потемкина В.В.**

КАНАГЛИФЛОЗИН: ОТ ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ ДО УЛУЧШЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО И ПОЧЕЧНОГО ПРОГНОЗА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА. РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ



© М.В. Шестакова^{1*}, А.С. Аметов², М.Б. Анциферов³, Т.П. Бардымова⁴, Ф.В. Валеева⁵, Г.Р. Галстян¹, Т.Ю. Демидова⁶, И.А. Карпова⁷, Т.П. Киселева⁸, А.Ю. Майоров¹, А.М. Мкртумян⁹, С.В. Недогода¹⁰, Н.А. Петунина¹¹, Л.А. Рюаткина¹², Л.А. Суплотова¹³, О.Ю. Сухарева¹, В.В. Фадеев¹¹, М.Ш. Шамхалова¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

²Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва

³Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы, Москва

⁴Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Иркутск

⁵Казанский государственный медицинский университет, Казань

⁶Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

⁷Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр в составе СПб ГБУЗ «Городской консультативно-диагностический центр № 1», Санкт-Петербург

⁸Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург

⁹Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва

¹¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва

¹²Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск

¹³Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) — современный класс сахароснижающих препаратов с инсулиннезависимым механизмом действия. Благодаря своей способности эффективно снижать уровень глюкозы крови, улучшать целый ряд других кардиометаболических параметров (масса тела, артериальное давление (АД), уровень мочевины, кислоты), а также уменьшать сердечно-сосудистые и почечные риски, иНГЛТ-2 стали препаратами выбора для многих пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2). Между тем, наряду с общепризнанными класс-эффектами данной группы препаратов, существуют внутригрупповые особенности, в том числе связанные с их различной селективностью в отношении натрий-глюкозных котранспортеров 1 и 2 типа (НГЛТ-1 и НГЛТ-2). К примеру, один из наиболее изученных иНГЛТ-2 — канаглифлозин, помимо ингибирующей активности в отношении НГЛТ-2, может проявлять также умеренное блокирующее действие на НГЛТ-1 в кишечнике и почках, что позволяет добиваться максимальной эффективности в контроле гликемии и других кардиометаболических параметров. Кроме того, канаглифлозин доказанно улучшает не только сердечно-сосудистый, но и почечный прогноз, что получило свое отражение в соответствующих зарегистрированных показаниях в инструкции по применению препарата. Данный документ суммирует уже известные и новые данные в отношении эффективности и безопасности канаглифлозина, а также определяет его место в терапии СД2.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: канаглифлозин; иНГЛТ-2; НГЛТ-1; сахарный диабет 2 типа; сердечно-сосудистые риски; почечные риски; безопасность

CANAGLIFLOZIN: FROM GLYCEMIC CONTROL TO IMPROVEMENT OF CARDIOVASCULAR AND RENAL PROGNOSIS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS. RESOLUTION OF ADVISORY BOARD

© Marina V. Shestakova^{1*}, Alexander S. Ametov², Mikhail B. Antsiferov³, Tatyana P. Bardymova⁴, Farida V. Valeeva⁵, Gagik R. Galstyan¹, Tatyana Yu. Demidova⁶, Irina A. Karpova⁷, Tatyana P. Kiseleva⁸, Alexander Yu. Mayorov¹, Ashot M. Mkrtyunyan⁹, Sergey V. Nedogoda¹⁰, Nina A. Petunina¹¹, Ludmila A. Ruyatkina¹², Lyudmila A. Suplotova¹³, Olga Yu. Sukhareva¹, Valentin V. Fadeev¹¹, Minara S. Shamkhalova¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow

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

⁴Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — Russian Medical Academy of Continuing Professional Education.

⁵Kazan State Medical University, Kazan

⁶Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁷St. Petersburg Territorial Diabetes Center as part of the St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution

«City Consultative and Diagnostic Center No. 1», St. Petersburg



⁸Ural State Medical University, Yekaterinburg

⁹Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimova, Moscow

¹¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

¹²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

¹³Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

Inhibitors of the sodium-glucose cotransporter type 2 (SGLT2i) are a modern class of antihyperglycemic drugs with an insulin-independent mechanism of action. Due to its ability to effectively lower blood glucose levels, improve a number of other cardiometabolic parameters (body weight, blood pressure, uric acid), as well as reduce cardiovascular and renal risks, SGLT2i have become drugs of choice for many of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). Meanwhile, along with the generally recognized classes-effects of this group of drugs, there are intragroup features, including those associated with their different selectivity in sodium-glucose cotransporters of types 1 and 2 (SGLT1 and SGLT 2). For example, one of the most studied SGLT2i, canagliflozin, in addition to its inhibitory activity against SGLT2, can also moderately block SGLT1 in the intestine and kidneys that could give a maximum efficiency in the control glycemia and others cardiometabolic parameters. In addition, canagliflozin improves not only cardiovascular, but also renal prognosis in patients with T2DM, which is reflected in the corresponding indications in the summary of product characteristics of the drug. This document summarizes the established and new data regarding the efficacy and safety of canagliflozin, as well as its place in the treatment of T2DM.

KEYWORDS: *canagliflozin; SGLT2i; SGLT1; type 2 diabetes mellitus; cardiovascular risks; renal risks; safety*

КАНАГЛИФЛОЗИН — ИНГИБИТОР НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2 ТИПА С ДВОЙНЫМ ИНСУЛИННЕЗАВИСИМЫМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ

Канаглифлозин — препарат класса ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2), ингибируя НГЛТ-2 в проксимальных S1/S2 почечных канальцах, способствует уменьшению реабсорбции отфильтрованной глюкозы в почках, тем самым увеличивая выведение глюкозы с мочой в количестве 77 и 119 г/сут для доз 100 мг и 300 мг соответственно [1].

Отличительной особенностью канаглифлозина по сравнению с другими представителями класса иНГЛТ-2 является его способность умеренно ингибировать НГЛТ-1 (отношение констант ингибирования НГЛТ-2/НГЛТ-1 $\approx 1:200$ [2]) в тонком кишечнике и почках [1].

