

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

Сахарный диабет

Diabetes mellitus

ТОМ 25
выпуск 1 (2022)

научно-практический
медицинский журнал



ЭНЦ Эндокринологический
научный центр



РОССИЙСКАЯ
АССОЦИАЦИЯ
ЭНДОКРИНОЛОГОВ

<https://www.dia-endojournals.ru/>

УЧРЕДИТЕЛИ и ИЗДАТЕЛЬ:

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский
центр эндокринологии Минздрава России
ОО Российская ассоциация эндокринологов

«САХАРНЫЙ ДИАБЕТ»:

Научно-практический рецензируемый медицинский
журнал
Выходит 6 раз в год
Основан в 1998 году

ИНДЕКСАЦИЯ:

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

Рекомендован ВАК

Импакт-фактор РИНЦ 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 Грайвороновский пр-д, дом 4

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

Сдано в набор 20.02.2022 г.
Подписано в печать 11.03.2022 г.
Формат 60X90/8
Печать офсетная
Усл. печ. лист 8. Тираж 5000 экз.
Отпечатано с готовых диапозитивов

Зарегистрирован в Министерстве печати и информации РФ
Reg. № 018338 от 17.12.98 г.
Зарегистрирован в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных технологий и массовых
коммуникаций 04.09.2014 Свидетельство ПИ № ФС 77-59254

ПОДПИСКА:

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

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

Сахарный диабет

Том 25, №1

Январь-Февраль

2022

ДВУХМЕСЯЧНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАВЕДУЮЩАЯ РЕДАКЦИЕЙ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

FOUNDERS & PUBLISHER

Endocrinology Research Centre,
Russian Association of Endocrinologists

INDEXATION

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

SCOPUS metrics	CiteScore 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>

Diabetes Mellitus

Vol. 25 Issue 1 January-February 2022

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
П.А. Белый, К.Р. Дудина, О.О. Знойко, Т.Н. Маркова, И.А. Морозова, Н.П. Блохина, Е.А. Нурмухаметова, Н.Д. Ющук РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ХРОНИЧЕСКОЙ HCV-ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ	Belyi P.A., Dudina K.R., Znoyko O.O., Markova T.N., Morozova I.A., Blokhina N.P., Nurmukhametova E.A., Yushchuk N.D. PREVALENCE OF CHRONIC HCV INFECTION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN RUSSIA
Д.А. Дьяков, О.Е. Акбашева ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС И СИСТЕМА ПРОТЕОЛИЗА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА	Dyakov D.A., Akbasheva O.E. OXIDATIVE STRESS AND PROTEOLYSIS SYSTEM IN TYPE 2 DIABETES
Ф.А. Хайдарова, Н.У. Алимова, А.В. Алиева, А.С. Садыкова, М.Д. Арипова ВЛИЯНИЕ COVID-19-ИНФЕКЦИИ НА РАЗВИТИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ	Khaydarova F.A., Alimova N.U., Alieva A.V., Sadykova A.S., Aripova M.D. IMPACT OF COVID-19 INFECTION ON THE DEVELOPMENT OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS
НОРМАТИВНЫЕ ДОКУМЕНТЫ	REGULATORY DOCUMENTS
И.И. Дедов, Н.Г. Мокрышева, М.В. Шестакова, Т.В. Никонова, А.Ю. Майоров, Г.Р. Галстян, М.Ш. Шамхалова, В.О. Барышева, А.С. Аметов, М.Б. Анциферов, А.Ю. Бабенко, Т.П. Бардымова, Ф.В. Валеева, А.А. Вачугова, Е.Н. Гринева, Т.Ю. Демидова, Т.П. Киселева, М.А. Куницына, Т.Н. Маркова, А.М. Мкртумян, Н.А. Петунина, Л.А. Рюаткина, В.В. Салухов, Л.А. Суплотова, Е.Л. Хадарцева, Ю.Ш. Халимов КОНТРОЛЬ ГЛИКЕМИИ И ВЫБОР АНТИГИПЕРГЛИКЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И COVID-19: КОНСЕНСУСНОЕ РЕШЕНИЕ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ РОССИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ ЭНДОКРИНОЛОГОВ	Dedov I.I., Mokrysheva N.G., Shestakova M.V., Nikonova T.V., Mayorov A.Y., Galstyan G.R., Shamkhalova M.S., Barysheva V.O., Ametov A.S., Antsiferov M.B., Babenko A.Y., Bardymova T.P., Valeeva F.V., Vachugova A.A., Grineva E.N., Demidova T.Y., Kiseleva T.P., Kunitsyna M.A., Markova T.N., Mkrtumyan A.M., Petunina N.A., Ruyatkina L.A., Saluhov V.V., Suplotova L.A., Hadartseva E.L., Halimov Y.S. GLYCEMIA CONTROL AND CHOICE OF ANTIHYPERGLYCEMIC THERAPY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND COVID-19: A CONSENSUS DECISION OF THE BOARD OF EXPERTS OF THE RUSSIAN ASSOCIATION OF ENDOCRINOLOGISTS
ОБЗОРЫ	REVIEWS
М.В. Шестакова, Т.В. Никонова, В.О. Барышева, Н.Г. Мокрышева ВАКЦИНАЦИЯ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ	Shestakova M.V., Nikonova T.V., Barysheva V.O., Mokrysheva N.G. VACCINATION OF PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS
О.К. Викулова, Г.Р. Галстян, М.В. Шестакова АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРА ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА 1 НА СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТЫЕ ИСХОДЫ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА: ОБЗОР ИССЛЕДОВАНИЙ И ОЦЕНКА ЦЕЛЕВОЙ ПОПУЛЯЦИИ ПО ДАННЫМ РЕГИСТРА САХАРНОГО ДИАБЕТА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ	Vikulova O.K., Galstyan G.R., Shestakova M.V. EFFECTS OF GLP-1RAS ON CARDIOVASCULAR OUTCOMES IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS: REVIEW OF REAL-WORLD DATA ON TARGET POPULATIONS FROM DIABETES REGISTRY IN RUSSIAN FEDERATION
Н.И. Волкова, С.О. Паненко ГЕСТАЦИОННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ: ПРОБЛЕМЫ СОВРЕМЕННОГО СКРИНИНГА	Volkova N.I., Panenko S.O. GESTATIONAL DIABETES MELLITUS: CURRENT SCREENING PROBLEMS
КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ	CASE REPORTS
Ю.В. Тихонович, Л.Г. Черных, И.Н. Великанов, В.М. Полякова, Е.В. Васильев, В.М. Петров, Е.В. Шрёдер, Е.В. Главатских, А.Н. Тюльпаков НЕОНАТАЛЬНЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ В СОЧЕТАНИИ С ВРОЖДЕННЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ У ПАЦИЕНТКИ С НОВОЙ ГОМОЗИГОТНОЙ МУТАЦИЕЙ ГЕНА GLIS3	Tikhonovich Y.V., Chernich L.G., Velikanov I.N., Polyakova V.M., Vasilyev E.V., Petrov V.M., Shreder E.V., Glavatskich E.V., Tyulpakov A.N. NOVEL GLIS3 MUTATION IN PATIENT WITH NEONATAL DIABETES MELLITUS AND CONGENITAL HYPOTHYROIDISM (NDH-SYNDROME)
Е.А. Сечко, Т.Л. Кураева, Е.А. Андрианова, Л.И. Зильберман, А.О. Емельянов, Д.Н. Лаптев, О.Б. Безлепкина САХАРНЫЙ ДИАБЕТ MODY, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ ИНСУЛИНА	Sechko E.A., Kuraeva T.L., Andrianova E.A., Zilberman L.I., Emelyanov A.O., Laptev D.N., Bezlepkina O.B. MODY CAUSED BY A MUTATION IN THE INSULIN GENE

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ХРОНИЧЕСКОЙ HCV-ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



© П.А. Белый¹, К.Р. Дудина^{1*}, [О.О. Знойко¹](#), Т.Н. Маркова², И.А. Морозова³, Н.П. Блохина⁴, Е.А. Нурмухаметова⁴, Н.Д. Ющук¹

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

²Городская клиническая больница №52, Москва

³Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова, Москва

⁴Инфекционная клиническая больница №1, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Неблагоприятные исходы хронического гепатита С (ХГС) и сахарного диабета 2 типа (СД2) определяют социально-экономическую значимость сочетанной патологии, поскольку приводят к преждевременной смерти. Доля больных СД2 с маркерами вирусных гепатитов (ВГ) в РФ неизвестна, что не позволяет оценить бремя для государства данной медицинской проблемы.

ЦЕЛЬ. Оценка распространенности сочетанной патологии гепатита С и СД2, а также доли в ее структуре тяжелого поражения печени, по данным анализа первичной медицинской документации 4 московских лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведены ретроспективный анализ медицинской документации пациентов с HCV-инфекцией и СД, обращавшихся в различные периоды в 4 ЛПУ г. Москвы, а также тотальное обследование на наличие анти-HCV в крови всех пациентов с СД, поступавших за определенный промежуток времени в эндокринологическое отделение многопрофильного стационара. Дополнительно для определения доли больных с циррозом печени (ЦП) проведено дообследование пациентов с данной сочетанной патологией в соответствии со стандартами диагностики гепатита С.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Всего по данным 4 ЛПУ г. Москвы за определенный промежуток времени выявлено 2% (105/5298) больных СД с наличием анти-HCV в крови. Соотношение по полу — мужчины:женщины 54 (51%):51 (49%). Преобладали пациенты в возрасте 50–69 лет — 70% (74/105). Серопревалентность HCV в когортах больных СД2 по данным проведенного анализа в 3 ЛПУ: 0,9% (20/2196), 1,9% (8/432), 1,9% (28/1500). Выявлен существенный недостаток, не позволяющий оценить истинную серопревалентность HCV: не все пациенты госпитализировались с результатами обследования на ВГ и не всем среди них назначалось обследование на маркеры ВГ, если оно не было выполнено до госпитализации. Доля больных СД2 с наличием анти-HCV в крови по результатам тотального скрининга (3,7%; 16/432) стала сопоставимой с долей больных СД2 среди пациентов с ХГС, поступавших в инфекционный стационар (4,2%; 49/1170). Доля пациентов с ЦП, по данным анализа медицинской документации инфекционного стационара, — 65% (32/49), в группе больных эндокринологического профиля с проведенным дообследованием — 18% (13/71).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Впервые в РФ получены данные о распространенности HCV-инфекции в сочетании с СД2. Результаты исследования свидетельствуют о необходимости разработки эффективных скрининговых программ для выявления активной HCV-инфекции в группе больных СД, а также среди них пациентов с выраженным фиброзом печени для своевременного проведения высокоэффективной противовирусной терапии, что позволит предотвратить неблагоприятные исходы в отдаленной перспективе.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; хронический гепатит С; вирус гепатита С; цирроз печени; распространенность

PREVALENCE OF CHRONIC HCV INFECTION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN RUSSIA

© Petr A. Belyi¹, Kristina R. Dudina^{1*}, [Olga O. Znoyko¹](#), Tatyana N. Markova², Irina A. Morozova³, Natalia P. Blokhina⁴, Elena A. Nurmukhametova⁴, Nikolay D. Yushchuk¹

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

²City Clinical Hospital №52, Moscow, Russia

³Moscow Clinical Research Center named after Loginov A.S., Moscow, Russia

⁴Infectious Clinical Hospital No. 1, Moscow, Russia

BACKGROUND: The poor outcomes of chronic hepatitis C (CHC) and type 2 diabetes determine the socio-economic significance of the combined pathology since they lead to premature death. The proportion of patients with type 2 diabetes with markers of viral hepatitis (VH) in the Russian Federation is not known, which does not allow us to estimate the burden for the state of this medical problem.

OBJECTIVE: Assessment of the prevalence of concomitant pathology, HCV infection and type 2 diabetes, as well as the proportion of severe liver damage in its structure, according to the analysis of the primary medical records of four Moscow hospitals.

MATERIALS AND METHODS: A retrospective analysis of the medical records of patients with HCV infection and diabetes mellitus, who admitted at different periods to four hospitals in Moscow, was carried out, as well as a total examination for the presence of anti-HCV in the blood of all patients with diabetes who were admitted within a certain period to the endocrinology department of a multidisciplinary hospital. Additionally, to determine the proportion of patients with liver cirrhosis (LC), an additional examination of patients with this combined pathology was carried out in accordance with the standards for the diagnosis of hepatitis C.

RESULTS: In total, according to data from 4 hospitals in Moscow, over a certain period, 2% (105/5298) of diabetes patients with anti-HCV in their blood were identified. Sex ratio for men: women = 54 (51%): 51 (49%). Patients aged 50–69 years prevailed — 70% (74/105). Seroprevalence of HCV in cohorts of patients with type 2 diabetes according to the analysis in 3 health facilities: 0.9% (20/2196), 1.9% (8/432), 1.9% (28/1500). A significant drawback was revealed that did not allow assessing the true seroprevalence of HCV: not all patients were hospitalized with the results of a VH test, and not all of them were assigned an examination for VH markers if it was not performed before hospitalization. The proportion of type 2 diabetes patients with anti-HCV in the blood according to the results of total screening (3.7%; 16/432) became comparable to the proportion of type 2 diabetes patients among patients with CHC admitted to an infectious hospital (4.2%; 49 / 1170). The proportion of patients with LC according to the analysis of the medical records of the infectious hospital is 65% (32/49), in the group of endocrinological patients with additional examination it is 18% (13/71).

CONCLUSION: For the first time in the Russian Federation, data were obtained on the prevalence of HCV infection in combination with type 2 diabetes. The results of the study indicate the need to develop effective screening programs to detect active HCV infection in the group of patients with diabetes, as well as patients among them with severe hepatic fibrosis for the timely conduct of highly effective antiviral therapy, which will prevent poor outcomes in a separate perspective.

KEYWORDS: *diabetes mellitus; chronic hepatitis C; hepatitis C virus; liver cirrhosis; prevalence*

Инфекция, вызываемая вирусом гепатита С (HCV), и сахарный диабет 2 типа (СД2) — распространенные хронические заболевания, накладывающие огромное медицинское и социально-экономическое бремя на системы здравоохранения во всем мире [1, 2].

При инфицировании HCV в большинстве случаев развивается хроническое поражение печени. В настоящее время HCV-инфекция является ведущей этиологической причиной развития цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Хроническую HCV-инфекцию можно рассматривать как системное заболевание, т.к. она индуцирует развитие различных внепеченочных проявлений, к которым, помимо аутоиммунной и лимфопролиферативной патологии, относятся метаболические расстройства (стеатоз печени, метаболический синдром, инсулинорезистентность, СД). Печень играет важную роль в углеводном обмене, в связи с этим при прогрессирующих хронических заболеваниях печени рано или поздно будут развиваться нарушения гомеостаза глюкозы, что уже ранее было продемонстрировано в различных исследованиях [3, 4]. В свою очередь, СД2 является многофакторным заболеванием с многочисленными метаболическими нарушениями, приводящими в конечном итоге к повреждению различных органов и систем с последующим развитием осложнений и неблагоприятных исходов.

Эпидемиологические исследования, подтверждающие связь СД2 и HCV-инфекции, впервые опубликованы в начале 1990-х гг. Было обнаружено, что распростра-

ненность СД2 чаще регистрировалась у пациентов с ЦП, ассоциированным с HCV, чем в группе больных ЦП в исходе других хронических заболеваний печени [5]. Позже стали появляться научные работы, свидетельствующие о существенной роли СД2 в формировании ЦП и рассматривающие данное метаболическое расстройство как дополнительный значимый фактор риска развития ЦП у пациентов с ХГС [6, 7]. Анализ серопревалентности HCV-инфекции в различных странах показал более высокую распространенность инфицированных HCV в группе пациентов с СД при сравнении с контрольной группой и более высокую распространенность СД в группе пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС) при сравнении с группой HCV-негативных лиц [8–10].

ЦЕЛЬ

Оценка распространенности сочетанной патологии HCV-инфекции и СД2, а также доли в ее структуре тяжелого поражения печени, по данным анализа первичной медицинской документации 4 московских ЛПУ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Выполнено ретроспективное наблюдательное многоцентровое выборочное исследование. Для реализации поставленной цели дополнительно проведены наблюдательные проспективные выборочные исследования.

Место и время проведения исследования

Исследование проводилось в следующих ЛПУ г. Москвы:

- ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №1» ДЗ г. Москвы (ИКБ №1): с 01.01.2014 по 31.12.2014;
- ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» ДЗ г. Москвы (ГКБ №52) — с 01.01.2014 по 31.08.2016; 2017–2018 гг.;
- ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (НМИЦЭ): с 01.07.2014 по 31.08.2015;
- ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» ДЗ г. Москвы (МКНЦ им. А.С. Логинова): с 15.12.2016 по 24.03.2017; 2017–2018 гг.

Способ формирования изучаемой популяции

Формирование исследуемой группы строилось путем сплошного включения наблюдений, согласно критериям соответствия и исключения.

Критерии соответствия

Критерии включения: взрослые пациенты женского и мужского пола старше 18 лет с наличием маркеров вирусных гепатитов в крови, СД1 и СД2.

Критерии исключения: наличие ВИЧ-инфекции.

Описание исследования

Исследование состояло из нескольких этапов.

На первом этапе работы проведен ретроспективный анализ первичной медицинской документации пациентов, обращавшихся в различные периоды за медицинской помощью в 4 ЛПУ г. Москвы. В инфекционном стационаре проанализирована первичная документация всех пациентов, которые обратились за определенный период времени по поводу обследования и лечения хронических вирусных гепатитов (ХВГ) с различными стадиями фиброза печени (F0–F4). Проанализированы истории болезни с последующим изучением амбулаторных карт выявленных пациентов с сочетанной патологией (ХВГ+СД), состоявших на учете в консультативно-диагностическом отделении «Центр по лечению хронических вирусных гепатитов» ИКБ №1 (ГЦ ИКБ №1). В медицинских учреждениях эндокринологического профиля изучалась медицинская документация пациентов, у которых поводом для обращения за медицинской помощью явились СД1 и СД2. Параллельно в группе пациентов с сочетанной патологией, СД2 и хронической HCV-инфекцией, оценивалась тяжесть поражения печени (стадия фиброза печени). В ГКБ №52 и МКНЦ им. А.С. Логинова изучались истории болезни пациентов с СД, поступавших в отделение эндокринологии, в НМИЦЭ — анализировались амбулаторные карты больных с СД.

Проанализировав первичную медицинскую документацию ГКБ №52 и НМИЦЭ, было принято решение в отделении эндокринологии МКНЦ им. А.С. Логинова параллельно с анализом историй болезни провести тотальное скрининговое обследование на наличие анти-HCV в крови всех пациентов с СД, поступавших в анализируемый период времени (с 15.12.2016 по 24.03.2017).

На заключительном этапе исследования для определения доли больных с тяжелым поражением пече-

ни пациентам с СД2 и сопутствующей HCV-инфекцией, госпитализированным в отделения эндокринологии в МКНЦ им. А.С. Логинова и ГКБ №52 в 2017–2018 гг., было рекомендовано явиться на консультацию к сотрудникам кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Критерии исключения пациентов на этом этапе исследования: возраст <18 лет, наличие HBV- и ВИЧ-инфекции. После анализа медицинской документации при отсутствии результатов исследований, позволяющих диагностировать активную HCV-инфекцию, для установления точного диагноза проводилось дообследование в соответствии со стандартами диагностики гепатита С (выявление РНК HCV в крови, при ее наличии — определение генотипа HCV с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени (Real-Time PCR); неинвазивная диагностика стадии фиброза печени с помощью транзитной фиброэластометрии (ТФ)). Определение стадии фиброза печени выполнено аппаратом Fibroscan FS-502 (Echocsons, Франция) с помощью ультразвуковых датчиков (M+ probe применялся у пациентов с окружностью грудной клетки от 75 см до 110 см; XL+ probe — у лиц с избыточным весом/ожирением и окружностью грудной клетки >110 см).

Основной исход исследования

Оценка распространенности СД среди пациентов с вирусными гепатитами и маркеров HCV-инфекции в группе больных СД.

Дополнительный исход исследования

Определение доли больных с тяжелым поражением печени среди пациентов с СД2 и сопутствующей хронической HCV-инфекцией.

Этическая экспертиза

Данное исследование не нуждалось в проведении этической экспертизы (ретроспективно анализировалась первичная медицинская документация пациентов, части пациентов проведены рутинные исследования для выявления и уточнения диагноза (вирусного поражения печени), дополнительного медикаментозного вмешательства не было).

Статистический анализ

Статистический анализ выполнен с использованием программных пакетов Microsoft Office 2010, MacChiSquare 1.2.0.0 (Marley W. Watkins, США). Для описания и сравнения полученных результатов исследования в различных группах использовались следующие статистические показатели: абсолютные значения, средние значения, процентное распределение. Оценку различий между группами проводили при помощи критерия χ^2 с поправкой Йейтса. Различия между сравниваемыми показателями считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Первый этап исследования

Результаты анализа первичной медицинской документации 4 стационаров г. Москвы представлены в табл. 1.

Таблица 1. Результаты анализа первичной медицинской документации 4 стационаров г. Москвы

Показатель	Медицинские учреждения г. Москвы			
	ИКБ №1	МКНЦ	ГКБ №52	НМИЦЭ
Количество ИБ/АК, n	1170	432	2196	1500
ХГВ без СД, n (%)	242 (20,7)	-	-	-
ХГС без СД, n (%)	928 (79,3)	-	-	-
СД без ВГ, n (%)	-	419 (97)	2162 (98,5)	1470 (98)
СД+ВГ, n (%)	52 (4,4)	13 (3)	34 (1,5)	30 (2)
СД 1 типа	1 (2)	3 (23)	12 (35,3)	16 (53,3)
СД 2 типа	51 (98)	10 (77)	22 (64,7)	14 (46,7)
ГВ+СД 1 и 2 типа, n (%)	3 (0,2)	2 (0,5)	3 (0,1)	2 (0,1)
ГС+СД 1 и 2 типа, n (%)	49 (4,2)	11 (2,5)	31 (1,4)	28 (1,9)
ХГС+СД 2 типа, n (%)	49 (4,2)	8 (1,9)	20 (0,9)	28 (1,9)
мужчины, n (%)	21 (43)	3 (37,5)	13 (65)	17 (61)
женщины, n (%)	28 (57)	5 (62,5)	7 (35)	11 (39)
средний возраст, M±m	58,9±1,3	60,3±3,1	59,4±3,1	50,1±2,2
(диапазон от и до)	38–83	40–76	35–83	25–70

Примечание. ИКБ №1 — Инфекционная клиническая больница №1; МКНЦ — Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова; ГКБ №52 — Городская клиническая больница №52; НМИЦЭ — Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; ИБ — история болезни; АК — амбулаторная карта; ХГВ — хронический гепатит В; ХГС — хронический гепатит С; ВГ — вирусный гепатит; ГВ — гепатит В (HBsAg в крови — положительно); ГС — гепатит С (анти-НСV в крови — положительно).

Доля пациентов с сочетанной патологией (вирусный гепатит + СД) оказалась выше (4,4%, 52/1170) в когорте больных, поступавших в инфекционный стационар для обследования и лечения вирус-индуцированного хронического заболевания печени (ХЗП), и была обусловлена в основном HCV-инфекцией (94%, 49/52; HBV-инфекция — 6%, 3/52, $p < 0,001$).

Всего по данным 4 ЛПУ г. Москвы за определенный промежуток времени выявлено 2% (105/5298) больных СД с наличием только анти-НСV в крови. Соотношение по полу было сопоставимо (мужчины:женщины 54 (51%):51 (49%), $p > 0,05$). Более низкий средний возраст зарегистрирован у пациентов в НМИЦЭ, куда чаще (53%) обращались больные СД1, минимальный возраст которых был ниже по сравнению с группой пациентов с СД2.