В тонком кишечнике НГЛТ-1 локализованы на апикальной мембране энтероцитов тонкого кишечника и принимают участие в реабсорбции поступающей с пищей глюкозы. Было показано, что назначение канаглифлозина перед приемом пищи, особенно в дозе 300 мг, вызывает уже через 1 ч после еды значимое снижение уровня постпрандиальной гликемии, обусловленное транзитным ингибированием НГЛТ-1 в кишечнике [2] как у здоровых лиц [3], так и у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) [4]. В дальнейшем, через 2–4 ч после еды, имеет место отсроченное постепенное увеличение всасывания глюкозы, в результате чего не происходит ее мальабсорбции [3]. В сравнительном исследовании с перекрестным дизайном у 54 здоровых добровольцев показано значимое снижение постпрандиальной гликемии на фоне приема 300 мг канаглифлозина на 0,47 ммоль/л в отличие от 10 мг дапаглифлозина, практически не оказывающего на нее влияние (-0,04 ммоль/л) [5].

В почках НГЛТ-1 локализованы на апикальной мембране эндотелия сегмента S3 проксимальных почечных канальцев. В норме НГЛТ-1 отвечают только за 10%, тогда как находящиеся проксимально в сегментах S1/S2 НГЛТ-2 — за 90% реабсорбции глюкозы из мочи [6]. Показано, что роль почечных НГЛТ-2 и НГЛТ-1 в реабсорб-

ции глюкозы возрастает у пациентов с СД2 по сравнению со здоровыми лицами [7]. При этом прием иНГЛТ-2 приводит к увеличению содержания глюкозы в моче и повышению ее реабсорбции через НГЛТ-1 в сегменте S3 [8].

Поэтому наличие у канаглифлозина, в отличие от дапа- и эмпаглифлозина, активности в отношении ингибирования почечных НГЛТ-1 позволяет добиться дополнительной 10% экскреции глюкозы с мочой [9].

Мнение экспертов

Таким образом, канаглифлозин, особенно в дозе 300 мг, является иНГЛТ-2 с особым по отношению к другим представителям этого класса двойным инсулиннезависимым механизмом действия, связанным с ингибированием не только НГЛТ-2 почек, но также и НГЛТ-1. Ингибирование НГЛТ-1, локализованных в кишечнике и почках, обуславливает снижение пиков постпрандиальной гликемии и дополнительный эффект в отношении контроля гликемии за счет большего выведения глюкозы с мочой.

Влияние канаглифлозина, особенно в дозе 300 мг, на уровень глюкозы в первые 2 ч после еды, без влияния на дополнительную секрецию инсулина, имеет важное клиническое значение, т. к.:

1. постпрандиальная гликемия, по сравнению с гликемией натощак, вносит больший вклад в значение гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) при умеренно выраженном нарушении гликемического контроля ($HbA_{1c} < 8,5\%$) [10], соответственно, ее снижение может повысить эффективность достижения целевого уровня HbA_{1c} ;
2. высокая постпрандиальная гликемия, по сравнению с гликемией натощак, является более мощным предиктором смерти от всех причин и сердечно-сосудистой смерти [11], соответственно, ее снижение может способствовать улучшению прогноза у пациентов с СД2.

Гликемические и негликемические эффекты канаглифлозина по данным рандомизированных клинических исследований и реальной клинической практики

Программа по изучению эффективности и безопасности канаглифлозина включала рандомизированные

клинические исследования, в которых прежде всего оценивалось влияние канаглифлозина в дозах 100 и 300 мг на уровень HbA_{1c} . Кроме того, изучалось действие препарата на массу тела, АД, уровни липидов и другие параметры. Был проведен широкий спектр исследований для изучения применения канаглифлозина как в режиме монотерапии, так и в составе двойной или тройной комбинированной терапии с различными сахароснижающими препаратами (ССП), включая инсулин. Канаглифлозин в обеих дозировках был эффективен в снижении HbA_{1c} вне зависимости от длительности СД2, исходного HbA_{1c} [12] и возраста пациента [13]. Дозировка 300 мг позволяла добиться лучшего результата в контроле не только гликемии, но и массы тела и АД по сравнению с дозировкой 100 мг [14].

Представляют безусловный интерес исследования, в которых канаглифлозин сравнивался с другими ССП при их добавлении к подобранной терапии метформином, поскольку комбинация ССП с метформином является рекомендованным стандартом лечения СД2 [15].

Так, было выполнено исследование пациентов с СД2 ($n=1450$) по оценке длительности гликемического контроля, снижения массы тела и безопасности на терапии канаглифлозином 100 или 300 мг или препаратом класса сульфонилмочевины (СМ) — глимепиридом (титрование дозы до 6 или 8 мг / день) при их добавлении к метформину. Основной период наблюдения составил 52 нед с последующим продлением наблюдения до 104 нед. Через 52 нед терапии канаглифлозин 100 мг не уступал, а канаглифлозин 300 мг превосходил глимепирид (средняя доза 5,6 мг, медиана 6,0 мг) в снижении HbA_{1c} (ΔHbA_{1c} (95% ДИ) -0,12% (-0,22—-0,02)) [16], а уже через 104 нед обе дозировки канаглифлозина превосходили глимепирид по влиянию на этот параметр, прежде всего за счет ускользания эффекта контроля гликемии на препарате СМ при увеличении продолжительности терапии [17].

В другом исследовании, длившемся 52 нед, канаглифлозин 100 мг был столь же, а 300 мг значительно более эффективен, чем ситаглиптин 100 мг, в снижении HbA_{1c} (ΔHbA_{1c} (95% ДИ) -0,15% (-0,27—-0,03)) при их добавлении к метформину у пациентов с СД2 [18]. Эти данные нашли подтверждение в исследовании реальной клинической практики ($n \approx 25\,000$), в котором показано, что канаглифлозин обеспечивал лучший контроль HbA_{1c} по сравнению с ситаглиптином в течение 2,5 года наблюдения, что дало важнейшие клинические преимущества: вероятность достижения целевого $HbA_{1c} < 7,0\%$ была достоверно на 15% выше, а риск необходимости интенсификации сахароснижающей терапии на 31% ниже при назначении канаглифлозина по сравнению с ситаглиптином [19].