Для стратификации пациентов по возрасту был выбран интервал 10 лет. В целом когорта пациентов с сочетанной патологией, СД2 + HCV-инфекция, была представлена преимущественно (70%) пациентами в возрасте 50–59 (37%, 39/105) и 60–69 лет (33%, 35/105) (рис. 1).

Анализ историй болезни больных ХГС с сопутствующим СД2, поступавших в инфекционный стационар, показал:

1. давность обнаружения анти-НСV в крови отмечена в 92% ($n=45$) случаев, из них на учете в ГЦ ИКБ №1 состояли 35 (71%) человек;
- у большинства пациентов (96%, 47/49) анти-НСV в крови выявлены при случайном обследовании (в том числе, перед плановой госпитализацией или во время беременности); у остальных — во время госпитализации по поводу гепатита неясной этиологии

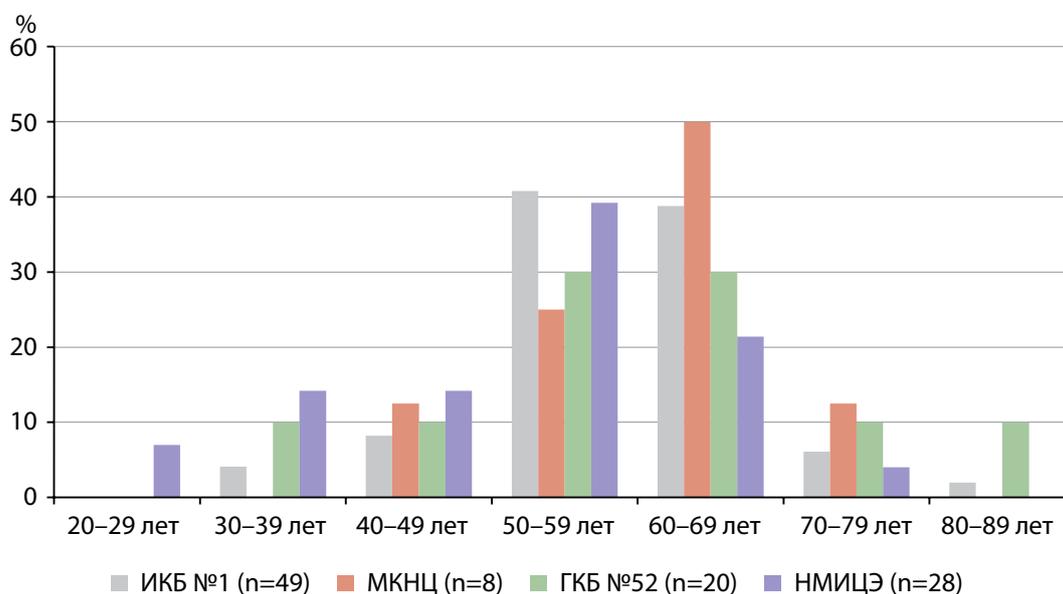


Рисунок 1. Распределение по возрастным группам доли пациентов с наличием анти-НСV в крови и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа.

(2%, n=1) и при обследовании по поводу повышения активности аланинаминотрансферазы/аспартатаминотрансферазы (АлАТ/АсАТ) в крови (2%, n=1); в анамнезе данные о парентеральных вмешательствах и переливаниях крови — у 5 (10%) человек;

- длительность выявления антител к HCV — от 2 до 22 лет; в течение ≥ 10 лет — у 26 (53%) человек;
- 2. генотип HCV указан только у 8 (16%) человек;
- 3. результаты анализируемых лабораторных показателей крови:
 - средние значения активности АлАТ — 122 Ед/л, АсАТ — 98 Ед/л, протромбинового индекса — 90%;
 - тромбоцитопения, являющаяся гематологическим проявлением ЦП, диагностирована у 57% (28/49) пациентов (из них в 7% (2/28) случаев показатель тромбоцитов был $< 50 \times 10^9/\text{л}$);
 - уровень альфа-фетопротеина определен у 61% (30/49) пациентов, среди них в 33% (10/30) случаев его уровень был выше 10 МЕ/мл (максимальный уровень — 3000 МЕ/мл; при дополнительном обследовании у 1 пациента выявлена ГЦК, еще у одного — подозрение на ГЦК);
- 4. результаты инструментального обследования:
 - УЗИ органов брюшной полости выполнено в 94% (46/49) случаев, по результатам которого у 74% (34/46) пациентов диагностирован жировой гепатоз;
 - по данным эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), проведенной в 71% (35/49) случаев, варикозное расширение вен пищевода (ВРВП) различной степени, одно из основных проявлений синдрома портальной гипертензии, выявлено в 51% (18/35) случаев (из них у 55% (10/18) — ВРВП 3-й степени);
 - стадия фиброза печени указана у 49% (24/49) пациентов, среди них ЦП, по данным УЗИ органов брюшной полости и ЭГДС, диагностирован у 75% (18/24) человек.

Анализ амбулаторных карт выявленных пациентов с сочетанной патологией в инфекционном стационаре позволил получить дополнительную информацию об особенностях течения HCV-индуцированного ХЗП в группе пациентов с сопутствующим СД2. В целом генотип HCV определен у 63% (31/49) больных. Доминировало инфицирование генотипами 1 и 3 HCV, при этом достоверно выше была доля пациентов (55%, 17/31), инфицированных генотипом 1 (*нетипированный генотип 1* — 3%/1; *генотип 1a* — 3%/1; *генотип 1b* — 49%/15) по сравнению с группами пациентов, инфицированных генотипом 3, — 19%/6 (*нетипированный генотип 3* — 6%/2; *генотип 3a* — 13%/4), генотипом 2 — 10%/3 (*нетипированный генотип 2* — 7%/2; *генотип 2a* — 3%/1) и микст-генотипами — 16%/5 (*генотип 1a/1b* — 10%/3; *генотип 3a/1b* — 3%/1; *генотип 3a/3b* — 3%/1); $p=0,0038$, $p=0,0014$ соответственно.

Комплексный анализ результатов проведенного обследования больных ХГС, протекающим на фоне СД2, в целом позволил в 65% (32/49) случаев диагностировать ЦП (клинически — 56% (18/32); ТФ — 22% (7/32); пункционная биопсия печени — 22% (7/32)). Распределение стадий ЦП по шкале Чайлда–Пью среди диагностированных случаев: класс А — 53% (n=17), класс В — 28% (n=9), класс С — 19% (n=6).

Таким образом, проведенный ретроспективный анализ первичной медицинской документации в ин-

фекционном стационаре выявил ряд дефектов при ее оформлении. Истинную долю пациентов с тяжелым поражением печени среди больных ХГС и сопутствующим СД2, поступавших в инфекционный стационар для лечения и обследования по поводу вирус-индуцированного ХЗП, удалось установить только при комплексном анализе результатов обследования, отраженных в историях болезни и амбулаторных картах. Существенная доля (43%; 14/32) больных ЦП была выявлена при проведении ТФ и пункционной биопсии печени, до дебюта клинико-лабораторных проявлений тяжелого поражения печени.

Далее был проведен ретроспективный анализ медицинской документации пациентов с СД2 и наличием анти-HCV в крови, поступавших с клинической картиной субкомпенсации или декомпенсации СД2 в различные периоды в эндокринологические отделения 2 многопрофильных стационаров г. Москвы (ГКБ №52 (n=20) и МКНЦ им А.С. Логинова (n=8)), который показал:

1. у большинства пациентов анти-HCV в крови выявлены во время текущей госпитализации (75%, 15/20 и 62,5%, 5/8), у остальных — ранее в различных ЛПУ г. Москвы, причем только у 1 пациента по данным анамнеза известно о наблюдении в ГЦ ИКБ №1;
2. данные эпидемиологического анамнеза пациентов с наличием антител к HCV в крови в медицинской документации 2 стационаров эндокринологического профиля не отражены;
3. среди 8 пациентов с наличием анти-HCV в крови, выявленных ранее в других ЛПУ, генотип HCV (3a/3b) указан только у 1-го пациента, который был определен во время обследования в ГЦ ИКБ №1 в 2011 г.; проводилось ли определение РНК HCV в крови у остальных 7 пациентов — неизвестно;
4. результаты анализируемых лабораторных показателей крови по данным ГКБ №52 и МКНЦ им А.С. Логинова:
 - средние значения активности АлАТ — 76 Ед/л и 72 Ед/л, АсАТ — 70 Ед/л и 49 Ед/л; протромбинового индекса — 91 и 84% соответственно;
 - тромбоцитопения выявлена в 60% (12/20) случаев (количество тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$ не зарегистрировано) и в 25% (2/8) случаев (количество тромбоцитов $< 100 \times 10^9/\text{л}$ не зарегистрировано) соответственно;
5. результаты инструментального обследования:
 - в подавляющем большинстве (80% (16/20) и 87,5% (7/8)) случаев выполнено УЗИ органов брюшной полости, в результатах которого указание на наличие жирового гепатоза было у 31% (5/16) и 43% (3/7) пациентов соответственно;
 - ЦП был диагностирован у 10% (2/20) пациентов: у одного пациента — по данным УЗИ органов брюшной полости и ЭГДС при обследовании во время текущей госпитализации; у второго пациента — по данным ТФ (F4 — 26 кПа) во время обследования в ГЦ ИКБ №1 и объемное образование печени по данным УЗИ во время текущей госпитализации; у остальных пациентов стадии фиброза печени неизвестны;
6. консультация узкого специалиста (гастроэнтеролога, гепатолога) по поводу вирусного гепатита в истории болезни — у 15% (3/20) и 37,5% (3/8) человек соответственно.

Ретроспективный анализ медицинской документации больных СД2, обращавшихся за медицинской помощью в НИИЦЭ, позволил выявить группу пациентов с указаниями на сопутствующий вирусный гепатит С в амбулаторной карте. К сожалению, статус HCV-инфекции (реконвалесценция в исходе острого гепатита С или формирование хронического гепатита С) определить не удалось, т.к. отсутствовала информация об особенностях ее клинического течения и результатах лабораторно-инструментальных исследований.

Таким образом, при анализе первичной медицинской документации 3 ЛПУ эндокринологического профиля обращало на себя внимание, что у пациентов с различным течением СД2 в подавляющем большинстве антитела к HCV выявлены во время госпитализации в эндокринологическое отделение. Существенным недостатком оформления медицинской документации являлось отсутствие указаний на эпидемиологический анамнез в случае, если антитела к HCV в крови были впервые выявлены при обследовании во время текущей госпитализации (в частности, данные о наличии/отсутствии факта переливания крови, выявлении маркеров вирусных гепатитов ранее в течение жизни и др.). У пациентов с ранее выявленными анти-HCV в крови в основном отсутствовали данные о наблюдении и обследовании в каком-либо специализированном учреждении по поводу вирус-индуцированного ХЗП. Нередко в карте пациента вообще отсутствовали результаты исследования крови на наличие/отсутствие маркеров вирусных гепатитов (ни по данным анамнеза жизни, ни как результат исследования крови во время текущей госпитализации).

Второй этап исследования

Безусловно, не вызывает сомнения тот факт, что часть больных с сопутствующим ХГС в популяции пациентов с СД остается недообследованной. Корректно оценить долю больных СД2, инфицированных HCV, можно только при проведении тотального скрининга всех поступающих в стационар за определенный промежуток времени. В связи с чем было решено провести определение анти-HCV в крови у всех пациентов, поступавших в отделение эндокринологии МКНЦ им. А.С. Логинова на протяжении 4 мес. По результатам тотального скринингового исследования доля больных СД2, инфицированных HCV, составила 3,7% (16/432), что вдвое больше доли (1,9%, 8/432) HCV-позитивных пациентов, которая была выявлена при анализе первичной документации больных СД, поступавших в отделение эндокринологии МКНЦ им. А.С. Логинова за этот промежуток времени.

Третий этап исследования

Анализируя клинико-лабораторные данные пациентов с СД2 и обнаружением анти-HCV в крови, внимание было обращено на наличие тромбоцитопении у значительного числа больных с различными изменениями в печени по данным УЗИ органов брюшной полости и в ряде случаев без указаний на формирование ЦП. Кроме того, для диагностики ХЗП, ассоциированного с активной HCV-инфекцией, недостаточно иметь данные только о наличии антител к HCV в крови. Совершенно очевидно, что эта категория пациентов нуждается в дообследовании для уточнения диагноза, поэтому на заключитель-

ном этапе исследования пациентам с СД2 и наличием анти-HCV в крови, проходившим стационарное обследование и лечение в эндокринологических отделениях 2 лечебных учреждений ДЗ г. Москвы в 2017–2018 гг., было рекомендовано обратиться на кафедру инфекционных болезней и эпидемиологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова для дообследования в соответствии с национальными клиническими рекомендациями «Хронический вирусный гепатит С у взрослых»: определение РНК HCV в крови методом ПЦР (при ее наличии — генотип HCV) и стадии фиброза печени с помощью ТФ.

Проанализирована медицинская документация 71 больного. Соотношение мужчины/женщины составило 40 (56%)/31 (44%), средний возраст — $55,5 \pm 1,6$ года (от 31 до 83 лет). Поводом для госпитализации больных в большинстве случаев являлась декомпенсация СД. Инсулинотерапию получали треть (31%, 22/71) пациентов.

Для углубленного обследования всего обратились 45% (32/71) больных. В первую очередь был проведен сбор эпидемиологического анамнеза. Факторы риска инфицирования HCV выявлены у 75% (24/32) пациентов за ≥ 12 мес до момента обнаружения анти-HCV в крови, у остальных они отсутствовали. В подавляющем большинстве (94%, 30/32) случаев определение РНК HCV и генотипа вируса выполнено впервые в рамках данного исследования. Чаще выявлялся генотип 1 HCV — в 60% (18/30) случаев, реже генотип 3 (27%/8) и генотип 2 (13%/4), $p=0,0069$. РНК HCV в крови не выявлена только у 2 (6%) пациентов. Повышение уровня альфа-фетопротеина зафиксировано у 12% (4/32, от 0,5 до 130 МЕ/мл).

Согласно данным выписных эпикризов из историй болезни, ХГС с исходом в ЦП диагностирован в 11% (8/71) случаев стандартными лабораторно-инструментальными методами (общий и биохимический анализ крови, коагулограмма, УЗИ органов брюшной полости, ЭГДС). По данным выписного эпикриза 39 человек, не явившихся на углубленное обследование, еще у 8 (21%) пациентов имелась тромбоцитопения без иных клинико-лабораторных признаков ЦП. Всем 32 больным была выполнена ТФ, при этом стадия фиброза печени F4 дополнительно диагностирована у 16% (5/32) больных, из которых только у 1 пациента в сочетании с тромбоцитопенией. В целом ЦП выявлен в 18% (13/71) случаев. После проведенного обследования пациентам рекомендовано обратиться в специализированные профильные учреждения (т.к. не все пациенты являлись жителями г. Москвы) для лечения ХГС и последующего наблюдения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Распространенность многообразной HCV-инфекции во всем мире варьирует и в среднем колеблется в пределах 2–3% [11]. Данные по частоте встречаемости маркеров HCV-инфекции значительно различаются в регионах РФ. Так, в 2017 г. опубликованы исследования по серопревалентности HCV в различных возрастных группах условно здорового населения ряда регионов России. Маркеры вирусного гепатита С выявлены практически во всех возрастных группах взрослого населения РФ. Антитела к HCV в крови выявлены в 2,6% (126/4764) случаев, доля пациентов с наличием РНК HCV в крови — в 1,1% (50/4764) случаев. В Московской области доля лиц

с наличием анти-НСV в крови составила 1,7% [12]. При изучении интенсивности циркуляции НCV на территории Хабаровского края средняя распространенность анти-НСV в крови среди обследованных лиц составила 9,3% (87/940), а доля лиц с активной НCV-инфекцией среди них — 4,2% (39/940) [13]. Как видно, распространение НCV в обследуемых регионах значимо различается, что необходимо учитывать при разработке скрининговых программ в субъектах РФ.

Эпидемиологические исследования, посвященные оценке распространенности хронической НCV-инфекции в популяции больных СД2, в России ранее не проводились. В проведенной работе впервые показано, что частота выявления основного скринингового маркера вирусного гепатита С (анти-НСV в крови) в группе пациентов с СД2, которые обращались за эндокринологической помощью в профильные медицинские учреждения, колебалась от 0,9% до 1,9%. В то же время тотальное скрининговое обследование за определенный промежуток времени позволило практически в 2 раза (3,7%) увеличить число выявленных больных СД2 с серологическим маркером НCV-инфекции. Доля больных СД2 с наличием анти-НСV в крови по результатам тотального скрининга стала примерно сопоставима с долей больных СД2 среди пациентов с ХГС, поступавших в инфекционный стационар для обследования и лечения НCV-индуцированного поражения печени (4,2%, см. табл. 1).

В проведенном исследовании среди госпитализированных в инфекционный стационар доминировали (79%) пациенты с НCV-индуцированным ХЗП, что еще раз подтверждает ведущую роль НCV в этиологической структуре ХЗП. У большинства пациентов с ХГС и сопутствующим СД2 диагностировано тяжелое поражение печени, и практически у половины из них поводом для госпитализации была декомпенсация ЦП, что свидетельствует о существенном социально-экономическом бремени данной сочетанной патологии. Суммарная доля пациентов с сочетанной патологией (НСV-инфекция + СД2) оказалась сопоставимой с ранее проведенными зарубежными эпидемиологическими исследованиями, показавшими значимую распространенность антител к НCV у больных СД2 [14]. Так, по данным эпидемиологического исследования, опубликованного еще в 1999 г., распространенность антител к НCV у больных СД2 составила 4,2% по сравнению с 1,6% в группе контроля (пациенты с заболеваниями щитовидной железы) [15].

Один из важных аспектов при наблюдении пациента — установление точного диагноза. Хотелось бы напомнить о том, что наличие анти-НСV в крови свидетельствует как о текущей, так и о ранее перенесенной инфекции. И выявления только специфических антител к НCV недостаточно для постановки окончательного диагноза. Как известно, ХГС диагностируется при наличии данных эпидемиологического анамнеза, свидетельствующих о наличии маркеров активной НCV-инфекции более 6 мес, в сочетании с данными эпидемиологического анамнеза и результатами лабораторно-инструментальных исследований. Для установления активности инфекционного заболевания требуется обязательное исследование крови на наличие РНК НCV в крови (или core Ag НCV).

Проведенное дообследование в рамках данного исследования позволило диагностировать преимущественно активную НCV-инфекцию, а также выявить небольшую часть пациентов, у которых, по данным молекулярно-генетического исследования, РНК НCV в крови не обнаружена. Это могут быть спонтанные реконвалесценты ранее перенесенного острого гепатита С или пациенты с ложноположительным тестом при проведении скрининга. При отсутствии в крови РНК НCV методом ПЦР, анти-НСV в крови при проведении повторного скринингового теста и однократного подтверждающего теста методом ИФА первичный скрининговый тест, анти-НСV «+», необходимо расценивать как ложноположительный. В случае положительного результата подтверждающего теста, определяющего антитела к НCV в крови, в дальнейшем не реже 1 раза в 6 мес в течение 2 лет проводится динамическое лабораторное обследование на наличие/отсутствие РНК НCV в крови. Через 2 года при наличии специфических антител и отсутствии РНК НCV в крови пациенты считаются реконвалесцентами гепатита С: они не подлежат дальнейшему диспансерному наблюдению и им не требуется проведение противовирусной терапии (ПВТ).

Следует помнить и о том, что, согласно санитарно-эпидемиологическим правилам, касающимся профилактики вирусного гепатита С, в случае первичного обнаружения анти-НСV в крови в стационаре пациента должен осмотреть врач-инфекционист в течение 24 ч с момента выявления маркера вирусного гепатита, а подтверждение диагноза должно быть проведено в течение первых 14 календарных дней. В рамках проведенного анализа медицинской документации стационаров эндокринологического профиля выявлено отсутствие в 100% случаев осмотра врача-инфекциониста при первичном выявлении анти-НСV в крови у больных СД2, а это необходимо для корректной трактовки полученного результата лабораторного исследования и проведения в дальнейшем определенных лечебно-диагностических и профилактических мероприятий.

Бремя СД неуклонно растет, преимущественно за счет СД2, на долю которого приходится >90% всех случаев. Проведенный национальный клинико-статистический анализ по данным регистра СД на 01.01.2021 г. показал, что за последние 5 лет снижается доля умерших вследствие причин, непосредственно связанных с СД. В 2020 г. отмечается значительное увеличение доли умерших от других установленных причин смерти до 15,3% при СД2, что во многом обусловлено пандемией COVID-19. В то же время с 2016 г. увеличились доли умерших, которые учитывались в таких рубриках структуры других установленных причин смерти при СД2, как «заболевания печени, поджелудочной железы, органов ЖКТ» с 0,88 до 2,89% и «инфекции, сепсис» с 0,37 до 0,86% [16]. Вероятно, определенный вклад в динамику структуры смертности вносит и сочетание СД2 с ХГС, так как их взаимное влияние увеличивает риск формирования ЦП и рака печени.

В настоящее время врачи общей практики, а также узкие специалисты недооценивают степень риска для пациента при наличии этой сочетанной патологии. Как показало данное исследование, не всем пациентам с СД выполняется обследование на наличие маркеров

вирусных гепатитов как на амбулаторном этапе, так и при стационарном обследовании. Хотя согласно ранее действующим (СП 3.1.3112-13 «Профилактика вирусного гепатита С») и новым Санитарно-эпидемиологическим правилам (приложение 17 к СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней»), к контингентам, подлежащим обязательному обследованию на наличие анти-НСV в сыворотке (плазме) крови, относятся больные с хроническими заболеваниями, в том числе с поражениями печени. Это обследование необходимо проводить в процессе первичного клинико-лабораторного обследования. Кроме того, в большинстве случаев больным СД2 и хронической НCV-инфекцией своевременно не проводится должный объем диагностических исследований в соответствии с национальными стандартами обследования больных гепатитом С, что не позволяет определить показания для проведения ПВТ.

Для выбора оптимальной схемы противовирусной терапии при выявлении хронической НCV-инфекции необходимо знать генотип НCV и стадию фиброза печени. Роль генотипа НCV в развитии СД2 не ясна. Ряд исследований демонстрирует высокую частоту сочетанной патологии при инфицировании генотипом 3 НCV [10, 17], в других исследованиях ХГС в сочетании с СД2 чаще регистрировался у пациентов, инфицированных генотипом 2a НCV [15], или, как и в нашем исследовании, при инфицировании пациентов генотипом 1 НCV [18]. Возможно, генотип НCV не оказывает значимого влияния на формирование данной сочетанной патологии.

Хорошо известно, что ХГС в основном протекает без клинической симптоматики, поэтому ведущую роль в постановке диагноза играют результаты лабораторно-инструментального обследования. Объем лечебно-диагностических мероприятий целиком и полностью зависит от точности диагноза. По данным ретроспективного анализа первичной медицинской документации 4 стационаров г. Москвы у значимой части больных ХГС, протекающим на фоне СД2, диагностировано тяжелое поражение печени, являющееся показанием для безотлагательного проведения высокоэффективной противовирусной терапии, а в ряде случаев — для трансплантации печени. Благодаря проведенному дообследованию в рамках настоящей НИР в группе больных СД2 с наличием анти-НСV в крови показания для назначения противовирусной терапии больным ХГС с различными стадиями фиброза печени выявлены у 94% (28/30), а безотлагательное ее проведение требовалось 17% (5/30) пациентов с формированием ЦП в исходе ХГС.

Отсутствие проведения противовирусной терапии ввиду неадекватного обследования является одной из ведущих причин развития тяжелого поражения печени (ЦП) у значимой части больных СД2, инфицированных НCV. Это необходимо учитывать при оценке риска развития тяжелых осложнений и летальных исходов. В настоящее время лечение гепатита С противовирусными препаратами с прямым противовирусным действием снижает смертность от осложнений этих 2 заболеваний, поскольку эрадикация НCV ведет к уменьшению риска развития цирроза и рака печени, что, в свою очередь, улучшает углеводный обмен. Проведенные исследования демонстрируют, помимо регресса фиброза печени,

снижение уровня гликированного гемоглобина у пациентов с достижением устойчивого вирусологического ответа (выздоровление после проведенного лечения). Нормализация уровня гликемии и отказ от гипогликемических препаратов у большей части пациентов являются вескими аргументами в пользу существенной роли НCV в развитии СД у больных НCV-индуцированным заболеванием печени [19]. Значительно снижается и риск развития ГЦК через 2 года после достижения устойчивого вирусологического ответа [20].

В настоящее время ХГС излечим практически у всех пациентов при проведении, чаще короткими курсами, противовирусной терапии препаратами с прямым противовирусным действием. Для достижения одной из целей глобальной стратегии ВОЗ по вирусному гепатиту (к 2030 г. выявление 90% случаев и снижение на 65% смертности от НCV-инфекции) крайне важно сосредоточиться на выявлении имеющихся случаев заболевания, что позволит снизить темпы распространения НCV, и пациентов с прогрессирующим течением ХГС для проведения эффективной противовирусной терапии. Своевременное выявление выраженного фиброза/цирроза печени и ранняя диагностика ГЦК значимо снижают вероятность неблагоприятного исхода заболевания в долгосрочной перспективе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эпидемиологическое исследование серопревалентности НCV в когорте больных СД, проведенное впервые в РФ, показало значимость тотального скрининга пациентов СД на маркеры вирусных гепатитов для определения истинной распространенности хронической НCV-инфекции в этой группе. Имеющиеся данные только частично отражают реальную картину распространенности НCV. Необходима разработка эффективных скрининговых программ для выявления НCV-инфицированных лиц в группе пациентов с СД и другими метаболическими расстройствами, а также пациентов с выраженным фиброзом печени для проведения высокоэффективной противовирусной терапии. Риск развития неблагоприятных исходов зависит от стадии заболевания, что определяет важность своевременной диагностики прогрессии фиброза печени. Нередко ХГС впервые дебютирует при декомпенсации ЦП, в связи с чем регулярный скрининг, направленный на выявление инфекционного процесса и определение стадии фиброза печени, позволит диагностировать заболевание на более ранних его стадиях. Медико-социальные проблемы, обусловленные развитием неблагоприятных исходов хронической НCV-инфекции, протекающей на фоне СД2, требуют срочного проведения комплексных мер, направленных на снижение ущерба от данной сочетанной патологии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Финансирование работы. Работа выполнена по инициативе авторов и осуществлена за счет бюджетных средств учреждений.

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

Участие авторов. Белый П.А., Дудина К.Р., Знойко О.О., Ющук Н.Д. — идея и концепция статьи; Белый П.А., Дудина К.Р., Знойко О.О., Ющук Н.Д. — дизайн исследования; Белый П.А., Дудина К.Р., Знойко О.О., Маркова Т.Н., Морозова И.А., Блохина Н.П., Нурмухаметова Е.А. — сбор и обработка материала, анализ данных; Белый П.А., Дудина К.Р., Ющук Н.Д. — написание и редактирование текста.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты рабо-

ты, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Благодарности. Авторы благодарят за оказанную помощь при проведении данного исследования руководителей ГБУЗ г. Москвы «Инфекционной клинической больницы №1 ДЗМ», «Городской клинической больницы №52 ДЗМ», «Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова ДЗМ» и ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» МЗ РФ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Liu J, Ren ZH, Qiang H, et al. Trends in the incidence of diabetes mellitus: results from the Global Burden of Disease Study 2017 and implications for diabetes mellitus prevention. *BMC Public Health*. 2020;20:1415. doi: <https://doi.org/10.1186/s12889-020-09502-x>
- Stanaway JD, Flaxman AD, Naghavi M, et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2016;388(10049):1081-1088. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30579-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30579-7)
- Chaudhari R, Fouda S, Sainu A, Pappachan JM. Metabolic complications of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*. 2021;27(13):1267-1282. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i13.1267>
- Desbois AC, Cacoub P. Diabetes mellitus, insulin resistance and hepatitis C virus infection: A contemporary review. *World J Gastroenterol*. 2017;23(9):1697-1711. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i9.1697>
- Allison ME, Wreghitt T, Palmer CR, Alexander GJ. Evidence for a link between hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in a cirrhotic population. *J Hepatol*. 1994;21(6):1135-1139. doi: [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(05\)80631-2](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(05)80631-2)
- Xu Li, Yang G, Hongqin Xu, et al. Diabetes mellitus is a significant risk factor for the development of liver cirrhosis in chronic hepatitis C patients. *Sci Rep*. 2017;7:9087. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09825-7>
- Caronia S, Taylor K, Pagliaro L, et al. Further evidence for an association between non-insulin-dependent diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 1999;30:1059-1063. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.510300416>
- Naing C, Mak JW, Ahmed SI, Maung M. Relationship between hepatitis C virus infection and type 2 diabetes mellitus: Metaanalysis. *World J Gastroenterol*. 2012;18(14):1642-1651. doi: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v18.i14.1642>
- Antonelli A, Ferrari SM, Giuglioli D, et al. Hepatitis C virus infection and type 1 and type 2 diabetes Mellitus. *World J Diabetes*. 2014;5(5):586-600. doi: <https://doi.org/10.4239/wjdv5.i5.586>
- Farshadpour F, Taherkhania R, Ravanbod MR, Eghbalia SS. Prevalence and Genotype Distribution of Hepatitis C Virus Infection among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Med Princ Pract*. 2018;27:308-316. doi: <https://doi.org/10.1159/000488985>
- Petruzzello A, Marigliano S, Loquercio G, et al. Hepatitis C virus (HCV) genotypes distribution: an epidemiological update in Europe. *Infectious Agents and Cancer*. 2016;11:53. doi: <https://doi.org/10.1186/s13027-016-0099-0>
- Соболева Н.В., Карлсен А.А., Кожанова Т.В., и др. Распространенность вируса гепатита С среди условно здорового населения российской федерации // *Журнал инфектологии*. — 2017. — Т. 9. — №2. — С. 56-64. [Soboleva NV, Karlson AA, Kozhanova TV, et al. The prevalence of the hepatitis C virus among the conditionally healthy population of the Russian Federation. *Journal Infectology*. 2017;9(2):56-64. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2017-9-2-56-64>
- Соболева Н.В., Карлсен А.А., Исаева О.В., и др. Особенности циркуляции вируса гепатита С в Хабаровском крае // *Журнал микробиологии*. — 2017. — Т. 29. — №3. — С. 43-51. [Soboleva NV, Karlson AA, Isaeva OV, et al. features of circulation of hepatitis C virus in Khabarovsk region. *J Microbiol Epidemiol Immunobiol*. 2017;29(3):43-51. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2017-3-43-51>
- Jeong D, Karim ME, Wong S, et al. Impact of HCV infection and ethnicity on incident type 2 diabetes: findings from a large population-based cohort in British Columbia. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021;9(1):e002145. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdc-2021-002145>
- Mason AL, Lau JYN, Hoang N, et al. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 1999;29(2):328-333. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.510290235>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021 // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №3. — С. 204-221. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes mellitus*. 2021;24(3):204-221. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12759>
- Memon MS, Arain ZI, Naz F, et al. Prevalence of Type 2 Diabetes Mellitus in Hepatitis C Virus Infected Population: A Southeast Asian Study. *Journal of Diabetes Research*. 2013;2013:539361. doi: <https://doi.org/10.1155/2013/539361>
- Mahmud S, Akbarzadeh V, Abu-Raddad LJ. The epidemiology of hepatitis C virus in Iran: Systematic review and meta-analyses. *Scientific Reports*. 2018;8:150. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18296-9>
- Drazilova S, Gazda J, Janicko M, Jarcuska P. Chronic Hepatitis C Association with Diabetes Mellitus and Cardiovascular Risk in the Era of DAA Therapy. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2018;2018:6150861. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/6150861>
- Hedenstierna M, Nangarhari A, Weiland O, Aleman S. Diabetes and Cirrhosis Are Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma After Successful Treatment of Chronic Hepatitis C. *Clinical Infectious Diseases*. 2016;63(6):723-729. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw362>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Дудина Кристина Рубеновна**, д.м.н. [Kristina R. Dudina, MD, PhD]; адрес: Россия; 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1 [address: 20/1 Delegatskaya str., 127473, Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3901-3138>; eLibrary SPIN: 3743-7443; e-mail: dudinagr@mail.ru

Белый Петр Алексеевич, к.м.н. [Petr A. Belyi, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5998-4874>; eLibrary SPIN:2009-1855; e-mail: pbely@promo-med.ru

Знойко Ольга Олеговна, д.м.н., доцент [Olga O. Znoyko, MD, PhD, assistant professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4965-596X>; eLibrary SPIN: 2395-8701; e-mail: olgaznoyko@yandex.ru

Маркова Татьяна Николаевна, д.м.н., профессор [Tatyana N. Markova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8798-887X>; eLibrary SPIN: 5914-2890; e-mail: markovatn18@yandex.ru

Морозова Ирина Анатольевна, к.м.н. [Irina A. Morozova, PhD], ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1939-261X>;
eLibrary SPIN: 3272-3387; e-mail: i.morozova@mknc.ru

Блохина Наталья Петровна, д.м.н., профессор [Natalia P. Blokhina, MD, PhD, professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4804-6783>; eLibrary SPIN: 5130-9657; e-mail: natblokhina@mail.ru

Нурмухаметова Елена Андреевна, к.м.н. [Elena A. Nurmukhametova, PhD];
ORCID <https://orcid.org/0000-0001-5272-3436>; eLibrary SPIN: 3375-4721; e-mail: goodnews@bk.ru

Ющук Николай Дмитриевич, академик РАН, д.м.н., профессор [Nikolay D. Yushchuk, Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1928-4747>;
Researcher ID 552850; Scopus Author ID: 7006720053; eLibrary SPIN: 8547-6651; e-mail: prof.uyshuk@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Белый П.А., Дудина К.Р., Знойко О.О., Маркова Т.Н., Морозова И.А., Блохина Н.П., Нурмухаметова Е.А., Ющук Н.Д. Распространенность хронической HCV-инфекции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в Российской Федерации // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №1. — С. 4-13. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12847>

TO CITE THIS ARTICLE:

Beliy PA, Dudina KR, Znoyko OO, Markova TN, Morozova IA, Blokhina NP, Nurmukhametova EA, Yushchuk ND. Prevalence of chronic HCV infection in patients with type 2 diabetes mellitus in Russia. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(1):4-13. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12847>

ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС И СИСТЕМА ПРОТЕОЛИЗА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА



© Д.А. Дьяков*, О.Е. Акбашева

Сибирский государственный медицинский университет, Томск

ОБОСНОВАНИЕ. В установлении диагноза сахарный диабет 2 типа наблюдается тенденция к многократному увеличению с каждым годом, что является проблемой здравоохранения. Распространенность сахарного диабета с каждым годом неуклонно растет. Сегодня сахарный диабет является лидером по распространенности неинфекционных заболеваний после онкологических заболеваний, сердечно-сосудистых патологий, нередко приводя к инвалидизации и летальным исходам. Универсальными реакциями организма на патологический процесс являются оксидативный стресс с окислительной модификацией белков-ферментов и активация перекисного окисления липидов, что приводит к неконтролируемой активации протеиназ поджелудочной железы в условиях развития сахарного диабета и его осложнений. Предрасполагающим фактором активации протеиназ может быть нарушение функционирования α_1 -протеиназного ингибитора (серпина) из-за окисления метионина в активном центре и снижения его способности ограничивать активность протеиназ.

ЦЕЛЬ. Изучить взаимосвязь оксидативного стресса и системы «протеиназы-ингибиторы» при сахарном диабете 2 типа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведено наблюдательное одноцентровое одномоментное выборочное исследование с участием пациентов с сахарным диабетом 2 типа и контрольной группы (практически здоровые лица). У всех обследуемых в плазме крови спектрофотометрическим методом определялись активность эластазо-, трипсиноподобных протеиназ, α_1 -протеиназного ингибитора, содержание битирозина как показателя окислительной модификации белков и состояние перекисного окисления липидов (ПОЛ): концентрация ТБК-активных продуктов и активность антиоксидантных ферментов — супероксиддисмутазы, каталазы.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Показано, что при сахарном диабете 2 типа в 2,34 раза повышается содержание ТБК-активных продуктов (показатель ПОЛ) и в 7 раз возрастает концентрация битирозина — показателя окислительной модификации белков, которая находилась в отрицательной зависимости от активности α_1 -протеиназного ингибитора (-0,79; $p=0,03$). Снижение активности α_1 -протеиназного ингибитора сопровождалось возрастанием активности эластазо- и трипсиноподобных протеиназ в 1,2 и 2,3 раза соответственно по сравнению с практически здоровыми лицами. Активность антиоксидантных ферментов, супероксиддисмутазы и каталазы, возрастала соответственно в 8,2 и 6,4 раза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Увеличение оксидативного стресса и окислительной модификации белков сопровождается снижением активности α_1 -протеиназного ингибитора и возрастанием активности эластазо-, трипсиноподобных протеиназ, а также антиоксидантных ферментов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; α_1 -протеиназный ингибитор, оксидативный стресс, окислительная модификация белков

OXIDATIVE STRESS AND PROTEOLYSIS SYSTEM IN TYPE 2 DIABETES

© Denis A. Dyakov*, Olga E. Akbasheva

Siberian state medical University, Tomsk, Russia

BACKGROUND: In establishing the diagnosis — type 2 diabetes, there is a trend of multiple increases every year, which is a health issue. According to the state register, the statistics of patients with diabetes in Russia is about 17% of the total population of the country. The prevalence of diabetes is steadily increasing every year. Today, diabetes mellitus is the leader among the prevalence of non-communicable diseases after cancer, cardiovascular diseases, often leading to disability and death.

AIM: To study the relationship between oxidative stress and the «proteinase-inhibitor» system in diabetes mellitus 2.

MATERIALS AND METHODS: An observational single-center single-stage sample study was conducted with the participation of patients with type 2 diabetes mellitus and a control group (practically healthy individuals). The activity of elastase-, trypsin-like proteinases, α_1 -proteinase inhibitor, the content of bityrosine as an indicator of oxidative modification of proteins and the state of lipid peroxidation were determined by spectrophotometric method in all subjects in blood plasma: the concentrations of TBK-active products and antioxidants-the activity of superoxide dismutase, catalase.



RESULTS: It was shown that in type 2 diabetes mellitus, the content of TBA of active products (an indicator of lipid peroxidation) increases by 2.34 times and the concentration of bityrosine — an indicator of oxidative modification of proteins, which was negatively dependent on the activity of a proteinase inhibitor (-0.79 , $p=0.03$) increases by 7 times. A decrease in the activity of the proteinase inhibitor (by 23%) was accompanied by an increase in the activity of elastase — and trypsin-like proteinases, respectively, by 1.2 and 2.3 times, compared with practically healthy individuals. The activity of antioxidant enzymes, superoxide dismutase and catalase increased by 8.2 and 6.4 times, respectively.

CONCLUSION: An increase in oxidative stress and oxidative modification of proteins is accompanied by a decrease in the activity of the proteinase inhibitor and an increase in the activity of elastase-, trypsin-like proteinases, as well as antioxidant enzymes.

KEYWORDS: diabetes; proteinase inhibitor; oxidativstress; oxidative modification of proteins

Сахарный диабет 2 типа (СД2) — хроническое заболевание, характеризующееся нарушением углеводного обмена с развитием гипергликемии, спровоцированное инсулинорезистентностью, а также секреторной дисфункцией β -клеток поджелудочной железы. По данным Регистра пациентов с сахарным диабетом, за 2017 г. в России зарегистрировано 4,5 млн человек, из них 94% имеют СД2 [1].

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе сосудистых дисфункций при диабете, включают дисбаланс ингибиторного звена, повышенную выработку активных форм кислорода и протромботических факторов, что создает провоспалительный/тромботический потенциал для атеросклеротического поражения сосудов и развития сердечно-сосудистых осложнений [2, 3].

Окислительный стресс — это стремительное усиление окислительных процессов в организме при ограниченном функционировании антиоксидантной системы. Избыточная продукция гидроперекисей угнетает транспорт электронов по дыхательной цепи митохондрий и β -окисление жирных кислот.

Супероксиддисмутаза (СОД, КФ 1.15.1.1) является главным антиоксидантным ферментом «первой линии защиты» клеток и тканей, который нейтрализует супероксидный анион — радикал кислорода с помощью реакции дисмутации. Известно, что СОД способствует эпителиально-мезенхимному переходу раковых клеток поджелудочной железы посредством активации пути $H_2O_2/ERK/NF-\kappa B$, повышению инвазивной и миграционной активности рака поджелудочной железы [4].

Еще одним ферментом первого звена внутриклеточной защиты от активных форм кислорода является каталаза (КФ 1.11.1.6). Каталаза осуществляет гетеролитическое расщепление O—O-связи в перекиси водорода. Увеличение уровня маркеров окислительного стресса было обнаружено при раке поджелудочной железы и хронических панкреатитах. Образование активных форм кислорода, повреждающих липиды и белки, является общепризнанным фактом при развитии многих заболеваний [5, 6].

В условиях окислительного стресса возрастает концентрация битиросина — одного из маркеров окислительной модификации белков. Под действием активных форм кислорода образовавшиеся фенокси-радикалы димеризуются с образованием битиросинов, что приводит к образованию белковых сшивков.

Активность эластазо- и трипсиноподобных протеиназ регулируется $\alpha 1$ -протеиназным ингибитором ($\alpha 1$ -ПИ). $\alpha 1$ -ПИ относят к белкам «острой фазы», данная функция подтверждается резким увеличением активности ингибитора при неспецифической реакции воспали-

ния, что направлено на торможение избыточного протеолиза. Данный ингибитор обладает широким спектром действия и обеспечивает 90–92% общей антипротеазной активности плазмы крови. $\alpha 1$ -ПИ угнетает активность трипсина, эластазы, химотрипсина и других сериновых ферментов, инактивирует окислительные свойства нейтрофилов, тем самым проявляя свою противовоспалительную и иммуномодулирующую функции [7–10]. В активном центре $\alpha 1$ -ПИ находится метионин, окисление которого под действием активных форм кислорода приводит к инактивации ингибитора. Однако окисленный $\alpha 1$ -ПИ способен напрямую взаимодействовать с клетками, высвобождая хемокины IL-8 и MCP-1, которые, в свою очередь, привлекают макрофаги и нейтрофилы, потенцируя реакции воспаления [11]. Таким образом, повреждение активного центра в молекуле $\alpha 1$ -ПИ в процессе оксидативного стресса приводит к неконтролируемому росту активности протеолитических ферментов.

Сериновые протеиназы синтезируются в ацинарных клетках поджелудочной железы — трипсин (КФ 3.4.21.4), химотрипсина А и В (КФ 3.4.21.1), химотрипсин С (КФ 3.4.21.2). Сравнительно недавно для трипсина открыты и внутриклеточные эффекты: стимулирование пролиферации и дифференцировки клеток, ангиогенеза, неопластической трансформации клеток [12]. Эти эффекты опосредуются специфическими протеиназо-активируемыми рецепторами (PARs). Увеличение активности трипсиноподобных протеиназ выявлено при заболеваниях желудочно-кишечного тракта: панкреатите, панкреонекрозе, гастритах, колитах, гепатитах [13].

Панкреатическая экзокринная недостаточность — частое явление при диабете 1 и 2 типа, проявляется межацинарным фиброзом от слабого до выраженного, скудным воспалительным инфильтратом, изменением протоков поджелудочной железы и гиалинизацией артерий [14].

Маркером воспаления является нейтрофильная эластаза (КФ 3.4.21.37), активность которой возрастает в очаге повреждения ткани. Значение эластазы в воспалении связано с гидролизом поврежденных структур: эластина, протеогликанов, адгезивных белков соединительной ткани. В поджелудочной железе присутствует панкреатическая эластаза (КФ 3.4.21.36), гликопротеин с молекулярной массой, равной 28 000 Да, активируемый трипсином [15].

Активация трипсином рецепторов, активируемых протеиназами-2 (PAR2), при СД2 приводит к микрососудистым осложнениям, таким как диабетическая нефропатия, гломерулосклероз и др. Активация рецепторов, активируемых протеиназами-1 (PAR1), стимулирует ангиогенез при пролиферативной диабетической ретинопатии [16].



Рисунок 1. Дизайн исследования.

Дефицит ингибиторов протеиназ в плазме крови больных СД2 может сопровождаться более тяжелым течением заболевания с поражением большего количества β -клеток поджелудочной железы [7].

Таким образом, роль и механизм повреждения α_1 -протеиназного ингибитора, а в дальнейшем рост активности протеолитических ферментов в комплексе с показателями оксидативного стресса недостаточно изучены при СД2.

ЦЕЛЬ

Изучить процессы оксидативного стресса и активность системы «протеиназы-ингибиторы» при СД2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено исследование плазмы крови пациентов с СД2 и контрольной группы (практически здоровые лица). У всех обследуемых в плазме крови спектрофотометрическим методом определялась активность эластазо-, трипсиноподобных протеиназ, содержание α_1 -протеиназного ингибитора, активность СОД, каталазы, содержание ТБК-активных продуктов и битиروزина.

Дизайн исследования

Проведено обсервационное одноцентровое одномоментное выборочное исследование с участием пациентов с СД2 и контрольной группы (практически здоровые лица) (рис. 1).

Критерии соответствия

Критерии включения в группу больных СД2: диагноз СД2, который был впервые поставлен в возрасте 30 лет или старше.

Условия проведения

Набор пациентов проводился в условиях стационара на базе факультетских и госпитальных клиник ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск. Определение изучаемых показателей производилось на кафедре биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск.

Продолжительность исследования

Взятие материала для исследования производилось при поступлении в клиники одномоментно. Контрольную группу (практически здоровые лица) составили лица, проходившие диспансеризацию без диагноза СД2.

Описание медицинского вмешательства

Производилось взятие крови из локтевой вены с дальнейшим получением плазмы крови при помощи центрифугирования. Пациентами было подписано информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Основной исход исследования

Данный вид инвазивного медицинского вмешательства является безопасным и является экономически приемлемым, т.к. взятие крови производится по показаниям госпитализации пациента, а также входит в обязательную процедуру прохождения плановой диспансеризации с дальнейшим определением биохимических показателей согласно половозрастной категории пациента.

Анализ в подгруппах

Группа пациентов с диагнозом СД2: средний возраст: мужчины — 48±5 лет (n=12), женщины — 52±6 лет (n=20).

Контрольная группа (практически здоровые лица): средний возраст: мужчины — 35±2 года (n=15), женщины — 34±1 год (n=15).

Методы регистрации исходов

В работе были использованы спектрофотометрические методы определения активности протеиназ по гидролизу синтетических субстратов.