Помимо высокой эффективности в контроле гликемии при добавлении к метформину, канаглифлозин, в отличие от препаратов СМ и ингибиторов дипептидилпептидазы 4 типа (идПП-4), обеспечивал значимое снижение массы тела (-3,3 кг и -3,6 кг для доз 100 и 300 мг соответственно) и АД (-3,5 мм рт. ст. и 4,7 мм рт. ст. для доз 100 и 300 мг соответственно) [18], тем самым решая задачу комплексного воздействия на кардиометаболические риски, постулированную в действующих рекомендациях МЗ РФ [15].

Канаглифлозин не сравнивался напрямую в рамках рандомизированных клинических исследований с другими иНГЛТ-2. Тем не менее есть данные observational исследования, показавшего преимущества канаглифлозина 300 мг перед дапаглифлозином 10 мг в контроле гликемии у пациентов с СД2. Так, вероятность достижения целевого $HbA_{1c} < 7,0\%$ была на 75% выше (ОР (95% ДИ) 1,75 (1,34—2,27); $p < 0,0001$) у пациентов на канаглифлозине, чем дапаглифлозине [20]. Кроме того, результаты частотного сетевого метаанализа, включавшего 38 исследований (~24 000 пациентов с СД2), продемонстрировали, что канаглифлозин 100 мг не уступал, а 300 мг был эффективнее дапа- (5 и 10 мг) и эмпаглифлозина (10 и 25 мг) в снижении глюкозы плазмы натощак (ГПН) и уровня HbA_{1c} [21]. Однако однозначные выводы об эффективности различных иНГЛТ-2 по контролю гликемии можно будет делать только по результатам прямых рандомизированных сравнительных исследований.

Мнение экспертов

Канаглифлозин обладает клинически значимым дозозависимым эффектом в снижении HbA_{1c} , массы тела и АД. Дозировка канаглифлозина 100 мг может иметь сопоставимую, а 300 мг — вероятно большую эффективность в контроле гликемии по сравнению с другими пероральными сахароснижающими препаратами. Это, наряду с широким спектром плеiotропных эффектов, включающих не только положительное влияние на массу тела и АД, но и снижение уровня мочевой кислоты, риска развития и обострения подагры [22], печеночной инсулинорезистентности [23], позволяет обоснованно использовать канаглифлозин при лечении широкого круга больных с СД2.

Сердечно-сосудистые эффекты канаглифлозина

Влияние канаглифлозина на сердечно-сосудистые (СС) исходы оценивалось в специально спланированной программе CANVAS (The Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study), состоявшей из двух последовательных исследований: CANVAS, оценивавшей главным образом СС-исходы (MACE: нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, сердечно-сосудистая смерть), и CANVAS-Renal (CANVAS-R). Результаты этих исследований затем были объединены в один анализ. Популяция пациентов с СД2, включенных в программу CANVAS ($n=10\,142$), состояла из 65% лиц с имеющимися СС-заболеваниями (ССЗ) и 35% пациентов с факторами их развития. Критерии включения были одинаковыми для обоих исследований программы CANVAS: наличие СД2, HbA_{1c} от $\geq 7,0\%$ до $\leq 10,5\%$, расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) ≥ 30 мл/мин/1,73 м², возраст ≥ 30 лет для лиц с ССЗ в анамнезе или ≥ 50 лет — с ≥ 2 факторами риска ССЗ. Пациенты были рандомизированы в исследовании CANVAS в группы приема канаглифлозина 100 мг, канаглифлозина 300 мг и плацебо, а в исследовании CANVAS-R — канаглифлозина 100 мг (с возможностью повышения до 300 мг) и плацебо. Длительность наблюдения составила около 7 лет. Исследовательские центры в количестве 667 находились в 30 странах мира, в том числе в России.

Первичной конечной точкой программы CANVAS была частота MACE. Показано, что канаглифлозин, по сравнению с плацебо, значительно снижал риск ее развития на 14% (ОР 0,86; 95% ДИ 0,75–0,97). Среди

пациентов с ССЗ эффективность канаглифлозина была еще выше и снижение MACE составило 18% (ОР 0,82; 95% ДИ 0,72–0,95). Заранее невозможно предсказать, какое СС-событие произойдет у пациента, поэтому важно подчеркнуть, что канаглифлозин продемонстрировал тенденцию к снижению каждого из компонентов MACE: нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта, СС-смертности. В рамках анализа вторичных конечных точек было показано снижение риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности (СН) на 33% (ОР 0,67; 95% ДИ 0,52–0,87), а также госпитализации по поводу СН и СС-смертности на 22% (ОР 0,78; 95% ДИ 0,67–0,91) на фоне терапии канаглифлозином по сравнению с плацебо. Были получены интересные результаты в отношении влияния на почечные исходы. Популяция пациентов «почечной» ветви программы CANVAS имела в целом сохраненную почечную функцию (средняя рСКФ=77 мл/мин/м²) с минимальной альбуминурией (медиана альбумин/креатинин 12,4 мг/г). Было показано, что канаглифлозин, по сравнению с плацебо, способствовал не только снижению риска прогрессирования альбуминурии на 27% (ОР 0,73; 95% ДИ 0,67–0,79), но и повышению вероятности регресса альбуминурии на 70% (ОР 1,70; 95% ДИ 1,51–1,91), что свидетельствует о значимом нефропротективном эффекте препарата при его назначении на ранней стадии диабетической нефропатии [24].

Мнение экспертов

Канаглифлозин — препарат с доказанной эффективностью в отношении улучшения СС-прогноза у пациентов с СД2 и ССЗ или факторами риска их развития.

Канаглифлозин снижал риск MACE в смешанной популяции пациентов с СД2 как с установленными ССЗ, так и факторами риска их развития — более репрезентативной популяции с точки зрения реальной клинической практики.

В отношении снижения риска госпитализаций по поводу СН эффективность канаглифлозина сопоставима с дапа- и эмпаглифлозином, что подтверждается результатами анализа базы данных реальной клинической практики, включающей более 700 000 пациентов с СД2 [25].