Активность трипсиноподобных протеиназ определяли по гидролизу N-бензоил-L-аргинин-этилового эфира (БАЭЭ) по увеличению оптической плотности при 253 нм. Активность трипсиноподобных протеиназ выражали в нмоль гидролизованного БАЭЭ в 1 мин на 1 мл биологической жидкости. Активность эластазоподобных протеиназ измеряли по скорости гидролиза p-нитрофенилового эфира N-бутилоксикарбонил-L-аланина (БАНЭ) при 347,5 нм и рассчитывали в нмоль гидролизованного БАНЭ в 1 мин на 1 мл биологического материала. Активность α₁-протеиназного ингибитора определяли по торможению БАЭЭ-эстеразной активности трипсина и выражали в условных ингибиторных единицах на 1 мл плазмы крови (ИЕ/мл). 1 ИЕ соответствует торможению гидролиза 1 мкмоль БАЭЭ [8].

Измерение содержания ТБК-активных продуктов проводили по реакции с тиобарбитуровой кислотой при длине волны 540 нм в мкмоль/мл [5]. Активность СОД оценивали по торможению реакции окисления раствора адреналина с рН=10,2 при 480 нм. За единицу активности СОД принимали количество фермента, вызывающего 50% торможение окисления адреналина. Активность каталазы (КФ 1.11.1.6) определяли по торможению распада перекиси водорода, по образованию окрашенного комплекса с молибдатом аммония при 410 нм и рассчитыва-

ли мкмоль/минхг белка [5]. Концентрацию битиروزина измеряли по интенсивности флюоресценции (в условных единицах — усл. ед.) при длине волны 415 нм, длина волны возбуждения — 325 нм. Измерялась флюоресценция на спектрофлуориметре «Флюорат 02-АБЛФ-Т», Россия. Регистрация оптической плотности исследуемых показателей производилась на спектрофотометре «СФ-2000», Россия.

Статистический анализ

Для оценки полученных данных, их сравнения и выявления статистически значимых различий между группами были использованы электронные таблицы Excel 2016 и пакет прикладных программ STATISTICA 23.0. Проверка на нормальность распределения производилась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Далее проводилось сравнение с контрольной группой при помощи непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Корреляционный анализ проводили с применением ранговой корреляции Спирмена.

Этическая экспертиза

Проведение исследования было одобрено ЛЭК Сибирского государственного медицинского университета (протокол №6 от 19.04.2020). Все испытуемые, включенные в исследование, подписывали информированное согласие.

РЕЗУЛЬТАТЫ**Объекты (участники) исследования**

Клинико-анамнестическая характеристика исследуемых групп представлена в табл. 1. Более 30% обследованных пациентов с СД2 имели гипертоническую болезнь, ишемическую болезнь сердца, хроническую сердечную недостаточность, ретинопатию (табл. 1).

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика исследуемых групп

	Практически здоровые лица n=30	СД2 n=30	p
Демографические признаки			
Пол, чел.	М	15	10
	Ж	15	20
Возраст, лет	М	35±2	48±5
	Ж	34±1	52±6
Сопутствующие заболевания			
Гипертоническая болезнь	} ,n	4	11
Атеросклероз		2	3
Нефропатия		0	10
Ишемическая болезнь сердца		2	2
Хроническая сердечная недостаточность		1	10
Дислипидемия		3	10
Хроническая болезнь почек		0	8
Хронический пиелонефрит		0	4
Ретинопатия	0	12	

Основные результаты исследования

Активность трипсиноподобных протеиназ при СД2 возросла в 2,3 раза ($p < 0,05$). Активность эластазоподобных протеиназ увеличилась в 1,2 раза. Активность α_1 -протеиназного ингибитора снизилась на 23% по отношению к контрольной группе (табл. 2).

Активность СОД у пациентов с СД2 увеличилась в 8,2 раза, каталазы — в 6,4 раза. Содержание ТБК-активных продуктов в плазме крови возросло в 2,34 раза, а битирозина — в 7 раз по отношению к контрольной группе

(табл. 3). Следует отметить, что среди двух универсальных реакций организма, к которым относятся активация ПОЛ и окислительная модификация белков, преимуществом с более выраженным изменением характеризуется окислительная модификация белков по сравнению с содержанием ТБК-активных продуктов.

Между активностью эластазо- и трипсиноподобных протеиназ выявлена прямая корреляционная зависимость (табл. 4). Отслеживается положительная корреляция между активностью эластазоподобных протеиназ и показателем

Таблица 2. Активность α_1 -протеиназного ингибитора и протеиназ в плазме крови больных сахарным диабетом 2 типа и практически здоровых лиц, Ме (Q_1 – Q_3)

Показатель	Контроль	СД	p
	n=30	n=30	
	1	2	
α_1 -Протеиназный ингибитор, ИЕ/мл	30,0 (24,6–37,2)	23,1 (20,8–42,4)	$P_{1-2}=0,025$
Трипсиноподобные протеиназы, нмоль БАЭЭ*/мин×мл	63,2 (44,9–68,8)	142,3 (79,3–167,1)	$P_{1-2}=0,0012$
Эластазоподобные протеиназы, нмоль БАНЭ**/мин×мл	68,4 (50,3–90,25)	79,8 (69,5–100,1)	$P_{1-2}=0,025$

*N-бензоил-L-аргинин-этиловый эфир

** N-бутилоксикарбонил L-аланина-нитрофениловый эфир

Таблица 3. Показатели перекисного окисления липидов и содержание битирозина в плазме крови больных сахарным диабетом (СД) 2 типа, Ме (Q_1 – Q_3)

Показатель	Контроль	СД	p
	n=30	n=30	
	1	2	
ТБК-активные продукты, мкмоль/мл	3,1 (2,25–3,5)	7,25 (0,9–9,1)	$P_{1-2}=0,0019$
Супероксиддисмутаза, Ед/л	0,09 (0,04–0,22)	0,74 (0,32–0,82)	$P_{1-2}=0,002$
Каталаза, мкмоль/мин×г белка	23,1 (15,7–25,9)	147,6 (80,4–279,1)	$P_{1-2}=0,012$
Битирозин, усл. ед.	1×10^{-3} (1×10^{-3} – 2×10^{-3})	7×10^{-3} (4×10^{-3} – 13×10^{-3})	$P_{1-2}=0,0018$

Таблица 4. Коэффициенты корреляции Спирмена между изучаемыми показателями при сахарном диабете 2 типа

Показатели	Эл	Тр	α_1 -ПИ	Кат	СОД	ТБК-ак. пр.
Эл		0,96** p=0,001	-0,93** p=0,003	0,57 p=0,18	0,64 p=0,12	0,46 p=0,29
Тр	0,96** p=0,001		-0,89** p=0,007	0,50 p=0,25	0,61 p=0,15	0,36 p=0,43
α_1 -ПИ	-0,93** p=0,003	-0,89** p=0,007		-0,64 p=0,12	-0,68 p=0,09	-0,54 p=0,22
Кат	0,57 p=0,18	0,50 p=0,25	-0,64 p=0,12		0,9** p=0,003	0,96** p=0,001
СОД	0,64 p=0,12	0,61 p=0,15	-0,68 p=0,09	0,96** p=0,001		0,86* p=0,01
ТБК-ак. пр.	0,46 p=0,29	0,36 p=0,43	-0,54 p=0,22	0,93** p=0,003	0,86** p=0,01	
Битир	0,78* p=0,04	0,69 p=0,09	-0,79* p=0,03	0,85* p=0,02	0,79* p=0,03	0,88** p=0,008

Примечания: α_1 -протеиназный ингибитор (α_1 -ПИ), эластазо- (Эл), трипсиноподобные протеиназы (Тр), каталаза (Кат), супероксиддисмутаза (СОД), ТБК-активные продукты (ТБК-ак. пр.), битирозин (Битир); * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

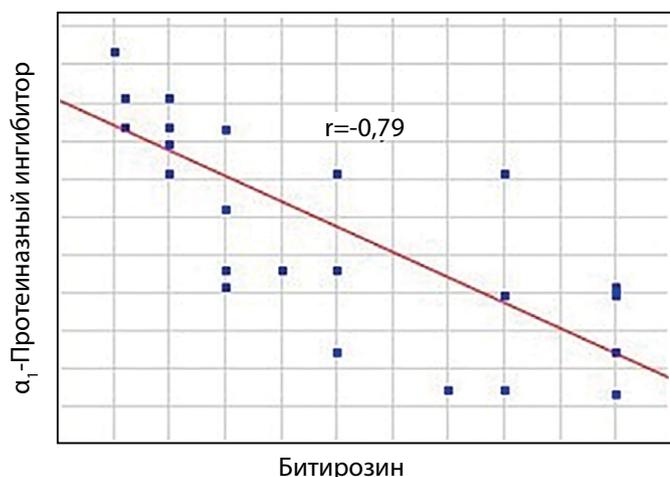


Рисунок 2. График корреляционной связи между битирозином и α_1 -протеиназным ингибитором у больных сахарным диабетом 2 типа.

окислительной модификации белков (содержание битирозина). Наблюдается обратная зависимость α_1 -ПИ от активности эластазоподобных протеиназ, а также прямая зависимость от активности трипсиноподобных протеиназ. Следует отметить, что между активностью ингибитора и содержанием битирозина выявлена отрицательная корреляция (рис. 2), что подтверждает инактивацию активного центра α_1 -протеиназного ингибитора в условиях окислительного стресса. При этом у практически здоровых лиц подобная корреляция отсутствовала.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Таким образом, со стороны системы протеолиза наблюдается увеличение активности протеолитических ферментов (эластазо- и трипсиноподобные протеиназы), чего нельзя сказать об α_1 -протеиназном ингибиторе, активность которого снижается. Активность окислительного стресса при СД2 многократно возрастает, что подтверждается увеличением содержания ТБК-активных продуктов на фоне возрастания активности антиоксидантных ферментов (СОД, каталаза) и битирозина. Обнаружена положительная корреляция между показателями окислительного стресса. Максимальная сила связи наблюдается между активностью каталазы и концентрацией ТБК-активных продуктов.

Обсуждение основного результата исследования

В результате активации окислительного стресса происходят накопление его продуктов (ТБК-активные продукты) и продуктов окислительной модификации белков

(битирозин), активация антиоксидантных ферментов (каталаза, СОД) по механизму автономной регуляции, а именно регуляция активности фермента уровнем субстрата или продуктом реакции [15]. Под действием активных форм кислорода происходит повреждение активного центра α_1 -ПИ, данный механизм подтверждается увеличением уровня окисленных модифицированных белков (битирозина). Обоснованием этого является наличие обратной зависимости активности α_1 -ПИ от содержания битирозина — продукта окислительной модификации белков. Дефицит α_1 -ПИ приводит к более выраженной активации протеолиза при СД. Коэффициент корреляции между эластазо- и трипсиноподобными протеиназами и α_1 -ПИ показывает значительную высокую отрицательную связь, это свидетельствует о нарушении контроля протеолиза. Дефицит α_1 -ПИ в плазме крови больных СД2 может сопровождаться более тяжелым течением заболевания с поражением большего количества β -клеток поджелудочной железы чрезмерной активацией протеолитических ферментов [7–9, 17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, активация протеолиза и окислительный стресс являются универсальными реакциями при СД2. Запускающим звеном активации протеолиза являются свободные радикалы, которые образуются в процессе окислительного стресса и оказывают цитотоксическое действие на клетки, окисление активного центра ингибитора протеиназ. Снижение активности α_1 -ПИ сопровождается дисбалансом в системе «протеиназы-ингибиторы» и неконтролируемым ростом активности ферментов протеолиза, что может иметь существенное значение для развития осложнений СД2.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Финансирование работы. Работа выполнена за счет бюджетных средств организации.

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

Участие авторов. Дьяков Д.А. — выполнение и определение исследуемых показателей в биологическом материале, проведение статистической обработки результатов; Акбашева О.Е. — анализ полученных результатов, формирование плана исследования; Зайцева А.А. — формирование групп больных, сбор клинико-anamnestической информации. Авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Поликарпов А.В. *Заболеваемость всего населения России в 2017 году. Статистические материалы. Часть 1* / Под ред. А.В. Поликарпова, Г.А. Александровой, Н.А. Голубева. — М.: ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России; 2018. — 140 с. [Polikarpov AV. *Zabolevaemost' vsego naseleniya Rossii v 2017 godu. Statisticheskie materialy. Part' 1*. Ed. by Polikarpov AV, Aleksandrova GA, Golubev NA. Moscow: FGBU «Tsentral'nyi nauchno-issledovatel'skii institut organizatsii i informatizatsii zdravookhraneniya» Minzdrava Rossii; 2018. 140 p. (In Russ.)].
2. Lepedda AJ, Lobina O, Rocchiccioli S, et al. Identification of differentially expressed plasma proteins in atherosclerotic patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2016;30(5):880-886. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.03.007>
3. Hardt PD, Ewald N. Exocrine Pancreatic Insufficiency in Diabetes Mellitus: A Complication of Diabetic Neuropathy or a Different Type of Diabetes? *Exp Diabetes Res*. 2011;2011:1-7. doi: <https://doi.org/10.1155/2011/761950>

4. Li W, Cao L, Han L, et al. Superoxide dismutase promotes the epithelial-mesenchymal transition of pancreatic cancer cells via activation of the H2O2/ERK/NF- κ B axis. *Int J Oncol*. 2015;46(6):2613-2620. doi: <https://doi.org/10.3892/ijo.2015.2938>
5. Меньшикова Е.Б. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания / Под ред. Е.Б. Меньшиковой, И.К. Зенкова, В.З. Ланкина, и др. — Новосибирск: АРТА; 2008. — 284 с. [Men'shchikova EB. *Okislitel'nyi stress. Patologicheskie sostoyaniya i zabolevaniya*. Ed. by Men'shchikova EB, Zenkov IK, Lankin VZ, et al. Novosibirsk: ARTA; 2008. 284 p. (In Russ.).]
6. Kodydkova J, Vavrova L, Stankova B, et al. Antioxidant Status and Oxidative Stress Markers in Pancreatic Cancer and Chronic Pancreatitis. *Pancreas*. 2013;42(4):614-621. doi: <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e318288360a>
7. Poteryaeva ON, Russkikh GS, Panin LE. Analysis of Serum Activities of Matrix Metalloproteinases and α 1-Proteinase Inhibitor in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Bull Exp Biol Med*. 2012;152(5):578-579. doi: <https://doi.org/10.1007/s10517-012-1579-x>
8. Веремеенко К.Н. Протеолитические ферменты и их ингибиторы. Новые области применения в клинике // Врачебное дело. — 1994. — №1. — С. 8-13. [Veremeenko KN. Proteoliticheskie fermenty i ikh ingibitory. Novye oblasti primeneniya v klinike. *Vrachebnoe delo*. 1994;1:8-13. (In Russ.).]
9. Sandström CS, Ohlsson B, Melander O, et al. An association between type 2 diabetes and α 1-antitrypsin deficiency. *Diabet Med*. 2008;42(4):614-621. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2008.02584.x>
10. Дьяков Д.А., Акбашева О.Е. Состояние системы протеолиза у больных внебольничной пневмонией, протекающей на фоне сахарного диабета типа 2 // Молекулярная медицина. — 2020. — Т. 18. — №2. — С. 60–63. [Dyakov DA, Akbasheva OE, Zaitseva AA, Zavaruev IS, Shuvalov IY. The state of the proteolysis system in patients with community-acquired pneumonia on the background of diabetes mellitus type 2. *Mol Meditsina (Molecular Med)*. 2020;19(2):868. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.29296/24999490-2020-02-11>
11. Li Z, Alam S, Wang J, Sandstrom CS, et al. Oxidized α 1-antitrypsin stimulates the release of monocyte chemotactic protein-1 from lung epithelial cells: potential role in emphysema. *Am J Physiol Cell Mol Physiol*. 2009;297(2):L388-L400. doi: <https://doi.org/10.1152/ajplung.90373.2008>
12. Маслов А.А., Франциянц Е.М., Козлова Л.С., Малинин С.А. Трипсиноподобные протеиназы, кининовая система и ингибиторы в плазме крови больных при раке желудка и лимфоме селезенки // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. — 2014. — Т. 10. — №1. — С. 124-129. [Maslov AA, Frantsiyants EM, Kozlova LS, Malinin SA. Tripsinopodobnye proteinazy, kininovaya sistema i ingibitory v plazme krovi bol'nykh pri rake zheludka i limfome selezenki. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2014;10(1):124-129. (In Russ.).]
13. Кит О.И., Франциянц Е.М., Козлова Л.С. Трипсиновые протеиназы в дифференциальной диагностике доброкачественных, первичных и вторичных злокачественных опухолей головного мозга // Современные проблемы науки и образования. — 2016. — №6. — С. 4. [Kit OI, Frantsiyants EM, Kozlova LS. Tripsinovy proteinazy v differentsial'noi diagnostike dobrokachestvennykh, pervichnykh i vtorichnykh zlokachestvennykh opukholei golovnoy mozga. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2016;6:4. (In Russ.).]
14. Prasanna Kumar H, Gowdappa HB, Hosmani T, Urs T. Exocrine dysfunction correlates with endocrinal impairment of pancreas in Type 2 diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab*. 2018;22(1):121. doi: https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_139_17
15. Macfarlane SR, Seatter MJ, Kanke T. Proteinase-activated receptors. *Pharmacol. Rev*. 2001;53(2):245-282.
16. Kumar VR, Darisipudi MN, Steiger S, et al. Cathepsin S Cleavage of Protease-Activated Receptor-2 on Endothelial Cells Promotes Microvascular Diabetes Complications. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(6):1635-1649. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2015020208>
17. Азизова Г.И., Дадашова А.Р., Амирова М.Ф. Биомаркеры оксидативного стресса и состояние антиоксидантной системы при сахарном диабете типа 2 // *Universum: Медицина и фармакология*. — 2016. — Т. 6. — №7. [Azizova GI, Dadashova AR, Amirova MF. Biomarkery oksidativnogo stressa i sostoyanie antioksidantnoi sistemy pri sakharnom diabete tipa 2. *Universum: Meditsina i farmakologiya*. 2016;6(7). (In Russ.).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Дьяков Денис Александрович**, ассистент [**Denis A. Dyakov**, assistant]; адрес: Россия, 634050, Томск, Московский тракт, д. 2 [address: 2 Moscovski Trakt street, 634050 Tomsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8667-9306>; eLibrary SPIN: 3029-3824; e-mail: den66431511@yandex.ru

Акбашева Ольга Евгеньевна, д.м.н., профессор [Olga E. Akbasheva, MD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0680-8249>; eLibrary SPIN: 8042-6940; e-mail: akbashoe@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Дьяков Д.А., Акбашева О.Е., Зайцева А.А. Оксидативный стресс и система протеолиза при сахарном диабете 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №1. — С. 14-20. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12402>

TO CITE THIS ARTICLE:

Dyakov DA, Akbasheva OE, Zaitseva AA. Oxidative stress and proteolysis system in type 2 diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(1):14-20. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12402>

ВЛИЯНИЕ COVID-19-ИНФЕКЦИИ НА РАЗВИТИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ



© Ф.А. Хайдарова, Н.У. Алимова, А.В. Алиева*, А.С. Садыкова, М.Д. Арипова

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии им. академика Я.Х. Туракулова, Ташкент, Узбекистан

Пандемия COVID-19 не обошла стороной и детей. Хотя в целом течение вирусной инфекции у детей происходит в легкой форме, остается актуальным вопрос об отдаленных последствиях COVID-19 в детском и подростковом возрасте, в частности, о возможном влиянии на бета-клетки поджелудочной железы.

ЦЕЛЬ. Изучить клинические особенности сахарного диабета у детей, выявленного впервые после перенесенной COVID-19-инфекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В данной статье приведены предварительные результаты, полученные при обследовании детей и подростков в клинике РСНПМЦЭ с впервые выявленным сахарным диабетом после перенесенной COVID-инфекции, также представлены систематический обзор и подборка из 61 клинического случая (исследование серии случаев).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Из 120 детей, госпитализированных в клинику РСНПМЦЭ с впервые выявленным диабетом, у 15 он был выявлен после перенесенной инфекции COVID-19, у всех в состоянии диабетического кетоацидоза. Только 20% детей знали о перенесенной инфекции COVID-19, течение было в легкой форме, у 80% детей инфекция протекала бессимптомно. У всех детей на момент выявления были высокий уровень гликированного гемоглобина — выше 10%, низкий уровень витамина D, высокие уровни антител к SARS-CoV-2 (IgG), потребность в инсулине выше средней.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Вирус SARS-CoV-2 мог стать непосредственной причиной развития сахарного диабета у детей даже при бессимптомном течении вирусной инфекции. Однако остается открытым вопрос о точной классификации диабета, возникшего после COVID-19 у детей. Необходимо проводить информирование населения о первых признаках и симптомах сахарного диабета с целью своевременного обращения к врачу для диагностики заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дети и подростки; сахарный диабет; коронавирусная инфекция; COVID-19

IMPACT OF COVID-19 INFECTION ON THE DEVELOPMENT OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

© Feruza A. Khaydarova, Nasiba U. Alimova, Anna V. Alieva*, Akida S. Sadykova, Malika D. Aripova

Republican Specialized Scientific-Practical Medical Centre of Endocrinology named after academician Ya.Kh. Turakulov, Tashkent, Uzbekistan

Children did not escape the COVID-19 pandemic. Although, in general, the course of viral infection in children is mild, the question of the long-term effects of COVID-19 on a child and adolescent, in particular, on pancreatic beta cells, remains unclear.

AIM: To study the characteristics of children with diabetes mellitus identified after COVID-19 infection.

MATERIALS AND METHODS: This article presents the preliminary results obtained from children and adolescents hospitalized at the RSSPMCE clinic with the newly diagnosed diabetes mellitus after COVID infection, as well as a systematic review of 61 clinical cases (case series study).

RESULTS: Of the 120 children hospitalized at the RSSPMCE clinic with newly diagnosed diabetes, 15 were diagnosed with diabetes after COVID-19 infection, all in a state of diabetic ketoacidosis. Only 20% of children knew about the previous COVID-19 infection, the course of the disease was mild, in 80% of children the infection was asymptomatic. At the time of diabetes onset, all children had a high level of HbA_{1c} - above 10%, a low level of vitamin D, high levels of antibodies to SARS-CoV-2 (IgG), and the need for insulin was above the average.

CONCLUSION: The SARS CoV-2 virus could be the direct cause of the development of diabetes mellitus in children, even with the asymptomatic course of the viral infection. However, the question remains about the exact classification of diabetes after COVID-19 in children. It is necessary to inform the population about the first signs and symptoms of diabetes mellitus in order to timely consult a doctor for the diagnosis of diabetes mellitus.

KEYWORDS: children and adolescents; diabetes mellitus; coronavirus infection; COVID-19



Распространение нового коронавируса SARS-CoV-2 (COVID-19) достигло масштабов пандемии и представляет угрозу для увеличения заболеваемости и смертности во всем мире. На основании анализа эпидемических вспышек в Китае, Италии, Иране и Южной Корее за период с 1 января по 18 марта этого года сложилось представление, что дети восприимчивы к COVID-19 так же, как и взрослые, однако инфекция у большинства из них протекает в легкой или бессимптомной формах. Актуальные отчеты по различным странам подтверждают тот факт, что дети и подростки составляют очень малую долю (1–5%) от общего числа зарегистрированных случаев COVID-19 [1–4], причем отмечается, что заболеваемость увеличивается с возрастом. Причины этого остаются неясными, и инфицированных детей выявляют в основном в семьях с подтвержденной коронавирусной инфекцией или в медицинских учреждениях (родильных домах) [1–3, 5]. Этот показатель может быть несколько выше в странах, где доля детей и подростков в общей популяции больше. Например, в Пакистане 7% всех подтвержденных случаев приходится на детей в возрасте от 10 до 19 лет [6].