Нефропротективный эффект канаглифлозина, продемонстрированный при начальном поражении почек у пациентов с СД2, имел важное значение для дальнейшего изучения эффекта препарата на более поздних стадиях хронической болезни почек (ХБП).

Почечные эффекты канаглифлозина

Согласно эпидемиологическим данным, ХБП встречается у 40% пациентов с СД2 [26]. У лиц с рСКФ=30–59 мл/мин/1,73 м² быстрое прогрессирование ХБП чаще отмечалось при наличии СД [27]. В результате СД, по сравнению с другими причинами ХПБ, имеет наибольший вклад в количество потенциальных лет жизни, утраченных из-за преждевременной смерти и нетрудоспособности [28]. До последнего времени у пациентов с ХБП и СД2 почти 20 лет не было препаратов с доказанным влиянием на почечные исходы. Принимавшиеся с этой целью ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (иРААС), несмотря на свою эффективность в снижении почечных рисков на 16–20%, не по-

зволяли в полной мере контролировать заболевание, и остаточный риск прогрессирования ХБП оставался высоким [29, 30]. Поэтому выявленные в рамках анализа вторичных конечных точек исследований по СС-безопасности ренопротективные эффекты канаглифлозина и других иНГЛТ-2 [31] были восприняты медицинским сообществом с энтузиазмом. Однако данные эффекты иНГЛТ-2 должны были быть еще подтверждены в специально спланированных исследованиях с первичной конечной точкой, оценивающей именно почечные исходы.

Исследование с канаглифлозином CREDENCE (Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation) стало первым среди иНГЛТ-2, в котором было убедительно показано снижение риска почечных и сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СД2 и ХБП. В это исследование был включен 4401 пациент с СД2 и 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. Все пациенты получали терапию иРААС. Исследование было прекращено досрочно через 2,5 года (планируемая длительность 5,5 года) из-за значимого преимущества канаглифлозина в отношении снижения риска развития комбинированной почечно-сердечной конечной точки (терминальная ХБП, двукратное повышение концентрации креатинина в плазме крови, смерти вследствие почечных и сердечно-сосудистых заболеваний) на 30% (ОР 0,70; 95% ДИ 0,59–0,82). Кроме того, канаглифлозин уменьшал значимо на 34% (ОР 0,66; 95% ДИ 0,53–0,81) риск почечных (терминальная ХБП, удвоение креатинина и смерти от почечных причин) и на 20% (ОР 0,80; 95% ДИ 0,67–0,95) сердечно-сосудистых (инфаркт миокарда, инсульт, СС-смерть) осложнений. Также вновь было продемонстрировано снижение на 39% (ОР 0,61; 95% ДИ 0,47–0,80) риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности [32].

В исследовании CREDENCE ежегодное снижение рСКФ на канаглифлозине (–1,85 мл/мин/1,73 м² в год) было в 2,5 раза меньше, чем на плацебо (–4,59 мл/мин/1,73 м² в год) [32]. Используя данные изменения рСКФ из исследования CREDENCE, была построена математическая модель, показавшая, что при условии длительного приема канаглифлозин позволяет на 13 лет отсрочить наступление терминальной стадии ХБП (рСКФ 10 мл/мин/1,73 м²), требующей проведения гемодиализа [33].

Благодаря результатам, полученным в исследовании CREDENCE, канаглифлозин стал первым в мире [34] и в РФ [1] препаратом из класса иНГЛТ-2 с официально одобренным почечным показанием, включающим снижение риска развития терминальной стадии ХБП, двукратного повышения концентрации креатинина в плазме крови, смерти вследствие ССЗ и госпитализации по поводу сердечной недостаточности у пациентов с СД2 и ХБП с альбуминурией. Необходимо подчеркнуть, что в случае своевременной инициации терапии канаглифлозином (рСКФ ≥30 мл/мин/1,73 м²), лечение препаратом в дозе 100 мг может быть продолжено вплоть до начала диализа или пересадки почки [1].

Мнение экспертов

Доказанное в исследовании CREDENCE нефропротективное действие канаглифлозина и последовавшее

за ним изменение в инструкции позволяет уже сегодня использовать препарат для решения широкого круга задач в лечении СД2 в условиях реальной клинической практики. Важно помнить, что снижение СС- и почечных рисков возможно только при длительном (годы) приеме препарата, что возможно только при условии регулярного информирования врачом пациента о заболевании, подходах к его лечению, особенностях различных ССП, в том числе в контексте баланса их эффективности и безопасности.

Безопасность канаглифлозина

Безопасность терапии является важнейшим фактором приверженности пациента лечению. В свою очередь, высокая приверженность, постоянство и длительность терапии — необходимые условия для улучшения прогноза. В случае СД2 только длительный (в течение нескольких лет) прием современных классов ССП (иНГЛТ-2, агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа (арГПП-1)) в клинических исследованиях позволял добиваться снижения риска СС- и почечных осложнений и сделал эти классы ключевым компонентом лечения во многих клинических ситуациях [15].

Объединенный анализ безопасности 4 26-недельных плацебо-контролируемых исследований 3-й фазы (n=2113) [35] показал, что наиболее часто встречающимися нежелательными явлениями (НЯ) при применении канаглифлозина были:

- со стороны желудочно-кишечного тракта: запор, жажда, тошнота, возникавшие с частотой 1,8–2,3%;
- со стороны мочевыделительной системы: полиурия/поллакиурия, инфекции мочевыводящих путей, частота — 4,3–5,9%;
- генитальные инфекции у мужчин (3,7–4,2%) и женщин (10,4–11,4%).

Наиболее часто возникающими НЯ были генитальные инфекции, что было ожидаемым с точки зрения глюкозурического механизма действия препарата и является класс-специфичным осложнением для всех иНГЛТ-2. Риск генитальных инфекций на фоне применения канаглифлозина соответствует таковому у других представителей класса [36].