В Китае среди 72 314 человек с подтвержденной инфекцией COVID-19 всего 2% составляли дети и подростки в возрасте до 19 лет; детей младше 10 лет было всего 0,9% [4]. В Италии среди 22 512 больных COVID-19 дети составили 1,2%, при этом летальных исходов среди детей не было [7]. В США из 4226 случаев COVID-19 дети составили 5%, из них только 1% была необходима стационарная помощь [8].

Целью исследования было изучить клинические особенности сахарного диабета (СД) у детей с впервые выявленным заболеванием после перенесенной COVID-19-инфекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии (РСНПМЦЭ) имени академика Я.Х. Туракулова Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (МЗ РУз), г. Ташкент, Узбекистан.

Время исследования. С июля 2020 г. по июнь 2021 г.

Исследуемая популяция

Обследованы дети и подростки с впервые выявленным СД 1 типа (СД1) после перенесенной COVID-инфекции.

Критерии включения в исследование: возраст от 0 до 18 лет, СД, диагностированный на момент обращения, указание на перенесенный COVID-19 и/или наличие антител к вирусу SARS-CoV-2.

Критерии исключения: ранее известный СД.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции – сплошной.

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое обсервационное одномоментное одновыборочное неконтролируемое исследование.

Методы

Данные по детям, госпитализированным в клинику РСНПМЦЭ, получены из непосредственного наблюдения

за пациентами и анализа историй болезни.

Всем больным проводилось стандартное комплексное клинико-лабораторное обследование, включающее сбор анамнеза, физикальный осмотр больного, лабораторно-инструментальные исследования.

Содержание глюкозы в крови определяли на биохимическом автоматическом анализаторе BS-380 Mindray глюкозооксидазным методом в венозной крови натощак и в течение дня с помощью реактивов «Глюкоза» (HUMAN, Германия). Оценка компенсации проводилась на основании определения уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) иммунохимическим методом на автоматическом анализаторе Huma Nex A1c реактивами HUMAN (Германия). Оценка состояния углеводного обмена нами проводилась в соответствии с рекомендациями Международного общества по диабету у детей и подростков (ISPAD 2019 г.).

Антитела к вирусу SARS-CoV-2 определялись на иммунохимическом анализаторе Cobas E411 с помощью реактивов Roche Diagnostics.

Протокол исследования включал суточную дозу, кратность введения, виды инсулина. Правильным соблюдением тактики инсулинотерапии мы считали, если кратность инъекций составляла не менее 3–4 раз, назначалась базис-болюсная терапия (сочетание аналогового инсулина длительного действия и ультракороткого инсулина).

Определение уровней тиреотропного гормона, витамина D, С-пептида проводилось на иммунохимическом анализаторе Cobas E411 с помощью реактивов Roche Diagnostics.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистический анализ данных (описательная статистика) проводился с использованием пакета программ Microsoft Excel 2013 с вычислением средних значений и стандартного отклонения для количественных данных; качественные данные представлены в виде абсолютных значений (n) и/или частота (%).

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен этическим комитетом РСНПМЦЭ имени академика Я.Х.Туракулова МЗ РУз, протокол №1 от 15.05.2020 г. Включение пациентов в исследование проводилось при наличии подписанного информированного согласия официальных представителей пациентов на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В период с июля 2020 г. по июнь 2021 г. в РСНПМЦЭ поступили 120 детей с впервые выявленным СД1, из них у 15 детей диабет выявлен после перенесенной инфекции COVID-19. Все пациенты были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии с диабетическим кетоацидозом. Из них 9 девочек (61,3%) и 6 мальчиков (38,7%). Средний возраст детей 9,7±1,1 года (минимальный возраст 2 года, максимальный 14 лет).

Факт перенесенной инфекции COVID-19 установлен на основании данных анамнеза (у 3 пациентов — 20%) и наличия положительных антител к antiSARS-CoV

(у 100%). 80% детей и их родителей отрицали факт перенесенной COVID-19-инфекции с клиническими проявлениями, однако случаи перенесенного заболевания в семье были у всех детей (семейный контакт). Среднее значение антител составило $61,7 \pm 11,0$ COI (минимальное 4,26 COI, максимальное 118,4 COI).

Все дети после улучшения общего состояния, разрешения кетоацидоза переведены на интенсивный режим инсулинотерапии. Суточная доза инсулина составила $33,7 \pm 4,9$ Ед (минимальная доза 9 Ед, максимальная доза 68 Ед). Суточная потребность в инсулине на 1 кг веса составила $1,15 \pm 0,12$ Ед/кг (минимальная 0,6 Ед, максимальная 1,6 Ед).

Суточная доза инсулина продленного действия (ИПД) составила $20,0 \pm 3,8$ Ед (минимальная 4,5, максимальная 18 Ед). Суточная потребность в инсулине короткого действия (ИКД) составила $13,7 \pm 1,4$ Ед (минимальная 4,5, максимальная 18 Ед). Соотношение ИКД/ИПД составило 56%/44%.

Показатели HbA_{1c} составили $14 \pm 0,6$ % (минимальный 10,6%, максимальный 17,7%).

Показатели С-пептида составили $0,85 \pm 0,11$ нг/мл (минимальный 0,111 нг/мл, максимальный 1,25 нг/мл). Уровень витамина D у всех исследуемых детей был ниже нормы. Показатели витамина D составили $14,3 \pm 0,47$ нг/мл (минимальный 3 нг/мл, максимальный 26,8 нг/мл) (табл. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

По оценкам Международной федерации диабета, в 2019 г. во всем мире количество детей и подростков (от 0 до 19 лет) с СД1 составило 1 110 100 человек (при популяции 2,58 млрд это составляет 0,043%, или 43 ребенка на 100 тыс. детского населения), из них 128 900 случаев было выявлено впервые [9].

В Узбекистане, по данным отчетов региональных диспансеров, на начало 2021 г. на диспансерном учете состояли 3519 детей и подростков с СД1. Причем если

в 2019 г. распространенность составляла 25,1 на 100 тыс. детского населения, то в 2020 г. эта цифра составила уже 28,2. Заболеваемость при этом также существенно возросла: так, если в период с 2004 по 2016 гг. заболеваемость из года в год колебалась от 2,2 до 3,8 случая на 100 000 детского населения в год, то в 2019 г. заболеваемость составила 4,8, а в 2020 – 6,2 на 100 тыс. детского населения. Связано ли это с пандемией COVID-19, которая не обошла стороной Республику Узбекистан?

Согласно данным официальной статистики [10], к июню 2021 г. свыше 100 тыс. человек переболели COVID-19 в Узбекистане. При этом распространенность инфекции по возрастам следующая:

- до 14 лет — в среднем 13–15% случаев;
- 15–19 лет — 4–6%;
- 20–29 лет — 11–14%;
- 30–39 лет — 17–20%;
- 40–49 лет — 10–15%;
- 50–59 лет — 12–16%;
- 60 лет и старше — 22–26%.

Заболеванию больше были подвержены лица молодого возраста с пиком заболеваемости в возрасте от 30 до 39 лет и лица старше 60 лет.

Данные литературы четко показывают, что большинство случаев заболевания у детей коррелирует с карантинными мерами и пребыванием дома. По результатам американского еженедельника «Заболеваемость и смертность», из 184 случаев 91% детей заболели в домашних условиях во время самоизоляции и лишь 9% — после путешествий [2]. Исследование, которое проводилось в Китае, показало, что из 171 случая 76,6% заболевших детей заразились вследствие контакта со своими родственниками с положительным анализом на COVID-19 [11]. Появляются новые данные о роли детей в передаче COVID-19, это, в свою очередь, имеет важное значение для принятия решений в области общественного здравоохранения (безопасное открытие образовательных учреждений). При проведении

Таблица 1. Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов с сахарным диабетом 1 типа

Показатель	Среднее значение	Min	Max
Возраст, лет	$9,7 \pm 1,1$	2	14
Доза инсулина			
Доза инсулина продленного действия, Ед	$20,0 \pm 3,8$	4,5	50
Доза инсулина короткого действия, Ед	$13,7 \pm 1,4$	4,5	18
Суточная доза инсулина, Ед	$33,7 \pm 4,9$	9	68
Потребность в инсулине на 1 кг веса, Ед/кг	$1,15 \pm 0,12$	0,6	1,6
HbA_{1c} , %	$14,0 \pm 0,6$	10,6	17,7
ТТГ, мМЕ/л (0,3–4,0)	$3,83 \pm 0,47$	2,97	5,72
Витамин D ₃ , нг/мл Норма 30–100	$14,3 \pm 0,47$	3	26,8
С-пептид, нг/мл Норма 0,01–40,0	$0,85 \pm 0,11$	0,111	1,25
antiSARS Ab, COI (ниже 1,0 – отр.)	$61,7 \pm 11,0$	4,26	118,4

Примечания: HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; ТТГ — тиреотропный гормон

исследования в Швеции было описано 40 случаев подтвержденной коронавирусной инфекции у детей младше 16 лет, они выявили предположительный источник заболевания, но в итоге оказалось, что эти пациенты причастны лишь к 8% заражений [12]. По данным отчета из австралийской провинции (с марта по середине апреля 2020 г.), был выявлен сравнительно низкий уровень инфицирования и заболеваемости — всего 18 подтвержденных случаев COVID-19 (9 учеников и 9 сотрудников) в 15 школах. Среди 735 учеников, контактировавших с заболевшими, было выявлено только 2 случая заражения (один случай от сотрудника, второй — от 2 одноклассников), а среди 128 контактировавших сотрудников вообще не было выявлено ни одного случая заболевания [13]. В исследовании во Франции не было выявлено ни одного случая заражения от 9-летнего ребенка с подтвержденными COVID-19, гриппом и пикорнавирусом среди 112 школьников и преподавателей, контактировавших с ним [14–16]. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что дети не являются основными переносчиками COVID-19. Тем не менее причина этого, как и тот факт, что дети переносят заболевание иначе (с точки зрения патофизиологии), пока неясны.

Все исследования подтверждают, что у детей риск развития тяжелых и критических состояний гораздо ниже, чем у взрослых. По данным исследования серии случаев из Китая (728 детей с лабораторно подтвержденным COVID-19): 55% случаев были легкой степени тяжести или бессимптомными, 40% — средней степени тяжести (наличие клинических или рентгенологических признаков пневмонии, но без гипоксемии), 5% — тяжелой степени тяжести (одышка, цианоз, гипоксемия) и менее 1% были критическими (респираторный дистресс-синдром, дыхательная недостаточность, шок) [1]. По состоянию на 16 июня 2020 г. были опубликованы исследования серий случаев (суммарно 784 среди детского населения) и проведен их сравнительный анализ с предыдущими когортами пациентов. Доля бессимптомного течения (12,1–21,0%) коррелирует в последних и в более ранних исследованиях. Чтобы оценить инфективность коронавируса, сотрудники лаборатории в Германии оценивали концентрацию вируса в крови у детей и взрослых. Анализ распределения вирусных нагрузок у пациентов не обнаружил существенной разницы между этими возрастными категориями [1]. Однако вирусная нагрузка не является единственным фактором, определяющим инфективность. Одинаковые показатели вирусной нагрузки не означают равную вероятность заражения. Несмотря на то, что больные дети могут являться переносчиками коронавируса SARS-CoV-2, вероятность заразиться от них крайне мала, скорее всего, вследствие интерференции вирусов и более легких форм течения самого заболевания в детской популяции [16]. Частота развития лимфоцитопении и повышения лабораторных маркеров воспаления у детей ниже, чем у взрослых [4]. Согласно систематическому обзору 38 исследований [18], изменения на компьютерных томограммах (КТ) органов грудной клетки были выявлены в 63,0% случаев с подтвержденным коронавирусом в детской популяции. Основными рентгенологическими признаками были затемнения по типу мато-

вого стекла, очаговые тени, участки консолидации [11]. Анализ 61 клинического случая взрослых и педиатрических пациентов продемонстрировал одинаковые лабораторные маркеры в обеих возрастных группах. У детей патологические изменения легких на КТ грудной клетки были менее выражены, реже выявлялись долевыми поражениями. У детей чаще всего вовлекались в патологический процесс бронхи. КТ-признаки практически не различались в этих двух группах, за исключением утолщения бронхиальных стенок, которое чаще встречалось у детей [17].

На данный момент нет убедительных доказательств связи между тяжестью течения коронавирусной инфекции и наличием каких-либо сопутствующих заболеваний. Однако исследование серии случаев показало, что в стационар и в отделение интенсивной терапии чаще госпитализировали пациентов с сопутствующими заболеваниями, а также детей в возрасте до года, хотя госпитализация младенцев может не отражать тяжесть самой болезни. Основнымиотягчающими факторами были хронические болезни легких (бронхиальная астма), сердечно-сосудистая патология, прием иммуносупрессантов [2]. В недавнем исследовании было показано, что из 48 детей с COVID-19, поступивших в отделения интенсивной терапии в Северной Америке, 83% имели различные хронические болезни, половина из них нуждалась в специальном уходе по состоянию здоровья (например, задержка психоречевого развития, генетические болезни), находились на иммуносупрессивной терапии, имели злокачественные новообразования, страдали ожирением [6]. Данные по смертности от COVID-19 в детской популяции довольно скудны. По предварительному анализу серии случаев (N=784) смертность составила 0,9% [1], что выше соответствующего показателя в крупных когортах пациентов из Китая и Америки — 0,1% [2]. В последнее время растет беспокойство по поводу развития у детей мульти-системного воспалительного синдрома, о котором сообщают коллеги из Северной Америки, Европы, а также из Юго-Восточной Азии [18].

В нашем исследовании родители только 3 детей (20%) указали на перенесенную инфекцию COVID-19, подтвержденную лабораторно. 80% детей и их родителей отрицали факт заболевания COVID-19, хотя семейный контакт с заболевшими был, что говорит о перенесенной детьми бессимптомной инфекции. Из 3 детей с COVID-19 в анамнезе течение заболевания было легким и ограничивалось легкими респираторными проявлениями без пневмонии.

Обращает на себя внимание тот факт, что все 15 детей были выявлены в состоянии развития острого осложнения СД — диабетического кетоацидоза, причем факт длительной гипергликемии доказывает довольно высокий уровень HbA_{1c} на момент обращения — $14,0 \pm 0,6\%$, при этом ни у одного пациента HbA_{1c} не был ниже 10%.

Дозы вводимого инсулина после выведения из кетоацидоза, стабилизации состояния, подбора дозы в детском отделении и выписки из стационара варьировали в зависимости от возраста и в среднем составляли 0,5–1,0 Ед/кг (доза может быть выше в препубертате и пубертате). В нашем случае у 2-летнего ребенка рекомендованная доза инсулина составила 0,6 Ед/кг, в целом

доза подобранного инсулина была выше среднестатистических по детскому отделению.

В литературе имеются данные о важной роли витамина D в формировании иммунитета, в частности для борьбы с COVID-19. Среди детей, поступивших в наш стационар, средний уровень витамина D₃ был низким, ни у одного ребенка уровень витамин D₃ не соответствовал даже нижней границе нормы, что позволяет предположить роль дефицита витамина в развитии постковидного диабета.

На момент описания определения антител к инсулину, глутаматдекарбоксилазе и островкам не проводилось в связи с отсутствием реактивов. Однако уровень С-пептида был низким у всех детей, что подтверждает нарушение собственной секреции инсулина. Антитела у данных детей будут определены по мере получения реактивов.

Обращает на себя внимание факт высоконормально уровня ТТГ у всех детей, что дает возможность предположить нарушение функции щитовидной железы, и мы это будем изучать в динамике.

Уровень антител к вирусу antiSARS-CoV-2 свидетельствует о мощном ответе иммунитета на вирус у всех обследованных детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вирус SARS-CoV-2 мог стать непосредственной причиной развития СД у детей даже при бессимптомном течении вирусной инфекции. Однако остается открытым вопрос о точной классификации диабета, возникшего

после COVID-19 у детей. Этот вопрос требует проведения дополнительных исследований.

Учитывая стремительное распространение очередной волны пандемии COVID-19, необходимо проводить информирование населения о первых признаках и симптомах СД с целью своевременного обращения к врачу для диагностики заболевания, не дожидаясь развития острых осложнений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Данная работа проведена в рамках гранта Министерства инновации Республики Узбекистана №А-СС-2021-139 «Разработка алгоритмов диагностики, профилактики и лечения COVID-19 и его осложнений при гипергликемических состояниях и сахарном диабете».

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

Участие авторов. Хайдарова Ф.А. — научное руководство, дизайн и планирование исследования, написание статьи; Алимова Н.У. — получение, анализ и интерпретация результатов, написание статьи; Алиева А.В. — дизайн и планирование исследования, получение, анализ и интерпретация результатов, написание и правка статьи; Садыкова А.С. — получение, анализ и интерпретация результатов, написание статьи; Арипова М.Д. — получение, анализ и интерпретация результатов, 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr.* 2020;109(6):1088-1095. doi: <https://doi.org/10.1111/apa.15270>
- Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), 16-24 February 2020. Available at: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
- Davies NG, Klepac P, Liu Y, et al. Age-dependent effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics. *Nat Med.* 2020;26(8):1205-1211. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0962-9>
- Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics.* 2020;145(6):e20200702. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702>
- Временные методические рекомендации «COVID-19 у детей». Версия 1 (03.04.2020). М.; 2020. 68 с. [Vremennye metodicheskie rekomendatsii «COVID-19 u detei». Versiya 1 (03.04.2020). Moscow; 2020. 68 s. (In Russ.)].
- CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus Disease 2019 in Children — United States, February 12 – April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(14):422-426. doi: <https://doi.org/10.15585/mmwr.M>
- Livingston E, Bucher K. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA.* 2020;323(14):1335. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4344>
- Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) — United States, February 12 — March 16, 2020. (CDC COVID-19 Response Team). *Morbidity and Mortality Weekly Report.* March 18, 2020. 2020;69.
- IDF Diabetes Atlas*, 9th Edition, 2019. 176 p.
- Available at: <https://www.gazeta.uz/ru/2021/04/17/covid-19/>
- Irfan O, Tang K, Lassi Z, Bhutta Z. Systematic review of clinical characteristics, treatment modalities and outcomes of SARS-CoV-2 infection in newborns, infants, children and adolescents as per the infection severity. Systematic Review in progress. *PROSPERO. International prospective register of systematic reviews.* 2020;CRD42020183134. Available at: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42020183134.2020. Accessed on: September 7, 2020.m6914e4
- Lu X, Zhang L, Du H. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1663-1665. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2005073>
- Posfay-Barbe KM, Wagner N, Gauthey M, et al. COVID-19 in Children and the Dynamics of Infection in Families. *Pediatrics.* 2020;146(2):e20201576. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-1576>
- National Centre for Immunisation Research and Surveillance (NCIRS). *COVID-19 in schools — the experience in NSW.* 2020. Available at: <http://ncirs.org.au/sites/default/files/2020-04/>
- Danis K, Epaulard O, Bénet T, et al.; Investigation Team. Cluster of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the French Alps, February 2020. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):825-832. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa424>
- de Souza TH, Nadal JA, Brandao MB. Clinical Manifestations of Children with COVID-19: a Systematic Review. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(8):1892-1899. doi: <https://doi.org/10.1002/ppul.24885>
- Chen A, Huang JX, Liao Y, et al. Differences in clinical and imaging presentation of pediatric patients with COVID-19 in comparison with adults. *Radiol Cardiothorac Imag.* 2020;2(2):e200117. doi: <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200117>
- Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, et al. Characteristics and Outcomes of Children With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Admitted to US and Canadian Pediatric Intensive Care Units. *JAMA Pediatr.* 2020;174(9):868. doi: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1948>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Алиева Анна Валерьевна**, д.м.н. [**Anna V. Alieva**, MD, PhD]; адрес: Республика Узбекистан, 100125, Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 56 [address: 56, M.Ulugbek str., 100125, Tashkent, Uzbekistan]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4921-4494>; Researcher ID: AAK-1734-2020; Scopus Author ID: 57222066832; eLibrary SPIN: 5700-6089; e-mail: annaalieva@yahoo.com

Хайдарова Феруза Алимовна, д.м.н., профессор [Feruz A. Khaydarova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0926-0306>; e-mail: alimovna@mail.ru

Алимова Насиба Усмановна, д.м.н. [Nasiba U. Alimova, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2809-9834>; e-mail: nasiba_ali@mail.ru

Садикова Акида Саттаровна, д.м.н. [Akida S. Sadikova, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4708-0306>; e-mail: akidahon@yandex.ru

Арипова Малика Дильшадовна [Malika D. Aripova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4683-1435>; e-mail: Dr.Aripova@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Хайдарова Ф.А., Алимова Н.У., Алиева А.В., Садыкова А.С., Арипова М.Д. Влияние COVID-19-инфекции на развитие сахарного диабета 1 типа у детей и подростков // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №1. — С. 21-26. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12785>

TO CITE THIS ARTICLE:

Khaydarova FA, Alimova NU, Alieva AV, Sadykova AS, Aripova MD. Impact of COVID-19 infection on the development of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(1):21-26. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12785>

КОНТРОЛЬ ГЛИКЕМИИ И ВЫБОР АНТИГИПЕРГЛИКЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И COVID-19: КОНСЕНСУСНОЕ РЕШЕНИЕ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ РОССИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ ЭНДОКРИНОЛОГОВ



© И.И. Дедов¹, Н.Г. Мокрышева¹, М.В. Шестакова¹, Т.В. Никонова¹, А.Ю. Майоров¹, Г.Р. Галстян¹, М.Ш. Шамхалова¹, В.О. Барышева¹, А.С. Аметов², М.Б. Анциферов^{2,3}, А.Ю. Бабенко⁴, Т.П. Бардымова⁵, Ф.В. Валеева⁶, А.А. Вачугова⁷, Е.Н. Гринева⁴, Т.Ю. Демидова⁸, Т.П. Киселева⁹, М.А. Куницына¹⁰, Т.Н. Маркова^{11,12}, А.М. Мкртумян^{11,13}, Н.А. Петунина¹⁴, Л.А. Руюткина¹⁵, В.В. Салухов¹⁶, Л.А. Суплотова¹⁷, Е.Л. Хадарцева¹⁸, Ю.Ш. Халимов¹⁶

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

²Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва

³Эндокринологический диспансер, Москва

⁴Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

⁵Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Иркутск

⁶Казанский государственный медицинский университет, Казань

⁷Волгоградская областная клиническая больница №1, Волгоград

⁸Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

⁹Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург

¹⁰Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов

¹¹Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва

¹²Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва

¹³МКНЦ им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы, Москва

¹⁴Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва

¹⁵Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск

¹⁶Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

¹⁷Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень

¹⁸Северо-Кавказский многопрофильный медицинский центр, Беслан

С декабря 2019 г. в мире активно распространяется опасное вирусное заболевание — COVID-19, вызванное новым РНК-коронавирусом SARS-CoV-2. Основным проявлением этой болезни является двусторонняя пневмония, часто сопровождающаяся развитием острого респираторного синдрома и дыхательной недостаточностью. Пациенты с сахарным диабетом (СД) входят в категорию высокого риска инфицирования вирусом SARS-CoV-2, тяжелого течения болезни и смертельного исхода. Поддержание целевого уровня гликемии является важнейшим фактором благоприятного исхода COVID-19 как при СД 1 типа, так и при СД 2 типа. Выбор антигипергликемической терапии у пациента с СД в остром периоде COVID-19 зависит от исходной терапии, выраженности гипергликемии, тяжести течения вирусной инфекции, клинического состояния пациента.

В статье представлены рекомендации совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по вопросам контроля гликемии и выбора антигипергликемической терапии у пациентов с СД 2 типа и COVID-19, а также при применении глюкокортикостероидов, используемых в лечении COVID-19 у пациентов с СД 2 типа.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; COVID-19; антигипергликемическая терапия

GLYCEMIA CONTROL AND CHOICE OF ANTIHYPERGLYCEMIC THERAPY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND COVID-19: A CONSENSUS DECISION OF THE BOARD OF EXPERTS OF THE RUSSIAN ASSOCIATION OF ENDOCRINOLOGISTS

© Ivan I. Dedov¹, Nataliya G. Mokrysheva¹, Marina V. Shestakova¹, Tatiana V. Nikonova¹, Alexander Yu. Mayorov¹, Gagik R. Galstyan¹, Minara Sh. Shamkhalova¹, Valeriya O. Barysheva¹, Alexander S. Ametov², Mikhail B. Antsiferov^{2,3}, Alina Yu. Babenko⁴, Tatiana P. Bardymova⁵, Farida V. Valeeva⁶, Alla A. Vachugova⁷, Elena N. Grineva⁴, Tatiana Yu. Demidova⁸, Tatiana P. Kiseleva⁹, Marina A. Kunitsyna¹⁰, Tatiana N. Markova^{11,12}, Ashot M. Mkrtyumyan^{11,13}, Nina A. Petunina¹⁴, Liudmila A. Ruyatkina¹⁵, Vladimir V. Saluhov¹⁶, Liudmila A. Suplotova¹⁷, Elena L. Hadartseva¹⁸, Yuriy Sh. Halimov¹⁶

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

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

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

⁴Almazov National Medical Research Centre, Moscow, Russia

⁵Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Irkutsk, Russia

⁶Kazan State Medical University, Kazan, Russia

⁷Volgograd Regional Clinical Hospital №1, Volgograd, Russia

⁸Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁹Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

¹⁰V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia

¹¹A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

¹²Moscow City Clinical Hospital №52, Moscow, Russia

¹³A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Centre, Moscow, Russia

¹⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

¹⁵Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

¹⁶S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

¹⁷Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

¹⁸North Caucasus Multi-Profile Medical Centre, Beslan, Russia

A dangerous viral disease COVID-19, caused by a new RNA coronavirus SARS-CoV-2, has been actively spreading in the world since December 2019. The main manifestations of this disease are bilateral pneumonia, often accompanied by the development of acute respiratory syndrome and respiratory failure. Patients with diabetes mellitus (DM) are at high risk of infection with the SARS-CoV-2 virus, severe illness and death.

Maintaining of target glycemic levels is the most important factor in a favorable outcome of COVID-19 in both type 1 and type 2 DM. The choice of antihyperglycemic therapy in a patient with DM in the acute period of COVID-19 depends on the initial therapy, the severity of hyperglycemia, the severity of the viral infection and the patient's clinical condition.

The article presents the recommendations of the board of experts of the Russian Association of Endocrinologists on glycemic control and the choice of antihyperglycemic therapy in patients with type 2 DM and COVID-19, and also on the use of glucocorticosteroids used in the treatment of COVID-19 in patients with type 2 DM.

KEYWORDS: type 2 diabetes mellitus; COVID-19; antihyperglycemic therapy

С декабря 2019 г. и по настоящее время в мире активно распространяется опасное вирусное заболевание — COVID-19, вызванное новым РНК-коронавирусом SARS-CoV-2. Основным проявлением этой болезни является двусторонняя пневмония, часто сопровождающаяся развитием острого респираторного синдрома и дыхательной недостаточностью. За 2 истекших года (по данным ВОЗ на 02 февраля 2022 г.) число переболевших COVID-19 в мире составило 381,5 млн, из которых умерли 5,68 млн человек.

Пациенты с сахарным диабетом (СД) входят в категорию высокого риска инфицирования вирусом SARS-CoV-2, тяжелого течения болезни и смертельного исхода. По данным метаанализа 10 исследований, каждый 12-й пациент с COVID-19 страдает СД [1]. Среди пациентов с СД или гипергликемией госпитальная смертность в 4 раза выше, чем среди лиц без СД [2].

Факторами риска осложненного течения COVID-19 и летальных исходов у пациентов с СД являются пожилой возраст, ожирение, длительный анамнез СД и неудовлетворительный контроль гликемии [3–6].

Поддержание целевого уровня гликемии является важнейшим фактором благоприятного исхода COVID-19 как при СД 1 типа, так и при СД 2 типа [7, 8].

Кроме того, установлено, что уровень глюкозы плазмы натощак (ГПН) более 7,0 ммоль/л является независимым предиктором смертности среди пациентов с COVID-19, даже без СД в анамнезе [9]. Госпитализированные па-

циенты с COVID-19, демонстрирующие целевые уровни глюкозы в крови (вариабельность гликемии в пределах 3,9–10,0 ммоль/л), имеют в 10 раз более низкую смертность по сравнению с пациентами с неудовлетворительным контролем уровня глюкозы в крови (верхний предел вариабельности гликемии >10,0 ммоль/л) [10].

Цель совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов — разработать рекомендации по диагностике и мониторингованию различных нарушений углеводного обмена при остром заболевании COVID-19; медикаментозному контролю гликемии и выбору безопасной антигипергликемической терапии у пациентов с СД 2 типа в условиях COVID-19.

ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

СД является частым сопутствующим заболеванием у пациентов с COVID-19. Кроме того, острая вирусная атака может спровоцировать развитие транзиторной гипергликемии. Любое нарушение углеводного обмена является фактором риска тяжелого течения и неблагоприятных исходов данного вирусного заболевания, требует проведения диагностических мероприятий и их коррекции.

По результатам исследования гликемии у пациента могут быть диагностированы следующие нарушения углеводного обмена:

Таблица 1. Дифференциальная диагностика синдрома гипергликемии на фоне острого заболевания COVID-19

Диагноз	HbA _{1c} , %	ГПН*, ммоль/л	Глюкоза плазмы при поступлении, ммоль/л	Анамнез СД или приема антигипергликемических препаратов
СД, ранее установленный	Зависит от предшествующего контроля гликемии (как правило, >6,5)	Зависит от предшествующего контроля гликемии	Зависит от предшествующего контроля гликемии	Есть
СД, ранее не диагностированный	>6,5	≥7,0	≥11,1	Нет
СД, впервые развившийся на фоне COVID-19	<6,5	≥7,0	≥11,1	Нет
Транзиторная гипергликемия**	< 6,5	≥7,0 Нормализация после прекращения воздействия фактора стресса (COVID-19) или ГКС	≥11,1	Нет

*Исследование ГПН должно быть проведено в лабораторных условиях (не по индивидуальному глюкометру); **требуется реклассификация через 12 нед после выздоровления.

1. СД, ранее установленный;
2. СД, ранее не диагностированный;
3. СД, впервые развившийся на фоне COVID-19;
4. транзиторная гипергликемия, индуцированная инфекцией (COVID-19) или глюкокортикостероидами (ГКС) (табл. 1).

Диагнозы «Нарушенная толерантность к глюкозе» или «Нарушенная гликемия натощак» в условиях острого инфекционного заболевания или приема ГКС не устанавливаются, пероральный глюкозотолерантный тест не проводится.

РЕКЛАССИФИКАЦИЯ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА ПОСЛЕ COVID-19

Случаи транзиторной гипергликемии, выявленной в ответ на вирусную атаку или прием ГКС в остром периоде болезни, требуют повторной верификации через

12 нед после выздоровления для реклассификации нарушений углеводного обмена. Повторное обследование должно включать лабораторное измерение ГПН. При уровне ГПН < 7,0 ммоль/л необходимо проведение перорального глюкозотолерантного теста, дополненное определением уровня гликированного гемоглобина HbA_{1c} (при возможности).

МОНИТОРИНГ ПОКАЗАТЕЛЕЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА В СТАЦИОНАРЕ

Выявление гипергликемии у пациента с COVID-19 требует обязательного мониторинга гликемии и других показателей в течение всего периода госпитализации. Необходимый перечень исследований и частота их мониторинга перечислены в табл. 2. Целевые уровни глюкозы плазмы у пациентов с СД при COVID-19 представлены в табл. 3.

Таблица 2. Рекомендации по мониторингу показателей углеводного обмена в стационаре

Диагноз	Контроль HbA _{1c}	Контроль уровня глюкозы крови*	Кетоны крови/мочи
СД, установленный до COVID-19 или диагностированный впервые	Однократно в стационаре (при наличии лаборатории)	Не менее 4 раз в сутки (до еды, через 2 ч после еды, перед сном)	При уровне глюкозы плазмы натощак или в течение дня ≥13,0 ммоль/л
Транзиторная гипергликемия (стрессовая или при назначении ГКС)	Однократно в стационаре (при наличии лаборатории), далее планомерно после выписки из стационара	От 1 до 4 раз в сутки (до еды, через 2 ч после еды, перед сном), до прекращения введения ГКС	

*Измерения уровня глюкозы крови можно выполнять у постели пациента с помощью госпитального глюкометра, или индивидуального глюкометра пациента, или системы непрерывного мониторинга глюкозы (при наличии).

Таблица 3. Целевые уровни глюкозы плазмы у пациентов с сахарным диабетом при COVID-19

Степень тяжести COVID-19*	Глюкоза плазмы натощак/перед едой/на ночь, ммоль/л	Глюкоза плазмы через 2 ч после еды, ммоль/л
Легкая	<7,0	<10,0
Среднетяжелая, тяжелая	<7,5	<11,0
Крайне тяжелая	<10,0	≤13,0

*Степени тяжести COVID-19 указаны в приложении 1.

Примечание: не допускать снижения уровня глюкозы плазмы в течение суток менее 4,4 ммоль/л для профилактики осложнений, связанных с гипогликемией.

Факторами, препятствующими достижению целевого уровня контроля гликемии у пациентов с СД и COVID-19, являются:

- отсутствие эндокринологов в стационарах, осуществляющих лечение пациентов с COVID-19;
- недостаточная оснащенность системами контроля и мониторинга гликемии;
- назначение ГКС, ухудшающих гликемический контроль;
- отсутствие возможности перорального питания (при тяжелом течении COVID-19, интубации);
- назначение энтеральных смесей для питания, способствующих гипергликемии, в том числе для пациентов с СД.

В случаях трудно контролируемой гликемии и лабильного течения СД в условиях стационара необходимо предусмотреть возможность телемедицинской консультации «врач-врач» со специалистами-эндокринологами.

ПРИНЦИПЫ ВЫБОРА АНТИГИПЕРГЛИКЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Выбор антигипергликемической терапии у пациента с СД в остром периоде COVID-19 зависит от исходной терапии, выраженности гипергликемии, тяжести течения вирусной инфекции, клинического состояния пациента.

В табл. 4 приведены условные критерии, которые позволяют назначить/продолжить терапию препаратами неинсулинового ряда (пероральными, инъекцион-

ными) либо инициировать/перевести пациента на инсулинотерапию.

По результатам клинических исследований, проведенных у пациентов с СД 2 типа и COVID-19, у части пациентов возможно продолжение исходной терапии антигипергликемическими препаратами. При выборе схемы терапии необходимо учитывать соотношение риска и пользы, а также осуществлять тщательный контроль за состоянием пациента, показателями гликемии, возможным развитием нежелательных побочных эффектов.

Интенсификация антигипергликемической терапии у пациентов с легким и среднетяжелым течением может проводиться в амбулаторных условиях.

АНТИГИПЕРГЛИКЕМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ НЕИНСУЛИНОВОГО РЯДА

1. Показания к назначению у лиц с впервые выявленной гипергликемией:

- COVID-19 легкого/среднетяжелого течения;
- глюкоза плазмы натощак/перед едой/на ночь $\geq 7,0$ и $< 10,0$ ммоль/л и/или глюкоза плазмы через 2 ч после еды $\geq 10,0$ и $< 13,0$ ммоль/л;
- расчетная скорость клубочковой фильтрации (pCKF) ≥ 30 мл/мин/1,73 м² (согласно инструкции по применению препарата);
- пациент в сознании, ориентирован, на пероральном питании.

Таблица 4. Критерии выбора антигипергликемической терапии в остром периоде COVID-19

Характеристики	Неинсулиновая терапия (пероральная или инъекционная)*		Инсулинотерапия	
	при впервые выявленной гипергликемии	при известном анамнезе СД 2 типа		
Тяжесть течения COVID-19	Легкая, среднетяжелая		Легкая, среднетяжелая	Тяжелая, крайне тяжелая
Глюкоза плазмы натощак/перед едой/на ночь, ммоль/л	$\geq 7,0$ и $< 10,0$	$< 10,0$	$\geq 10,0$	Вне зависимости
Глюкоза плазмы через 2 ч после еды, ммоль/л	$\geq 10,0$ и $< 13,0$	$< 13,0$	$\geq 13,0$	Вне зависимости
Уровень кетонов крови/мочи	В норме/отрицательный		Выше нормы/положительный	Вне зависимости
Состояние пациента	В сознании, ориентирован, на пероральном питании		Вне зависимости	Вне зависимости

* для назначения/продолжения неинсулиновой антигипергликемической терапии должны быть соблюдены все 5 критериев.

2. Показания к продолжению лечения у лиц с ранее установленным диагнозом СД 2 типа:

- COVID-19 легкого/среднетяжелого течения;
- глюкоза плазмы натощак/перед едой/на ночь <10,0 ммоль/л;
- глюкоза плазмы через 2 ч после еды <13,0 ммоль/л;
- рСКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м² (согласно инструкции по применению препарата);
- пациент в сознании, ориентирован, на пероральном питании.

В табл. 5 представлены рекомендации по выбору антигипергликемических препаратов в зависимости от тяжести течения COVID-19. Рекомендации составлены на основании установленного механизма действия препаратов и их потенциальных эффектов в условиях COVID-19 (приложение 2), международных и национальных исследований по использованию этих препаратов в условиях COVID-19 (приложение 3), международных и национальных клинических рекомендаций [11–17].

ПОКАЗАТЕЛИ, КОТОРЫЕ НЕОБХОДИМО МОНИТОРИРОВАТЬ ПРИ ПРИЕМЕ АНТИГИПЕРГЛИКЕМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Метформин

Возможные риски: лактат-ацидоз, желудочно-кишечный дискомфорт. Противопоказан при тяжелой гипоксии.

- Контроль лактата крови, отмена при уровне $\geq 2,5$ ммоль/л.
- Контроль креатинина крови и рСКФ — противопоказан при рСКФ <30 мл/мин/1,73 м².
- Контроль сатурации — противопоказан при сатурации $\leq 93\%$.
- Контроль уровня гемоглобина крови — противопоказан при анемии.

иДПП-4

Возможные риски: панкреатит.

- Контроль уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ) — противопоказаны при уровне в 2,5 раза больше верхней границы нормы.
- Контроль фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ). При ФВЛЖ <40% — не рекомендован саксаглиптин, при ФВЛЖ <45% — не рекомендован гозглиптин.

Препараты сульфонилмочевины/глиниды

Возможные риски: гипогликемия, неоднозначные данные по сердечно-сосудистой безопасности.

- Контроль общеклинического анализа крови (лейкоциты, тромбоциты, нейтрофилы). Противопоказаны при тромбоцитопении менее 30×10^9 кл./л.
- Контроль креатинина крови и рСКФ. Глибенкламид — противопоказан при рСКФ <60 мл/мин/1,73 м².

Таблица 5. Выбор антигипергликемических препаратов в зависимости от тяжести течения COVID-19

Течение COVID-19	Рекомендованы	Рекомендованы с осторожностью	Не рекомендованы
Легкое	<ul style="list-style-type: none"> • Метформин • ПСМ • ТЗД • иДПП-4 • аргПП-1 • иНГЛТ-2 • Инсулин 		
Средней тяжести	<ul style="list-style-type: none"> • Инсулин (режим базис-болюс или болюс подкожно) 	<ul style="list-style-type: none"> • Метформин • ПСМ • иДПП-4 • аргПП-1 • иНГЛТ-2 	<ul style="list-style-type: none"> • ТЗД
Тяжелое	<ul style="list-style-type: none"> • Инсулин (режим базис-болюс или болюс подкожно или внутривенная инфузия) 		<ul style="list-style-type: none"> • Метформин • ПСМ • ТЗД • иДПП-4 • аргПП-1 • иНГЛТ-2
КРАЙНЕ ТЯЖЕЛОЕ	<ul style="list-style-type: none"> • Инсулин (внутривенная инфузия) 		<ul style="list-style-type: none"> • Метформин • ПСМ • ТЗД • иДПП-4 • аргПП-1 • иНГЛТ-2

Примечание: ПСМ — препараты сульфонилмочевины; ТЗД — тиазолидиндионы; иДПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа; аргПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа.

- Контроль ФВЛЖ. Глибенкламид — противопоказан при ФВЛЖ <40%.
- Глиниды — противопоказаны при печеночной недостаточности, кетоацидозе.

арГПП-1

Возможные риски: снижение аппетита, желудочно-кишечные симптомы, осторожность при панкреатите в анамнезе.

- Контроль рСКФ. При рСКФ <15 мл/мин/1,73 м² — противопоказаны лираглутид, семаглутид, дулаглутид. При рСКФ <30 мл/мин/1,73 м² — противопоказаны эксенатид, ликсисенатид.

иНГЛТ-2

Возможные риски: кетоацидоз, дегидратация, снижение функции почек, урогенитальные инфекции.

- Контроль лабораторных показателей (измерение кетонов в крови или моче ежедневно, уровней лактата, креатинина и анализ рН крови при необходимости).
- Соблюдение питьевого режима и режима питания. Рекомендовано потребление достаточного количества жидкости (не менее 1,5 л), употребление не менее 50% от общего количества калорий в виде углеводов, чтобы избежать кетоацидоза.
- Титрация дозы петлевых диуретиков.
- Противопоказаны при снижении рСКФ <45 мл/мин/1,73 м² — эртуглифлозин, при снижении рСКФ <30 мл/мин/1,73 м² — эмпаглифлозин, канаглифлозин, ипраглифлозин, при снижении рСКФ <25 мл/мин/1,73 м² — дапаглифлозин.

Тиазолидиндионы

Возможные риски: задержка жидкости, отеки, ухудшение сердечной недостаточности.

- Контроль ФВЛЖ. Не рекомендованы при ФВЛЖ <40%.
- Контроль АЛТ, АСТ — данные препараты противопоказаны при уровне, в 3 раза большем верхней границы нормы.

Инсулинотерапия

Инсулинотерапия показана вне зависимости от тяжести COVID-19:

1. если показатели глюкозы плазмы натощак/перед едой/на ночь $\geq 10,0$ ммоль/л и/или глюкоза плазмы через 2 ч после еды $\geq 13,0$ ммоль/л;
2. при кетонемии выше верхней границы нормы или кетонурии;

3. при превышении уровней АЛТ, АСТ в крови в 2,5 раза больше верхней границы нормы;
4. при противопоказаниях к другим антигипергликемическим препаратам.

Инсулинотерапия показана вне зависимости от уровня гликемии:

1. при тяжелом и крайне тяжелом состоянии пациента;
2. при нарушенном сознании, дезориентации, неспособности питаться перорально;
3. при противопоказаниях к другим антигипергликемическим препаратам.

Чаще всего рекомендуется инициация инсулинотерапии в базис-болюсном режиме (3 инъекции инсулина короткого/ультракороткого/сверхбыстрого действия и 1 или 2 инъекции инсулина средней продолжительности или длительного/сверхдлительного действия). Обычно пролонгированный (базальный) инсулин назначают в дозе 10–14 Ед в сутки или 0,2 Ед на 1 кг массы тела, инсулин короткого/ультракороткого/сверхбыстрого действия — в дозе 4–6 Ед перед основными приемами пищи. Титрация доз инсулина проводится по результатам уровня глюкозы в крови, определяемого 4–6 раз в сутки [17].

Рекомендуется начать непрерывную внутривенную инфузию инсулина лицам с выраженной гипергликемией (значения уровня глюкозы плазмы натощак/перед едой/на ночь $\geq 16,7$ ммоль/л и/или значения уровня глюкозы плазмы через 2 ч после еды $\geq 22,2$ ммоль/л). Крайне важно определять уровень глюкозы в крови 1 раз в час до ее стабилизации в выбранном целевом диапазоне минимум 4 ч; затем 1 раз в 2 ч в течение 4 ч; в дальнейшем — 1 раз в 4 ч. У пациентов в крайне тяжелом состоянии уровень глюкозы крови необходимо определять 1 раз в час независимо от уровня гликемии.

Средняя начальная скорость непрерывной внутривенной инфузии инсулина представлена в табл. 6.

Алгоритм коррекции непрерывной внутривенной инфузии инсулина представлен в приложении 4.

ГКС В ЛЕЧЕНИИ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С СД

Результаты состоявшегося исследования RECOVERY [18], продемонстрировавшие пользу применения дексаметазона (в дозе 6 мг/сут) у кислородозависимых и крайне тяжелых пациентов с COVID-19, привели к эскалации применения системной терапии ГКС. Масштабное использование высокодозовой терапии ГКС стало новым серьезным фактором утраты гликемического контроля

Таблица 6. Средняя начальная скорость непрерывной внутривенной инфузии инсулина

Начальная скорость инфузии инсулина		
Уже находящиеся в целевом диапазоне гликемии	Не находящиеся в целевом диапазоне гликемии	Не находящиеся в целевом диапазоне гликемии + кетоацидоз
0,5–1 Ед/ч	2–3 Ед/ч	0,1 Ед/кг массы тела в час (но не более 15 Ед/ч)

у пациентов с СД и причиной развития впервые выявленных нарушений углеводного обмена в период госпитализации.

При этом ГКС усугубляют гипергликемию у пациентов с СД, могут демаскировать недиагностированный СД, у лиц с повышенным риском СД могут спровоцировать гипергликемию и дебют СД («стероид-индуцированный СД» у 35%). У пациентов с СД они повышают инсулинорезистентность, приводят к деминерализации костной ткани и усугублению гиперкоагуляции [12, 14, 18–22].

У пациентов с ранее хорошо контролируемым уровнем глюкозы крови может потребоваться введение больших доз инсулина (например, >2 Ед/кг/сут) для достижения целевого гликемического контроля после начала приема ГКС [15].

Несмотря на то что введение системных ГКС может привести к развитию гипергликемии, нельзя исключать преимущества применения ГКС в отношении снижения смертности от COVID-19.