Необходимо отметить, что частота развития мочевой инфекции была сопоставимой при приеме канаглифлозина 100 и 300 мг и плацебо и составляла 5,9, 4,3 и 4,0% соответственно [1].

Благодаря инсулиннезависимому механизму действия канаглифлозин имеет низкий риск развития гипогликемии при назначении в монотерапии или в комбинации с ССП, отличный от СМ и инсулина [1].

Важно подчеркнуть, что в целом профили безопасности были сопоставимыми у обеих дозировок (100 и 300 мг) канаглифлозина [35].

Большой объем ценных данных по безопасности был получен в программе CANVAS и исследовании CREDENCE, в которых пациенты принимали канаглифлозин в течение нескольких лет. Очень важно, что в ходе длительного периода наблюдения частота всех НЯ, серьезных НЯ и НЯ, приведших к отмене препарата, была сопоставима между группами канаглифлозина и плацебо. Канаглифлозин ожидаемо чаще вызывал развитие генитальных грибковых инфекций и осмотического диуреза, что

согласуется с данными предшествующих исследований. Однако привлекло внимание не это, а зарегистрированное в программе CANVAS повышение частоты ампутаций на канаглифлозине (6,3 на 1000 пациенто-лет) по сравнению с плацебо (3,4 на 1000 пациенто-лет). Выявленные прогностические факторы риска ампутации были аналогичны в обеих группах: предшествующий анамнез ампутаций, периферическая нейропатия, заболевания периферических артерий и др. Дозировка канаглифлозина 100 мг или 300 мг не влияла на риск ампутаций. При этом пациенты с факторами риска ампутаций получали максимальную пользу от применения канаглифлозина — снижение риска MACE на 19% (ОР 0,81; 95% ДИ 0,66–0,99) [24]. Проведенный дополнительный анализ не выявил увеличения числа провоцирующих ампутации событий при приеме канаглифлозина по сравнению с плацебо, также не обнаружено специфического для канаглифлозина фактора риска ампутаций [37]. В дальнейшем важнейшие данные в отношении риска ампутации были получены в исследовании CREDENCE, куда были включены пациенты с ХБП, альбуминурией, другими сопутствующими заболеваниями, которые априори имели очень высокий риск ампутаций. Было показано, что в этой тяжелой группе пациентов канаглифлозин не повышал риск развития этого нежелательного явления (ОР 1,11; 95% ДИ 0,79–1,56) [32]. В дополнение к этому были получены результаты анализа из реальной клинической практики, в который вошли более 700 000 пациентов с СД2 и который показал отсутствие повышения риска ампутаций у пациентов, получавших канаглифлозин по сравнению с другими иНГЛТ-2 и другими классами ССП [25]. В результате сначала в августе 2020 г. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) [38], а затем в 2021 г. Американская диабетическая ассоциация (ADA) [39] и Российская ассоциация эндокринологов [15] удалили из своих регламентирующих документов специальное предостережение о повышении риска ампутаций на канаглифлозине.

Нужно отметить, что частота ампутаций 6,3 на 1000 пациенто-лет в программе CANVAS у пациентов, получавших канаглифлозин, очень близка к таковой в целом в популяции пациентов с СД2 — 5,6 на 1000 пациенто-лет [40], а также к аналогичной частоте, выявленной в исследованиях EMPA-REG-OUTCOME с эмпаглифлозином (6,5 на 1000 пациенто-лет) [41] и VERTIS-CV с эртуглифлозином (6,3 на 1000 пациенто-лет) [42]. В исследовании DECLARE-TIMI-58 с дапаглифлозином частота ампутаций была ниже (3,6 на 1000 пациенто-лет), что, вероятно, связано с более легкой в отношении ССЗ популяцией пациентов в этом исследовании [43].

Таким образом, в обширной программе клинических исследований канаглифлозин продемонстрировал сбалансированный профиль безопасности, что находит свое отражение в достаточно высокой приверженности к лечению. Так, при ретроспективном анализе данных реальной клинической практики (n= 23 702) было показано, что в течение 1 года приверженность и постоянство терапии были значительно выше на фоне приема канаглифлозина 100 мг или 300 мг по сравнению с дапаглифлозином, арГПП-1 и иДПП-4. При сравнении двух дозировок канаглифлозина оказалось, что пациенты на канаглифлозине 300 мг были более привержены терапии

по сравнению с пациентами, получавшими канаглифлозин 100 мг [44].

Мнение экспертов

Канаглифлозин имеет сбалансированный для обеих дозировок (100 и 300 мг) профиль безопасности, сопоставимый с таковыми для других иНГЛТ-2.

Наибольший риск, связанный с приемом препарата, представляя грибовые генитальные инфекции, частота развития которых была небольшой: 3,7–4,2% у мужчин и 10,4–11,4% у женщин. Стоит отметить, что в 98% случаев имело место лишь однократное развитие генитального кандидоза, и в >99% не требовалось отмены препарата [33]. Данный риск является управляемым и предотвращаемым. Для этого важно объяснить пациенту механизм действия препарата, дать рекомендации по личной гигиене. При появлении первых признаков генитальных инфекций рекомендовано использование противогрибковых препаратов [36].

Канаглифлозин не отличается от других иНГЛТ-2 и остальных ССП по риску ампутаций. Важен регулярный осмотр стоп, который, согласно клиническим рекомендациям, должен проводиться не реже 1 раза в год всем пациентам с СД2 вне зависимости от факта приема иНГЛТ-2, поскольку вероятность ампутации зависит не только от предрасполагающих факторов риска, но и своевременности и уровня оказания помощи.

Назначение канаглифлозина не требует проведения какого-то специального предварительного обследования по сравнению с другими иНГЛТ-2.

Высокая приверженность к лечению канаглифлозином в реальной клинической практике является следствием баланса эффективности, безопасности и удобства приема препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обширная доказательная база и опыт клинического применения делают канаглифлозин одним из наи-

более изученных иНГЛТ-2. Канаглифлозин является иНГЛТ-2 с дополнительным по отношению к другим представителям этого класса двойным инсулиннезависимым механизмом действия, связанным с ингибированием не только НГЛТ-2 почек, но также и НГЛТ-1 в кишечнике и почках, что может способствовать лучшему контролю гликемии. Канаглифлозин в дозе 300 мг показывает максимальные эффекты в контроле гликемии и в отношении других кардиометаболических параметров. Канаглифлозин обладает доказанной эффективностью в отношении улучшения СС-прогноза у пациентов с СД2 как с установленными ССЗ, так и факторами риска их развития. Кроме того, канаглифлозин имеет зарегистрированное показание по снижению риска прогрессирования почечных и СС-исходов у пациентов с СД2 и ХБП и может применяться вплоть до терминальной стадии ХБП. Помимо высокой эффективности, канаглифлозин обладает сбалансированным профилем безопасности и переносимости, что делает его препаратом выбора в лечении широкого круга пациентов с СД2.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Совет экспертов, результаты которого легли в основу этой статьи, проводился при поддержке ООО «Мерк».

Конфликт интересов. Все авторы статьи принимали участие в совете экспертов по оценке эффектов канаглифлозина в лечении пациентов с СД2, который проводился при поддержке ООО «Мерк», и результаты которого легли в основу этой статьи.

Участие авторов. Шестакова М.В. — концепция, редактирование и финальное утверждение рукописи; Аметов А.С., Анциферов М.Б., Бардымова Т.П., Валеева Ф.В., Галстян Г.Р., Демидова Т.Ю., Карпова И.А., Киселева Т.П., Майоров А.Ю., Мкртумян А.М., Недогода С.В., Петунина Н.А., Рюткина Л.А., Суплотова, Л.А. Сухарева О.Ю., Фадеев В.В., Шамхалова М.Ш. — написание, редактирование и финальное утверждение рукописи. Все авторы внесли значимый вклад в написание рукописи и подготовку к печати.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Инвокана® ЛП-002977. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7e19c450-bd8a-4fa4-a9f1-f789b8515544&t=
2. Ohgaki R, Wei L, Yamada K, et al. Interaction of the Sodium/Glucose Cotransporter (SGLT) 2 inhibitor Canagliflozin with SGLT1 and SGLT2. *J Pharmacol Exp Ther*. 2016;358(1):94-102. doi: <https://doi.org/10.1124/jpet.116.232025>
3. Polidori D, Sha S, Mudaliar S, et al. Canagliflozin lowers postprandial glucose and insulin by delaying intestinal glucose absorption in addition to increasing urinary glucose excretion: results of a randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Care*. 2013;36(8):2154-2161. doi: <https://doi.org/10.2337/dc12-2391>
4. Stenlöf K, Cefalu WT, Kim KA, et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(4):372-382. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12054>
5. Sha S, Polidori D, Farrell K, et al. Pharmacodynamic differences between canagliflozin and dapagliflozin: results of a randomized, double-blind, crossover study. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(2):188-197. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12418>
6. Lee YJ, Lee YJ, Han HJ. Regulatory mechanisms of Na(+)/glucose cotransporters in renal proximal tubule cells. *Kidney Int Suppl*. 2007;(106):S27-S35. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002383>
7. Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, et al. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes*. 2005;54(12):3427-3434. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.12.3427>
8. Yakovleva T, Sokolov V, Chu L, et al. Comparison of the urinary glucose excretion contributions of SGLT2 and SGLT1: A quantitative systems pharmacology analysis in healthy individuals and patients with type 2 diabetes treated with SGLT2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(12):2684-2693. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13858>
9. Sokolov V, Yakovleva T, Chu L, et al. Differentiating the Sodium-Glucose Cotransporter 1 Inhibition Capacity of Canagliflozin vs. Dapagliflozin and Empagliflozin Using Quantitative Systems Pharmacology Modeling. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2020;9(4):222-229. doi: <https://doi.org/10.1002/psp4.12498>
10. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c). *Diabetes Care*. 2003;26(3):881-885. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.26.3.881>

11. DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med.* 2001;161(3):397-405. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.161.3.397>
12. Wilding JP, Blonde L, Leiter LA, et al. Efficacy and safety of canagliflozin by baseline HbA1c and known duration of type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications.* 2015;29(3):438-444. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2014.12.016>
13. Sinclair A, Bode B, Harris S, et al. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo in older patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of clinical studies. *BMC Endocr Disord.* 2014;14:37. Published 2014 Apr 18. doi: <https://doi.org/10.1186/1472-6823-14-37>
14. Merton K, Davies MJ, Vijapurkar U, et al. Achieving the composite endpoint of HbA1c, body weight, and systolic blood pressure reduction with canagliflozin in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin.* 2018;34(2):313-318. doi: <https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1391759>
15. Дедов И.И., Шестакова М.Б., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом // Сахарный диабет. — 2019. — Т. 22. — С. 1. — С. 1-144. [Dedov IY, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. 9th edition. *Diabetes mellitus.* 2019;22(15):1-144. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM22151>
16. Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2013;382(9896):941-950. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60683-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60683-2)
17. Leiter LA, Yoon KH, Arias P, et al. Canagliflozin provides durable glycemic improvements and body weight reduction over 104 weeks versus glimepiride in patients with type 2 diabetes on metformin: a randomized, double-blind, phase 3 study. *Diabetes Care.* 2015;38(3):355-364. doi: <https://doi.org/10.2337/dc13-2762>
18. Lavallo-González FJ, Januszewicz A, Davidson J, et al. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial. *Diabetologia.* 2013;56(12):2582-2592. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-013-3039-1>
19. Wysham CH, Lefebvre P, Pilon D, et al. An investigation into the durability of glycemic control in patients with type II diabetes initiated on canagliflozin or sitagliptin: A real-world analysis of electronic medical records. *J Diabetes Complications.* 2019;33(2):140-147. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2018.10.016>
20. Blonde L, Patel C, Bookhart B, et al. A real-world analysis of glycemic control among patients with type 2 diabetes treated with canagliflozin versus dapagliflozin. *Curr Med Res Opin.* 2018;34(6):1143-1152. doi: <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1458709>
21. Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ, et al. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18(8):783-794. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12670>
22. Li JW, Badve CV, Zhou Z, et al. The effects of canagliflozin on gout in type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the CANVAS Program. *Lancet Rheumatol.* 2019;1:e220-228. doi: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(19\)30078-5](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(19)30078-5)
23. Cusi K, Bril F, Barb D, et al. Effect of canagliflozin treatment on hepatic triglyceride content and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(4):812-821. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13584>
24. Neal B, Perkovic V, Matthews DR. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(21):2099. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMc1712572>
25. Ryan PB, Buse JB, Schuemie MJ, et al. Comparative effectiveness of canagliflozin, SGLT2 inhibitors and non-SGLT2 inhibitors on the risk of hospitalization for heart failure and amputation in patients with type 2 diabetes mellitus: A real-world meta-analysis of 4 observational databases (OBSERVE-4D). *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(11):2585-2597. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13424>
26. Bailey RA, Wang Y, Zhu V, Rupnow MF. Chronic kidney disease in US adults with type 2 diabetes: an updated national estimate of prevalence based on Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) staging. *BMC Res Notes.* 2014;7:415. doi: <https://doi.org/10.1186/1756-0500-7-415>
27. 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 Nephrol.* 2018;19(1):146. doi: <https://doi.org/10.1186/s12882-018-0942-1>
28. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2020;395(10225):709-733. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30045-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30045-3)
29. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001;345(12):861-869. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011161>
30. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001;345(12):851-860. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011303>
31. Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(12):761-772. doi: <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0406-8>
32. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380(24):2295-2306. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>
33. 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>
34. INVOKANA® prescribing information. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/204042s034lbl.pdf
35. Ussikin K, Kline I, Fung A, et al. Safety and tolerability of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: pooled analysis of phase 3 study results. *Postgrad Med.* 2014;126(3):16-34. doi: <https://doi.org/10.3810/pgm.2014.05.2753>
36. Engelhardt K, Ferguson M, Rosselli JL. Prevention and Management of Genital Mycotic Infections in the Setting of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors. *Ann Pharmacother.* 2021;55(4):543-548. doi: <https://doi.org/10.1177/1060028020951928>
37. Matthews DR, Li Q, Perkovic V, et al. Effects of canagliflozin on amputation risk in type 2 diabetes: the CANVAS Program. *Diabetologia.* 2019;62(6):926-938. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4839-8>
38. FDA removes Boxed Warning about risk of leg and foot amputations for the diabetes medicine canagliflozin (Invokana, Invokamet, Invokamet XR). Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-removes-boxed-warning-about-risk-leg-and-foot-amputations-diabetes-medicine-canagliflozin>
39. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care.* 2021;44(Suppl 1):S111-S124. doi: <https://doi.org/10.2337/dc21-S009>
40. CDC. National Diabetes Statistics Report 2020. Available from: <https://www.cdc.gov/diabetes/library/features/diabetes-stat-report.html>
41. Inzucchi SE, Iliev H, Pfarr E, Zinman B. Empagliflozin and Assessment of Lower-Limb Amputations in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care.* 2018;41(1):e4-e5. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-1551>
42. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1425-1435. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004967>
43. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials [published correction appears in Lancet. 2019 Jan 5;393(10166):30]. *Lancet.* 2019;393(10166):31-39. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32590-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32590-X)
44. Cai J, Divino V, Burudpakdee C. Adherence and persistence in patients with type 2 diabetes mellitus newly initiating canagliflozin, dapagliflozin, dpp-4s, or glp-1s in the United States. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(7):1317-1328. doi: <https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1320277>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

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

Аметов Александр Сергеевич, д.м.н., профессор [Alexander S. Ametov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7936-7619>; eLibrary SPIN: 9511-1413; e-mail: alexander.ametov@gmail.com

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

Бардымова Татьяна Прокопьевна, д.м.н., профессор [Tatiana P. Bardymova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4241-2217>; eLibrary SPIN: 6151-1430; e-mail: tpbardymova@mail.ru

Валеева Фарида Вадутровна, д.м.н., профессор [Farida V. Valeeva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6000-8002>; eLibrary SPIN: 2082-3980; e-mail: val-farida@yandex.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

Демидова Татьяна Юльевна, д.м.н., профессор [Tatiana Y. Demidova, MD, PhD, Professor]; Researcher ID: D-3425-2018; Author ID: 7003771623; eLibrary SPIN: 9600-9796; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

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

Киселева Татьяна Петровна, д.м.н., профессор [Tatyana P. Kiseleva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0425-6567>; eLibrary SPIN: 3072-5384; e-mail: kistapet@mail.ru

Майоров Александр Юрьевич, д.м.н. [Aleksander Y. Mayorov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5825-3287>; eLibrary SPIN: 4275-7779; e-mail: education@endocrincentr.ru

Мкртумян Ашот Мусаелович, д.м.н., профессор [Ashot M. Mkrtumyan, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1316-5245>; Author ID: 513441; eLibrary SPIN: 1980-8700; e-mail: vagrashot@mail.ru

Недогода Сергей Владимирович, д.м.н., профессор [Sergey V. Nedogoda, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5981-1754>; Researcher ID: O-4656-2014; eLibrary SPIN: 7005-7846; e-mail: nedogodasv@mail.ru

Петунина Нина Александровна, д.м.н., профессор [Nina A. Petunina, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9390-1200>; eLibrary SPIN: 9784-3616; e-mail: napetunina@mail.ru

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

Суплотова Людмила Александровна, д.м.н., профессор [Liudmila A. Suplotova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9253-8075>; eLibrary SPIN: 1212-5397; e-mail: suplotovala@mail.ru

Сухарева Ольга Юрьевна, к.м.н. [Olga Y. Sukhareva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3443-7206>; eLibrary SPIN: 5650-4416; e-mail: olgasukhareva@mail.ru

Фадеев Валентин Викторович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Valentin V. Fadeev, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3026-6315>; eLibrary SPIN: 6825-8417; e-mail: walfad@mail.ru