Рекомендации относительно приема ГКС при лечении COVID-19 у пациентов с СД:

1. не рекомендуется использовать ГКС для перорального и внутривенного введения для лечения легких форм COVID-19, в том числе в амбулаторно-поликлинических и стационарных условиях;
2. применение ГКС при лечении тяжелых форм COVID-19 должно проводиться под контролем показателей гликемии и свертывающей системы крови;
3. назначение ГКС у пациентов с СД 2 типа может потребовать перевода на инсулинотерапию;
4. для поддержания гликемического контроля предпочтение отдается инсулину НПХ (нейтральный протамин Хагедорна) со средней продолжительностью действия по сравнению с инсулином более длительного действия. Инсулин НПХ, вводимый 2 раза в день, обеспечивает большую гибкость в корректировке дозы. Для более высоких доз ГКС может быть необходимо увеличение дозы болюсного инсулина перед едой, дополнительно в течение суток может потребоваться болюсный инсулин для коррекции гипергликемии. Рекомендации по коррекции дозы базального инсулина или готовой смеси инсулина на фоне приема ГКС представлены в табл. 7;

5. в случае поступления в стационар пациентов, получающих исходно аналоги инсулинов длительного и сверхдлительного действия, рекомендовано продолжить терапию данными инсулинами, добавив при необходимости инсулин короткого/ультракороткого/сверхбыстрого действия;
6. контроль уровня глюкозы крови проводить не менее 4 раз в сутки (натошак, перед основными приемами пищи и перед сном) с необходимой коррекцией дозы инсулина;
7. назначение ГКС обязательно совместно с низкомолекулярными гепаринами (при их отсутствии — прямыми оральными антикоагулянтами) [11];
8. для пациентов с неконтролируемой гипергликемией, несмотря на применение базис-болюсного режима подкожно, следует рассмотреть возможность внутривенной инфузии инсулина;
9. после отмены ГКС необходимо продолжить наблюдение за уровнем глюкозы в крови в течение суток и проводить коррекцию/снижение дозы инсулина для предотвращения развития гипогликемии;
10. в случаях трудно контролируемой гликемии и лабильного течения СД в условиях стационара необходимо предусмотреть возможность телемедицинской консультации «врач-врач» со специалистами-эндокринологами.

Рекомендации при подготовке пациентов к выписке:

1. при переводе пациентов на инсулинотерапию в условиях стационара предусмотреть возможность после стабилизации состояния больного, достижения целевых уровней гликемии перевести больного на неинсулиновые препараты перед выпиской;
2. в случае отсутствия возможности перевода на неинсулиновые препараты ввиду высокой потребности в инсулине и возобновления гипергликемии после попытки перевода на неинсулиновые препараты необходимо обучить пациента введению инсулина и самостоятельной титрации доз инсулина, выдать больному препараты инсулина на время самоизоляции;
3. дальнейший перевод на неинсулиновые препараты может проводиться амбулаторно под контролем эндокринолога.

Таблица 7. Рекомендации по коррекции дозы базального инсулина или готовой смеси инсулина на фоне приема глюкокортикостероидов [16]

Уровень глюкозы плазмы	Перед введением утренней дозы инсулина	Перед введением вечерней дозы инсулина
До 4,0 ммоль/л	Снизить вечернюю дозу на 20%	Снизить утреннюю дозу на 20%
4,1–6,0 ммоль/л	Снизить вечернюю дозу на 10%	Снизить утреннюю дозу на 10%
6,1–12,0 ммоль/л	Без изменений	Без изменений
12,1–18,0 ммоль/л	Повысить вечернюю дозу на 10%	Повысить утреннюю дозу на 10%
Выше 18,0 ммоль/л	Повысить вечернюю дозу на 20%	Повысить утреннюю дозу на 20%

ПРИЛОЖЕНИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Классификация COVID-19 по степени тяжести [11]

Легкое течение	<ul style="list-style-type: none"> t тела <38 °С, кашель, слабость, боли в горле. Отсутствие критериев среднетяжелого и тяжелого течения
Среднетяжелое течение	<ul style="list-style-type: none"> t тела >38 °С. ЧДД >22/мин. Одышка при физических нагрузках. Изменения при КТ (рентгенографии), типичные для вирусного поражения. SpO₂ <95%. СРБ сыворотки крови >10 мг/л
Тяжелое течение	<ul style="list-style-type: none"> ЧДД >30/мин. SpO₂ ≤93%. PaO₂/FiO₂ ≤300 мм рт.ст. Снижение уровня сознания, ажитация. Нестабильная гемодинамика (систолическое АД <90 мм рт.ст. или диастолическое АД <60 мм рт.ст., диурез менее 20 мл/ч). Изменения в легких при КТ (рентгенографии), типичные для вирусного поражения. Лактат артериальной крови >2 ммоль/л. qSOFA >2 баллов
Крайне тяжелое	<ul style="list-style-type: none"> Стойкая фебрильная лихорадка. ОРДС. ОДН с необходимостью респираторной поддержки (инвазивная вентиляция легких). Септический шок. Полиорганная недостаточность. Изменения в легких при КТ (рентгенографии), типичные для вирусного поражения крайне тяжелой степени или картина ОРДС

Примечание. ЧДД — частота дыхательных движений; SpO₂ — уровень насыщенности крови кислородом (сатурация); СРБ — С-реактивный белок; PaO₂ — парциальное давление в крови кислорода; FiO₂ — концентрация кислорода в дыхательной смеси; qSOFA — экспресс-SOFA, шкала SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) для оценки органной недостаточности, риска смертности и сепсиса; КТ — компьютерная томография; АД — артериальное давление; ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром; ОДН — острая дыхательная недостаточность.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Положительные и отрицательные эффекты антигипергликемических лекарственных препаратов, имеющие значение для лиц с COVID-19

Лекарственный препарат (путь введения)	Механизм действия	Положительные эффекты	Отрицательные эффекты
Метформин [17, 23, 24] (перорально)	<ul style="list-style-type: none"> Снижение продукции глюкозы печенью. Снижение инсулинорезистентности мышечной и жировой ткани 	<ul style="list-style-type: none"> Низкий риск гипогликемии. Фосфорилирование АПФ-2, что предположительно блокирует проникновение вируса. Увеличивает клеточный pH и препятствует вирусному эндоцитарному циклу. Противовоспалительные свойства 	<ul style="list-style-type: none"> Риск лактат-ацидоза. Желудочно-кишечный дискомфорт. Противопоказан при тяжелой гипоксии
Препараты сульфонилмочевины/ Глиниды [17] (перорально)	<ul style="list-style-type: none"> Стимуляция секреции инсулина 	<ul style="list-style-type: none"> Быстрый сахароснижающий эффект 	<ul style="list-style-type: none"> Риск развития гипогликемии. Нет однозначных данных по сердечно-сосудистой безопасности

Лекарственный препарат (путь введения)	Механизм действия	Положительные эффекты	Отрицательные эффекты
Тиазолидиндионы [17, 25, 26] (перорально)	<ul style="list-style-type: none"> Снижение инсулинорезистентности мышечной и жировой ткани. Снижение продукции глюкозы печенью 	<ul style="list-style-type: none"> Низкий риск гипогликемий. Улучшение липидного спектра. Ингибирование синтеза PFK и репликации SARS-CoV-2. Ингибирование IL-6. Стабилизация АПФ-2 	<ul style="list-style-type: none"> Медленное начало действия. Прогрессирование ХСН
Ингибиторы ДПП-4 [17, 27–30] (перорально)	<ul style="list-style-type: none"> Глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина. Глюкозозависимое подавление секреции глюкагона. Снижение продукции глюкозы печенью. Не влияют на моторику желудка. Нейтральное действие на массу тела 	<ul style="list-style-type: none"> Уменьшение воспалительной реакции, ингибирование провоспалительных цитокинов. Усиление поляризации макрофагов по противовоспалительному фенотипу. Хорошая переносимость. Низкий риск гипогликемии 	<ul style="list-style-type: none"> ДПП-4 рассматривается в качестве рецептора для вируса SARS-COV-2. Осторожность при панкреатите в анамнезе
Агонисты рецепторов ГПП-1 [17, 31] (подкожно или перорально)	<ul style="list-style-type: none"> Глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина. Глюкозозависимое снижение секреции глюкагона и уменьшение продукции глюкозы печенью. Замедление опорожнения желудка. Уменьшение потребления пищи. Снижение массы тела 	<ul style="list-style-type: none"> Противовоспалительное действие. Улучшение эндотелиальной функции. Благоприятные сердечно-сосудистые эффекты, опосредованные механизмами, не связанными исключительно с антигипергликемическим действием (приоритетное назначение при АССЗ). Защитные свойства против повреждения β-клеток поджелудочной железы, вызванного воспалением. Есть данные о профилактике хронических повреждений легких, таких как легочный фиброз, после тяжелой формы инфекции SARS-CoV-2 	<ul style="list-style-type: none"> Желудочно-кишечный дискомфорт. Осторожность при панкреатите в анамнезе. Снижение аппетита
Ингибиторы НГЛТ-2 [17, 32–34] (перорально)	<ul style="list-style-type: none"> Снижение реабсорбции глюкозы в почках. Снижение массы тела. Инсулиннезависимый механизм действия 	<ul style="list-style-type: none"> Противовоспалительное действие: снижение ФНО-α, IL-6, моноцитарного хемоаттрактантного белка. Благоприятные сердечно-сосудистые эффекты, опосредованные механизмами, не связанными исключительно с антигипергликемическим действием (приоритетное назначение при наличии ХСН и ХБП). Низкий риск гипогликемии. Безопасность применения дапаглифлозина в исследовании DARE-19 	<ul style="list-style-type: none"> Риск развития дегидратации. Риск развития диабетического кетоацидоза. Риск развития острого повреждения почек. Риск урогенитальных инфекций
Инсулин (подкожно или внутривенно) [17, 35, 36]	<ul style="list-style-type: none"> Все механизмы, свойственные эндогенному инсулину 	<ul style="list-style-type: none"> Быстрое достижение сахароснижающего эффекта. Анаболический эффект. Отсутствие противопоказаний 	<ul style="list-style-type: none"> Риск развития гипогликемии

Примечание: АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ХБП — хроническая болезнь почек; ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид 1; иДПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа; НГЛТ-2 — натрий-глюкозный котранспортер 2 типа; ФНО- α — фактор некроза опухоли α ; IL-6 — интерлейкин 6; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; DARE-19 — dapagliflozin in respiratory failure in patients with COVID-19.

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

Информация о международных исследованиях, оценивающих использование антигипергликемических средств у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и COVID-19

Авторы	Дизайн исследования	Первичные конечные точки	Число пациентов	Основные результаты	Оценка результата	Выборка
МЕТФОРМИН						
J. Ramos-Rincon [37]	Общенациональное многоцентровое наблюдательное исследование пожилых лиц (>80 лет) с COVID-19 в рамках регистра SEMI-COVID-19 (Испания)	Госпитальная смертность	790 (420 на метформине)	Метформин, инсулин, арГПП-1 и ИНГЛТ-2 не влияли на смертность; иДПП-4 независимо снижали смертность	Нейтральный эффект	Госпитализированные
B. Cariou [38]	Общенациональное многоцентровое обсервационное исследование людей с СД 2 типа, госпитализированных по поводу COVID-19 в 53 французских центра в период с 10 по 31 марта 2020 г. CORONADO (Франция)	Потребность в ИВЛ и/или смерть в течение 7 дней после поступления	1317 (746 на метформине)	Применение метформина ассоциировано со снижением риска ранней смерти (ОР=0,59; 95% ДИ=0,42–0,84). Применение других неинсулиновых антигипергликемических препаратов ассоциировано с исходами COVID-19, применение инсулина ассоциировано с более высоким риском летальных исходов в течение 7 дней	Позитивный эффект	Госпитализированные
C. Kan [35]	Систематический обзор и метаанализ 18 исследований пациентов с СД 2 типа, переболевших COVID-19	Смертность получавших в сравнении с не получавшими изучаемые классы антигипергликемических препаратов	17 338	Лечение метформином ассоциировано со снижением риска смерти на 31%. Лечение ПСМ ассоциировано со снижением риска смерти. Лечение инсулином увеличивает риском смерти. Лечение иДПП-4 не повлияло на риск смерти	Позитивный эффект	Госпитализированные
G.A Silverii [39]	Ретроспективное наблюдательное исследование ассоциации СД и принимаемых антигипергликемических препаратов с заболеваемостью и смертностью от COVID на Сицилии	Распространенность COVID-19 и случаев со смертельным исходом	159 (76 на метформине)	Применение метформина ассоциировано с более низкой летальностью (ОР=0,6; 95% ДИ=0,39–0,93). Все остальные исследуемые препараты (пиоглитазон, инсулин, ПСМ/глиниды, иДПП-4, ИНГЛТ-2 и арГПП-1) не были ассоциированы с летальными исходами COVID-19	Позитивный эффект	Госпитализированные + популяционное
K. Khunti [40]	Общенациональное наблюдательное когортное исследование в Англии, включающее людей, получающих разные классы антигипергликемических препаратов до инфицирования	Коэффициент риска (HR) смертности, связанной с COVID-19	2 851 465 (1 800 005 на метформине)	Снижение риска смерти при приеме метформина (ОР=0,77; 95% ДИ= 0,73–0,81), ПСМ, ИНГЛТ-2; нейтральный эффект (но в сторону лучшего прогноза) — арГПП-1, ТЗД, Увеличение риска смерти на фоне приема иДПП-4, инсулина	Позитивный эффект	Популяционное

Авторы	Дизайн исследования	Первичные конечные точки	Число пациентов	Основные результаты	Оценка результата	Выборка
C. Izzi-Engbeaya [41]	Многоцентровое ретроспективное когортное исследование; оценка использования метформина и других классов антигипергликемических препаратов	Смерть и/или перевод в ОРПТ в течение 30 дней от диагностированного COVID-19	278	Не обнаружено ассоциации между приемом метформина и других антигипергликемических препаратов (инсулина, аргПП-1, иДПП-4, ПСМ, инГЛТ-2) и риском смерти и/или перевода в ОРПТ в течение 30 дней от диагностированного COVID-19	Нейтральный эффект	Госпитализированные
A. Lukito [42]	Систематический обзор и метаанализ 9 исследований	Госпитальная смертность	10 233	Прием метформина ассоциирован с более низкой смертностью	Позитивный эффект	Госпитализированные
C. Kow [43]	Метаанализ 8 исследований	Госпитальная смертность	8 121	Снижение риска госпитальной смертности у пациентов, принимавших метформин до госпитализации		Госпитализированные
Y. Li [44]	Метаанализ 28 исследований , оценивающих связь между использованием метформина и исходами пациентов с COVID-19, в том числе в домах престарелых	Потребность в госпитализации, госпитальная смертность, потребность в интубации	2 910 462	Использование метформина среди пациентов с COVID-19 было связано со снижением риска смертности на 34%, госпитализации на 27%	Позитивный эффект	Госпитализированные + популяционное
T. Hariyanto [45]	Метаанализ 5 исследований	Летальные исходы у пациентов, получавших лечение метформином до инфицирования	6937	Метформин показал преимущества в снижении уровня смертности от COVID-19	Позитивный эффект	Госпитализированные + популяционное
W. Yang [46]	Метаанализ 17 исследований	Смертность и тяжесть течения COVID-19	20 719	Прием метформина ассоциирован со снижением смертности (ОР=0,64; 95% ДИ=0,51–0,79) и тяжести COVID-19 (ОР=0,81; 95% ДИ=0,66–0,99)	Позитивный эффект	Госпитализированные + популяционные
ПРЕПАРАТЫ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ/ГЛИНИДЫ						
C. Kan [35]	Систематический обзор и метаанализ 18 исследований пациентов с СД 2 типа, переболевших COVID-19	Сравнение риска летальных исходов, связанных с COVID-19, у пациентов, получавших и не получавших изучаемые классы антигипергликемических препаратов до инфицирования	17 338	Лечение ПСМ ассоциировано со снижением риска смерти на 20%. Лечение метформином снижает риск смерти. Лечение инсулином увеличивает риск смерти. Лечение иДПП-4 не повлияло на риск смерти	Позитивный эффект	Госпитализированные + популяционное
C. Izzi-Engbeaya [41]	Многоцентровое ретроспективное когортное исследование; оценка использования метформина и других антигипергликемических препаратов	Смерть и/или перевод в ОРПТ в течение 30 дней от диагностированного COVID-19	278	Не обнаружено ассоциации между приемом ПСМ и других антигипергликемических препаратов (инсулина, метформина, аргПП-1, иДПП-4, инГЛТ-2) и риском смерти и/или перевода в ОРПТ в течение 30 дней от диагностированного COVID-19	Нейтральный эффект	Госпитализированные

Авторы	Дизайн исследования	Первичные конечные точки	Число пациентов	Основные результаты	Оценка результата	Выборка
K. Khunti [40]	Общенациональное наблюдательное когортное исследование в Англии, включающее людей, получающих разные классы антигипергликемических препаратов до инфицирования	Коэффициент риска (HR) смертности, связанной с COVID-19	2 851 465 (561 290 на ПСМ и 4 440 на глинидах)	Снижение риска смерти при приеме ПСМ (OR=0,94; 95% ДИ= 0,89–0,99), метформина, иНГЛТ-2; нейтральный эффект (но в сторону лучшего прогноза) — арГПП-1, ТЗД. Увеличение риска смерти на фоне приема иДПП-4, инсулина	Позитивный эффект	Популяционное
B. Cariou [38]	Общенациональное многоцентровое обсервационное исследование пациентов с СД 2 типа, госпитализированных по поводу COVID-19 в 53 французских центра в период с 10 по 31 марта 2020 г. CORONADO (Франция)	Потребность в ИВЛ и/или смерть в течение 7 дней после поступления	1317 (367 на ПСМ/глинидах)	Применение ПСМ/глинидов не ассоциировано с исходами COVID-19, применение метформина ассоциировано со снижением риска ранней смерти, применение инсулина ассоциировано с более высоким риском летальных исходов в течение 7 дней	Нейтральный эффект	Госпитализированные
G. Silverii [39]	Ретроспективное наблюдательное исследование ассоциации СД и принимаемых антигипергликемических препаратов с заболеваемостью и смертностью от COVID на Сицилии	Распространенность COVID-19 и случаев со смертельным исходом	159 (33 на ПСМ/глинидах)	ПСМ/глиниды и другие исследуемые препараты (инсулин, пиоглитазон, иНГЛТ-2, иДПП-4 и арГПП-1) не были ассоциированы с летальными исходами COVID-19. Применение метформина ассоциировано с более низкой летальностью	Нейтральный эффект	Популяционное
ТИАЗОЛИДИНДИОНЫ						
J. Nyland [47]	Многоцентровое ретроспективное когортное исследование; оценка использования пиоглитазона, арГПП-1 и иДПП-4 в сравнении с отсутствием терапии данными ЛП в условиях госпитализации с COVID-19	Госпитализация, респираторные осложнения, смертность через 28 дней после диагностики COVID-19	5606 (469 на монотерапии пиоглитазоном)	Пиоглитазон значительно снизил потребность в госпитализации, но не влиял на госпитальную смертность	Позитивный эффект на потребность в госпитализации. Нейтральный эффект на смертность	Догоспитальные + госпитализированные
G. Silverii [39]	Ретроспективное наблюдательное исследование ассоциации СД и принимаемых антигипергликемических препаратов с заболеваемостью и смертностью от COVID на Сицилии	Распространенность COVID-19 и случаев со смертельным исходом	159 (8 на пиоглитазоне)	Пиоглитазон и другие исследуемые препараты (инсулин, ПСМ/глиниды, иНГЛТ-2, иДПП-4, и арГПП-1) не были ассоциированы с летальными исходами COVID-19. Применение метформина ассоциировано с более низкой летальностью	Нейтральный эффект	Популяционное

Авторы	Дизайн исследования	Первичные конечные точки	Число пациентов	Основные результаты	Оценка результата	Выборка
K. Khunti [40]	Общенациональное наблюдательное когортное исследование в Англии	Коэффициент риска (HR) смертности, связанной с COVID-19, у людей, получающих разные классы антигипергликемических препаратов до инфицирования	2 851 465 (60 085 на ТЗД)	Нейтральный эффект (но в сторону лучшего прогноза) при приеме ТЗД (OR=0,94; 95% ДИ=0,82–1,07) и арГПП-1. Снижение риска смерти при приеме метформина, ПСМ, иНГЛТ-2. Увеличение риска смерти на фоне приема иДПП-4, инсулина	Нейтральный эффект	Популяционное
ИНГИБИТОРЫ ДПП-4						
S. Solerte [48]	Многоцентровое, случай-контроль, ретроспективное наблюдательное исследование; добавление ситаглиптина к стандарту лечения	Выписка из стационара, улучшение клинических исходов, госпитальная смертность	338 (169 на иДПП-4)	Снижение смертности, улучшение клинических исходов, большее количество выписанных пациентов из больницы в группе ситаглиптина (OR=0,44; 95% ДИ=0,29–0,66)	Позитивный эффект	Госпитализированные
M. Mirani [49]	Одноцентровое, серии случаев; оценка использования иДПП-4	Госпитальная смертность	90 (11 на иДПП-4)	Снижение риска смерти у пациентов, принимающих иДПП-4 (OR=0,13; 95% ДИ=0,02–0,92)	Позитивный эффект	Госпитализированные
J. Ramos-Rincón [37]	Общенациональное многоцентровое наблюдательное исследование пожилых лиц (>80 лет) с COVID-19 в рамках регистра SEMI-COVID-19 (Испания)	Госпитальная летальность	790 (253 на иДПП-4)	иДПП-4 независимо снижали летальность; метформин, инсулин, арГПП-1 и иНГЛТ-2 не влияли на летальные исходы	Позитивный эффект	Госпитализированные
J. Nyland [47]	Многоцентровое ретроспективное когортное исследование; оценка использования пиоглитазона, арГПП-1 и иДПП-4 в сравнении с отсутствием терапии данными антигипергликемическими препаратами	Госпитализация, респираторные осложнения, смертность через 28 дней после диагностики COVID-19	5606 (2264 на монотерапии иДПП-4)	иДПП-4 значительно снизили потребность в госпитализации, респираторные осложнения, но не влияли на госпитальную смертность. иДПП-4 значительно снижали смертность среди лиц, продолживших прием иДПП-4 после выписки (OR=0,45; 95% ДИ=0,28–0,72)	Позитивный эффект на госпитализацию и развитие осложнений, нейтральный на смертность	Догоспитальные, госпитализированные, выписанные
C. Izzi-Engbeaya [41]	Многоцентровое ретроспективное когортное исследование; оценка использования иДПП-4, инсулина, арГПП-1, иНГЛТ-2	Смерть и/или перевод в ОРПТ в течение 30 дней от диагностированного COVID-19	278 (284 на иДПП-4)	Не обнаружено ассоциации между приемом иДПП-4, других антигипергликемических препаратов (инсулина, арГПП-1, метформина, ПСМ, иНГЛТ-2) и риском смерти и/или перевода в ОРПТ в течение 30 дней от диагностированного COVID-19	Нейтральный эффект	Госпитализированные