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Шестакова М.В., Аметов А.С., Анциферов М.Б., Бардымова Т.П., Валеева Ф.В., Галстян Г.Р., Демидова Т.Ю., Карпова И.А., Киселева Т.П., Майоров А.Ю., Мкртумян А.М., Недогода С.В., Петунина Н.А., Руюткина Л.А., Суплотова Л.А., Сухарева О.Ю., Фадеев В.В., Шамхалова М.Ш. Канаглифлозин: от гликемического контроля до улучшения сердечно-сосудистого и почечного прогноза у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Резолюция совета экспертов // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №5. — С. 479-486. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12848>

TO CITE THIS ARTICLE:

Shestakova MV, Ametov AS, Antsiferov MB, Bardymova TP, Valeeva FV, Galstyan GR, Demidova TYu, Karpova IA, Kiseleva TP, Mayorov AYu, Mkrtumyan AM, Nedogoda SV, Petunina NA, Ruyatkina LA, Suplotova LA, Sukhareva OYu, Fadeev VV, Shamkhalova MS. Canagliflozin: from glycemic control to improvement of cardiovascular and renal prognosis in patients with type 2 diabetes mellitus. Resolution of Advisory Board. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(5):479-486. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12848>

ДЛЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ФОРСИГА® (ДАПАГЛИФЛОЗИН) ЗАРЕГИСТРИРОВАНО НОВОЕ ПОКАЗАНИЕ: ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК

На данный момент Форсига® (дапаглифлозин) — единственный препарат, доказавший у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) снижение риска прогрессирования почечной патологии, смерти от сердечно-сосудистых и ренальных осложнений на 39% (ОР 0,61%; 95% ДИ 0,51–0,72 $p < 0,001$) [1].**

Практически 20 лет в лечении ХБП не было масштабных инноваций и благодаря новому показанию препарата Форсига® у врачей появляется возможность пациентам с ХБП снизить риск развития ухудшения функции почек, риск сердечно-сосудистой и общей смертности и уменьшить число госпитализаций по причине хронической сердечной недостаточности [1].

Форсига® (дапаглифлозин) — селективный обратимый ингибитор натрийглюкозного котранспортера 2-го типа (НГЛТ-2).

Ингибирование НГЛТ-2 дапаглифлозином вызывает снижение реабсорбции глюкозы из клубочкового фильтра в проксимальных почечных канальцах с сопутствующим снижением реабсорбции натрия, приводя к выведению глюкозы почками и осмотическому диурезу. Таким образом, дапаглифлозин увеличивает доставку натрия к дистальным канальцам, что усиливает канальцево-клубочковую обратную связь и снижает внутриклубочковое давление. В сочетании с осмотическим диурезом приводит к уменьшению перегрузки объемом, снижению артериального давления и уменьшению преднагрузки и постнагрузки, что может оказывать благоприятное влияние на ремоделирование сердца и сохранять функцию почек. Таким образом, дапаглифлозин способен оказывать на сердечно-сосудистую систему и почки благоприятное воздействие [2].

На территории РФ препарат Форсига® применяется по следующим показаниям.

- Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля в качестве монотерапии и комбинированной терапии.
- Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска** для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности.
- Хроническая сердечная недостаточность (II–IV функциональный класс по классификации NYHA) со сниженной фракцией выброса у взрослых пациентов для снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности.

* независимо от наличия сахарного диабета 2 типа и ХСН.

** возраст у мужчин ≥ 55 лет или ≥ 60 лет у женщин и наличие не менее одного фактора риска: дислипидемия, артериальная гипертензия, курение.

1 октября 2021 г. было зарегистрировано новое показание для применения препарата Форсига®: «Хроническая болезнь почек у взрослых пациентов с риском ее прогрессирования для уменьшения риска устойчивого снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации, наступления терминальной стадии хронической почечной недостаточности, смерти от сердечно-сосудистого заболевания и госпитализации по поводу сердечной недостаточности» [2].

Таким образом Форсига® (дапаглифлозин) стал первым в РФ официально одобренным препаратом из группы ингибиторов НГЛТ-2 для пациентов с ХБП вне зависимости от наличия СД 2 типа, терапия дапаглифлозином может быть инициирована у данных пациентов при рСКФ > 25 мл/мин/1,73 м².

Основанием для регистрации нового показания стали результаты исследования Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) — это международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование III фазы с участием 4304 пациентов [1].

Целью исследования являлась оценка эффективности дапаглифлозина в дозе 10 мг по сравнению с плацебо у пациентов с ХБП 2–4-й стадии с повышенной экскрецией альбумина с мочой, независимо от наличия сахарного диабета 2 типа. Дапаглифлозин применяли 1 раз в сутки в дополнение к стандартной терапии. Комбинированной первичной конечной точкой было ухудшение функции почек или риск смерти (определена как общий результат снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) на 50% и более, развития терминальной почечной недостаточности (ТПН) и смерти от сердечно-сосудистых или почечных осложнений). Благодаря высокой эффективности препарата исследование было завершено досрочно. Медиана наблюдения составила 2,4 года [1].

Исследование DAPA-CKD показало, что добавление дапаглифлозина в дозе 10 мг 1 раз в день к стандартной терапии у пациентов с ХБП снижает относительный риск комбинированной первичной конечной точки по сравнению с плацебо на 39% (ОР 0,61; 95% ДИ 0,51–0,72; $P < 0,001$), Number Needed to Treat (NNT) 19 (95% ДИ 15–27). В данном исследовании дапаглифлозин продемонстрировал преимущество в отношении всех вторичных конечных точек. ОР для почечной комбинированной конечной точки (стойкое снижение рСКФ на 50% и более, ТПН или смерть вследствие почечных причин) составило 0,56 (95% ДИ 0,45–0,68; $P < 0,001$); комбинированной конечной точки, включающей сердечно-сосудистую смерть или госпитализацию по поводу сердечной недостаточности — 0,71 (95% ДИ 0,55–0,92; $P = 0,009$); конечной точки смерти от любой причины — 0,69 (95% ДИ 0,53–0,88; $P = 0,004$) [1].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2020;383(15):1436–1446. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>
2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение № ЛП 002596 от 21.08.2014



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.