Авторы	Дизайн исследования	Первичные конечные точки	Число пациентов	Основные результаты	Оценка результата	Выборка
G. Silverii [39]	Ретроспективное наблюдательное исследование ассоциации СД и принимаемых антигипергликемических препаратов с заболеваемостью и смертностью от COVID на Сицилии	Распространенность COVID-19 и случаев со смертельным исходом	159 (13 на иДПП-4)	иДПП-4 и другие исследуемые препараты (пiogлитазон, инсулин, ПСМ/глиниды, иНГЛТ-2 и аргПП-1) не были ассоциированы с летальными исходами COVID-19. Применение метформина ассоциировано с более низкой летальностью	Нейтральный эффект	Госпитализированные + амбулаторные
M. Wargny [50]	Обновленные результаты общенационального исследования CORONADO; оценка использования иДПП-4, метформина, ПСМ/глинидов, аргПП-1 и инсулина	Выписка из больницы и смерть в течение 28 дней	2796 (615 на иДПП-4)	Рутинная терапия иДПП-4 ассоциирована с большей вероятностью выписки из стационара, но не влияла на смертность	Нейтральный эффект	Госпитализированные
Y. Noh [51]	Общенациональное когортное исследование; исследование применения иДПП-4 в Корее	Смерть от всех причин	586 (453 на иДПП-4)	иДПП-4 не оказывали влияния на смерть от всех причин	Нейтральный эффект	Госпитализированные + популяционное (регистр)
G. Fadini [52]	Исследование по типу «случай-контроль»; исследование применения иДПП-4	Риск госпитализации	85	иДПП-4 не оказывали влияния на риск госпитализации	Нейтральный эффект	Госпитализированные
R. Strollo [53]	Обзор медицинских карт; исследование географических различий применения иДПП-4 в Италии	Частота СД 2 типа среди пациентов, умерших от COVID-19	3351	Географические различия применения иДПП-4 не ассоциированы с частотой СД 2 типа среди умерших от COVID-19	Нейтральный эффект	Госпитализированные + популяционное
R. Roussel [54]	Вторичный анализ общенационального исследования CORONADO; исследование применения иДПП-4	Интубация трахеи для ИВЛ и смерть в течение 7 и 28 дней	2449 (569 на иДПП-4)	иДПП-4 не оказывали влияния на потребность в ИВЛ и смерть в течение 7 и 28 дней	Нейтральный эффект	Госпитализированные
J.-H. Zhou [55]	Многоцентровой ретроспективный анализ; исследование применения иДПП-4	28-дневная смертность от всех причин	1257 (127 на иДПП-4)	иДПП-4 не оказывали влияния на смертность от всех причин	Нейтральный эффект	Госпитализированные
S. Israelsen [56]	Популяционное когортное исследование применения (инкретинов: иДПП-4 или аргПП-1) в сравнении с иНГЛТ-2	Смерть в течение 30 дней после госпитализации в связи с COVID-19	996 (284 на иДПП-4)	иДПП-4 и аргПП-1 не снижали частоту госпитальной смерти в течение 30 дней в отличие от иНГЛТ-2.	Нейтральный эффект	Госпитализированные + популяционное (регистр)

Авторы	Дизайн исследования	Первичные конечные точки	Число пациентов	Основные результаты	Оценка результата	Выборка
A. Kahkoska [57]	Национальное наблюдательное исследование, сравнение применения иДПП-4 против арГПП-1 и иНГЛТ-2, назначенных за 24 мес до COVID-19	Смерть в течение 60 дней после получения положительного теста на COVID-19	12 446 (3511 на иДПП-4)	Применение иДПП-4 до COVID-19 по сравнению с применением арГПП-1 и иНГЛТ-2 ассоциировано с более высокими рисками смертельных исходов через 60 дней после заболевания COVID-19. Однако применявшие иДПП-4 были более пожилыми и коморбидными	Негативный эффект	Популяционное
B. Cariou [38]	Общенациональное многоцентровое наблюдательное исследование пациентов с СД, госпитализированных по поводу COVID-19 в 53 французских центра в период с 10 по 31 марта 2020 г. CORONADO (Франция)	Потребность в ИВЛ и/или смерть в течение 7 дней после поступления	1317 (285 на иДПП-4)	Применение иДПП-4 не ассоциировано с исходами COVID-19, применение метформина ассоциировано со снижением риска ранней смерти, применение инсулина ассоциировано с более высоким риском летальных исходов в течение 7 дней	Нейтральный эффект	Госпитализированные
K. Khunti [40]	Общенациональное наблюдательное когортное исследование в Англии	Коэффициент риска (HR) смертности, связанной с COVID-19, у пациентов с СД 2 типа, получающих различные классы антигипергликемических препаратов в общеклинической практике	2 851 465 (479 555 на иДПП-4)	Увеличение риска смерти на фоне приема иДПП-4 (ОР=1,07; 95% ДИ=1,01–1,13) и инсулина. Снижение риска смерти при приеме метформина, ПСМ, иНГЛТ-2, нейтральный эффект (но в сторону лучшего прогноза) — арГПП-1, ТЗД	Негативный эффект	Популяционное
C. Kan [35]	Систематический обзор и метаанализ 18 исследований пациентов с СД 2 типа, переболевших COVID-19	Сравнение риска летальных исходов, связанных с COVID-19 у пациентов, получавших и не получавших изучаемые классы антигипергликемических препаратов до инфицирования	17 338	Лечение иДПП-4 не повлияло на риск смерти. Лечение ПСМ, метформином ассоциировано со снижением риска смерти. Лечение инсулином увеличивает риск смерти	Нейтральный эффект	Госпитализированные + популяционные
ИНГИБИТОРЫ НГЛТ-2						
S. Israelsen [56]	Популяционное когортное сравнительное исследование влияния на исходы иНГЛТ-2, иДПП-4, арГПП-1	Смерть в течение 30 дней после госпитализации в связи с COVID-19	996	иНГЛТ-2 значительно снижали частоту госпитальной смерти в течение 30 дней в отличие от иДПП-4 или арГПП-1	Позитивный эффект	Госпитализированные + популяционное (регистр)
A. Kahkoska [57]	Национальное наблюдательное исследование, сравнение применения иДПП-4 против арГПП-1 и иНГЛТ-2, назначенных за 24 мес до COVID-19	Смерть в течение 60 дней после получения положительного теста на COVID-19	12 446 (3665 на иНГЛТ-2)	Применение иНГЛТ-2 и арГПП-1 до COVID-19 по сравнению с применением иДПП-4 ассоциировано с более низкими рисками смертельных исходов через 60 дней после заболевания COVID-19. Однако применявшие иДПП-4 были более пожилыми и коморбидными	Позитивный эффект	Госпитализированные + популяционное

Авторы	Дизайн исследования	Первичные конечные точки	Число пациентов	Основные результаты	Оценка результата	Выборка
J. Ramos-Rincon [37]	Общенациональное многоцентровое наблюдательное исследование пожилых лиц (>80 лет) с COVID-19 в рамках регистра SEMI-COVID-19 (Испания)	Госпитальная смертность	790 (32 н ИНГЛТ-2)	ИНГЛТ-2, метформин, инсулин, аргПП-1 не влияли на смертность; иДПП-4 независимо снижали смертность	Нейтральный эффект	Госпитализированные
C. Izzi-Engbeaya [41]	Многоцентровое ретроспективное когортное исследование; оценка использования ИНГЛТ-2 и других антигипергликемических препаратов (инсулина, аргПП-1, метформина, ПСМ и иДПП-4)	Смерть и/или перевод в ОРПТ в течение 30 дней от диагностированного COVID-19	278	Не обнаружено связи между приемом ИНГЛТ-2 и других антигипергликемических препаратов и риском смерти и/или перевода в ОРПТ в течение 30 дней от диагностированного COVID-19	Нейтральный эффект	Госпитализированные
G. Silverii [39]	Ретроспективное наблюдательное исследование ассоциации СД и принимаемых антигипергликемических препаратов с заболеваемостью и смертностью от COVID на Сицилии	Распространенность COVID-19 и случаев со смертельным исходом	159 (4 на ИНГЛТ-2)	ИНГЛТ-2 и другие исследуемые препараты (пиоглитазон, инсулин, ПСМ/глиниды, иДПП-4, и аргПП-1) не были ассоциированы с летальными исходами от COVID-19. Применение метформина ассоциировано с более низкой летальностью	Нейтральный эффект	Госпитализированные + популяционное
M. Kosiborod [58]	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование DARE-19; оценка использования дапаглифлозина по сравнению с плацебо у пациентов высокого риска, но не в крайне тяжелом состоянии с COVID-19	Результат профилактики (время до развития или ухудшения органной дисфункции или смерти) и иерархический совокупный результат выздоровления (изменение клинического статуса к 30-му дню)	1250	Не было выявлено значимого влияния на предотвращение органной дисфункции, снижения смертности от всех причин и улучшении клинического статуса (в интервале от раннего выздоровления до смерти) за 30 дней.	Нейтральный эффект	Госпитализированные
K. Khunti [40]	Общенациональное наблюдательное когортное исследование в Англии	Оценить коэффициент риска (HR) смертности, связанной с COVID-19, у людей, которым назначают каждый класс антигипергликемических препаратов	2 851 465 (266 505 на ИНГЛТ-2)	Снижение риска смерти при приеме ИНГЛТ-2 (ОР=0,82; 95% ДИ=0,74–0,91), метформина, ПСМ, нейтральный эффект (но в сторону лучшего прогноза) — аргПП-1, ТЗД. Увеличение риска смерти на фоне приема иДПП-4, инсулина	Позитивный эффект	Популяционное

АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ ГПП-1

J. Nyland [47]	Многоцентровое ретроспективное когортное исследование; оценка использования пиоглитазона, аргПП-1 и иДПП-4 в сравнении с отсутствием терапии данными ЛП	Госпитализация, респираторные осложнения, смертность через 28 дней после диагностики COVID-19	5606 (1774 на монотерапии аргПП-1)	На терапии аргПП-1 значимое снижение госпитализаций, респираторных осложнений и госпитальной смертности (ОР=0,58; 95% ДИ=0,35–0,97)	Позитивный эффект	Госпитализированные
----------------	---	---	---------------------------------------	---	-------------------	---------------------

Авторы	Дизайн исследования	Первичные конечные точки	Число пациентов	Основные результаты	Оценка результата	Выборка
A. Kahkoska [57]	Национальное наблюдательное исследование, исследование применения арГПП-1, иНГЛТ-2 и ДПП-4, назначенные за 24 мес до COVID-19	60-дневная смертность	12 446 (6692 на арГПП-1)	Применение арГПП-1 и иНГЛТ-2 ассоциировано с более низкой 60-дневной смертностью по сравнению с применением иДПП-4	Позитивный эффект	Госпитализированные + популяционное
J. Ramos-Rincon [37]	Общенациональное многоцентровое наблюдательное исследование пожилых лиц (>80 лет) с COVID-19 в рамках регистра SEMI-COVID-19 (Испания)	Госпитальная смертность	790 (24 на арГПП-1)	арГПП-1, метформин, инсулин и иНГЛТ-2 не влияли на смертность; иДПП-4 независимо снижали смертность	Нейтральный эффект	Госпитализированные
C. Izz-Engbeaya [41]	Многоцентровое ретроспективное когортное исследование; оценка использования инсулина, арГПП-1, метформина, ПСМ, иНГЛТ-2 и иДПП-4	Смерть и/или перевод в ОРИТ в течение 30 дней от диагностированного COVID-19	278	Не обнаружено связи между приемом арГПП-1, инсулина, метформина, ПСМ, иНГЛТ-2 и иДПП-4 и риском смерти и/или перевода в ОРИТ в течение 30 дней от диагностированного COVID-19	Нейтральный эффект	Госпитализированные
G. Silverii [39]	Ретроспективное наблюдательное исследование ассоциации СД и принимаемых антигипергликемических препаратов с заболеваемостью и смертностью от COVID на Сицилии	Распространенность COVID-19 и случаев со смертельным исходом	159 (7 на арГПП-1)	арГПП-1 и другие исследуемые препараты (глиоглитазон, инсулин, ПСМ/глиниды, иДПП-4, и иНГЛТ-2) не были ассоциированы с летальными исходами COVID-19. Применение метформина ассоциировано с более низкой летальностью	Нейтральный эффект	Госпитализированные + популяционное
K. Khunti [40]	Общенациональное наблюдательное когортное исследование в Англии, включающее людей, получающих разные классы антигипергликемических препаратов до инфицирования	Коэффициент риска (HR) смертности, связанной с COVID-19	2 851 465 (110 820 на арГПП-1)	Нейтральный эффект (но в сторону лучшего прогноза) при приеме арГПП-1 (ОР=0,94; 95% ДИ=0,83–1,07) и ТЗД. Снижение риска смерти при приеме метформина, ПСМ, иНГЛТ-2. Увеличение риска смерти при приеме иДПП-4, инсулина	Нейтральный эффект	Популяционное
B. Cariou [38]	Общенациональное многоцентровое обсервационное исследование пациентов с СД, госпитализированных по поводу COVID-19 в 53 французских центра в период с 10 по 31 марта 2020 г. CORONADO (Франция)	Потребность в ИВЛ и/или смерть в течение 7 дней после поступления	1317 (123 на арГПП-1)	Применение арГПП-1 не ассоциировано с исходами COVID-19, применение метформина ассоциировано со снижением риска ранней смерти, применение инсулина ассоциировано с более высоким риском летальных исходов в течение 7 дней	Нейтральный эффект	Госпитализированные

Авторы	Дизайн исследования	Первичные конечные точки	Число пациентов	Основные результаты	Оценка результата	Выборка
ИНСУЛИН						
J. Ramos-Rincon [37]	Общенациональное многоцентровое наблюдательное исследование пожилых лиц (>80 лет) с COVID-19 в рамках регистра SEMI-COVID-19 (Испания)	Госпитальная смертность	790 (211 на инсулине)	Инсулин, метформин, аргПП-1 и ИНГЛТ-2 не влияли на смертность; иДПП-4 независимо снижали смертность	Нейтральный эффект	Госпитализированные
C. Izzingbeaya [41]	Многоцентровое ретроспективное когортное исследование; оценка использования инсулина, аргПП-1, метформина, ПСМ, ИНГЛТ-2 и иДПП-4	Смерть и/или перевод в ОРИТ в течение 30 дней от диагностированного COVID-19	278	Не обнаружено связи между приемом инсулина, аргПП-1, метформина, ПСМ, ИНГЛТ-2 и иДПП-4 и риском смерти и/или перевода в ОРИТ в течение 30 дней от диагностированного COVID-19	Нейтральный эффект	Госпитализированные
G. Silverii [39]	Ретроспективное наблюдательное исследование ассоциации СД и принимаемых антигипергликемических препаратов с заболеваемостью и смертностью от COVID на Сицилии	Распространенность COVID-19 и случаев со смертельным исходом	159 (43 на инсулине)	Никакой антигипергликемический препарат (включая инсулин, ПСМ, иДПП-4, ИНГЛТ-2, аргПП-1, пиоглитазон) не был связан с различиями в риске COVID-19 или летальном исходе, за единственным исключением метформина, который был связан с более низкой летальностью	Нейтральный эффект	Госпитализированные + популяционное
K. Khunti [40]	Общенациональное наблюдательное когортное исследование в Англии	Оценить коэффициент риска (HR) смертности, связанной с COVID-19, у людей, которым назначают каждый класс препаратов, снижающих уровень глюкозы	2 851 465 (350 960 на инсулине)	Увеличение риска смерти на фоне приема инсулина (ОР=1,42; 95% ДИ=1,35–1,49) и иДПП-4. Снижение риска смерти при приеме метформина, ПСМ, ИНГЛТ-2, нейтральный эффект (но в сторону лучшего прогноза) — аргПП-1, ТЗД	Негативный эффект*	Популяционное
C. Kan [35]	Систематический обзор и метаанализ 18 исследований пациентов с СД 2 типа, переболевших COVID-19	Сравнение риска летальных исходов, связанных с COVID-19, у пациентов, получавших и не получавших изучаемые классы антигипергликемических препаратов до инфицирования	17 338	Лечение инсулином увеличивает риск смерти (ОР=2,2). Лечение ПСМ, метформинот ассоциировано со снижением риска смерти. Лечение иДПП-4 не повлияло на риск смерти	Негативный эффект*	Госпитализированные + популяционные
B. Cariou [38]	Общенациональное многоцентровое обсервационное исследование пациентов с СД, госпитализированных по поводу COVID-19 в 53 французских центра в период с 10 по 31 марта 2020 г. CORONADO (Франция)	Потребность в ИВЛ и/или смерть в течение 7 дней после поступления	1317 (504 на инсулине)	Применение инсулина ассоциировано с более высоким риском летальных исходов в течение 7 дней (ОР=1,71; 95% ДИ=1,20–2,43), применение метформина ассоциировано со снижением риска ранней смерти	Негативный эффект*	Госпитализированные

Примечание: ПСМ — препараты сульфонилмочевины; ТЗД — тиазолидиндионы; иДПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа; аргПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; ИНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии; ИВЛ — искусственная вентиляция легких; ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал.

*«Негативный» эффект не связан с прямым действием инсулина, а обусловлен тяжестью состояния и коморбидностью пациентов.

ПРИЛОЖЕНИЕ 4

Алгоритм коррекции скорости непрерывной внутривенной инфузии инсулина*

Алгоритм 1		Алгоритм 2		Алгоритм 3		Алгоритм 4	
ГП, ммоль/л	Ед/ч						
<3,9	Не вводить						
3,9–6,1	0,2	3,9–6,1	0,5	3,9–6,1	1	3,9–6,1	1,5
6,2–6,6	0,5	6,2–6,6	1	6,2–6,6	2	6,2–6,6	3
6,7–8,3	1	6,7–8,3	1,5	6,7–8,3	3	6,7–8,3	5
8,4–9,9	1,5	8,4–9,9	2	8,4–9,9	4	8,4–9,9	7
10–11,6	2	10–11,6	3	10–11,6	5	10–11,6	9
11,7–13,3	2	11,7–13,3	4	11,7–13,3	6	11,7–13,3	12
13,4–14,9	3	13,4–14,9	5	13,4–14,9	8	13,4–14,9	16
15–16,6	3	15–16,6	6	15–16,6	10	15–16,6	20
16,7–18,3	4	16,7–18,3	7	16,7–18,3	12	16,7–18,3	24
18,4–19,9	4	18,4–19,9	8	18,4–19,9	14	18,4–19,9	28
>20	6	> 20	10	> 20	16	>20	32

Примечание: ГП — глюкоза плазмы.

* Алгоритм 1: начальный для большинства больных. Алгоритм 2: если на алгоритме 1 не достигнут контроль; начальный алгоритм при аортокоронарном шунтировании, трансплантации, на фоне терапии ГКС и у пациентов, ранее получавших более 80 Ед инсулина в сутки. Алгоритм 3: если на алгоритме 2 не достигнут контроль. Алгоритм 4: если на алгоритме 3 не достигнут контроль.

На более высокий алгоритм переходят, если уровень ГП не попадает в целевой диапазон или при исходной гипергликемии не снижается на 3,3 ммоль/л в час; на более низкий алгоритм переходят при уровне ГП <3,9 ммоль/л два раза подряд.

При уровне ГП <3,9 ммоль/л: остановить непрерывную внутривенную инфузию инсулина, в/в ввести 30–60 мл 40% раствора декстрозы, при необходимости повторять каждые 20 мин. После двукратного подтверждения уровня ГП ≥3,9 ммоль/л — возобновить непрерывную внутривенную инфузию инсулина с меньшей скоростью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Emami A, Javanmardi F, Pirbonyeh N, Akbari A. Prevalence of Underlying Diseases in Hospitalized Patients with COVID-19: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Acad Emerg Med.* 2020;8(1):e35. doi: <https://doi.org/10.22037/aaem.v8i1.600>
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020;323(20):2052. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
- Rawshani A, Kjölhede EA, Rawshani A, et al. Severe COVID-19 in people with type 1 and type 2 diabetes in Sweden: A nationwide retrospective cohort study. *Lancet Reg Heal - Eur.* 2021;4(10):100105. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lanep.2021.100105>
- Barron E, Bakhai C, Kar P, et al. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(10):813-822. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30272-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30272-2)
- Holman N, Knighton P, Kar P, et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(10):823-833. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30271-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30271-0)
- Ando W, Horii T, Uematsu T, et al. Impact of overlapping risks of type 2 diabetes and obesity on coronavirus disease severity in the United States. *Sci Rep.* 2021;11(1):17968. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-96720-x>
- Bode B, Garrett V, Messler J, et al. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol.* 2020;14(4):813-821. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296820924469>
- Pettus J, Skolnik N. Importance of diabetes management during the COVID-19 pandemic. *Postgrad Med.* 2021;133(8):912-919. doi: <https://doi.org/10.1080/00325481.2021.1978704>
- Wang S, Ma P, Zhang S, et al. Fasting blood glucose at admission is an independent predictor for 28-day mortality in patients with COVID-19 without previous diagnosis of diabetes: a multi-centre retrospective study. *Diabetologia.* 2020;63(10):2102-2111. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05209-1>
- Zhu L, She Z-G, Cheng X, et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab.* 2020;31(6):1068-1077.e3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.04.021>
- Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 14. 27.12.2021. [Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 14. 27.12.2021. (In Russ.)].
- Анциферов М.Б., Андреева А.В., Маркова Т.Н. Методические рекомендации «Организация специализированной медицинской помощи взрослому населению с сахарным диабетом в условиях новой коронавирусной инфекции COVID-19»; 2020. [Antsiferov MB, Andreeva AV, Markova TN. Metodicheskie rekomendatsii «Organizatsiya spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi vzrosloму naseleniyu s sakharnym diabetom v usloviyakh novoi koronavirusnoi infektsii COVID-19»; 2020. (In Russ.)].
- Czupryniak L, Dicker D, Lehmann R, et al. The management of type 2 diabetes before, during and after Covid-19 infection: what is the evidence? *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):198. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01389-1>
- Hasan SS, Kow CS, Bain A, et al. Pharmacotherapeutic considerations for the management of diabetes mellitus among hospitalized COVID-19 patients. *Expert Opin Pharmacother.* 2021;22(2):229-240. doi: <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1837114>
- Gupta Y, Goyal A, Kubihal S, et al. A guidance on diagnosis and management of hyperglycemia at COVID care facilities in India. *Diabetes Metab Syndr.* 2021;15(1):407-413. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.01.015>

16. Concise advice on inpatient diabetes (COVID:Diabetes): Hyperglycaemia/diabetes Guidance For People With COVID-19 Infections Managed In A Virtual Ward: A Guide For Healthcare Professionals - abcd.care. [Accessed January 21, 2022]. Available from: https://abcd.care/sites/abcd.care/files/site_uploads/Resources/COVID-19/COVID_Virtual_Ward_v1.2.pdf
17. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (10-й выпуск, дополненный) / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. — М.; 2022. [Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoj pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom (10-i vypusk, dopolnennii)]. Ed by Dedov II, Shestakova MV, Mayorova AYU. Moscow: 2022. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.14341/DM12802>
18. Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693-704. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
19. Aberer F, Hochfellner DA, Sourij H, Mader JK. A Practical Guide for the Management of Steroid Induced Hyperglycaemia in the Hospital. *J Clin Med*. 2021;10(10):2154. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10102154>
20. Noreen S, Maqbool I, Madni A. Dexamethasone: Therapeutic potential, risks, and future projection during COVID-19 pandemic. *Eur J Pharmacol*. 2021;894:173854. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.173854>
21. Rayman G, Lumb AN, Kennon B, et al. Dexamethasone therapy in COVID-19 patients: implications and guidance for the management of blood glucose in people with and without diabetes. *Diabetes Metab*. 2021;38(1):e14378. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.14378>
22. Stewart R. Dexamethasone therapy in COVID-19 patients: implications and guidance for the management of blood glucose in people with and without diabetes. *Diabetes Metab*. 2021;38(1):e14378. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.14378>
23. Scheen AJ. Metformin and COVID-19: From cellular mechanisms to reduced mortality. *Diabetes Metab*. 2020;46(6):423-426. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2020.07.006>
24. Sharma S, Ray A, Sadasivam B. Metformin in COVID-19: A possible role beyond diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;164:108183. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108183>
25. Wu J, Zhang J, Sun X, et al. Influence of diabetes mellitus on the severity and fatality of SARS-CoV-2 (COVID-19) infection. *Diabetes, Obes Metab*. 2020;22(10):1907-1914. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14105>
26. Erdmann E, Wilcox R. Pioglitazone and mechanisms of CV protection. *QJM*. 2010;103(4):213-228. doi: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcp168>
27. Bonora BM, Avogaro A, Fadini GP. Disentangling conflicting evidence on DPP-4 inhibitors and outcomes of COVID-19: narrative review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(7):1379-1386. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01515-6>
28. Drucker DJ. Coronavirus Infections and Type 2 Diabetes—Shared Pathways with Therapeutic Implications. *Endocr Rev*. 2020;41(3):1379-1386. doi: <https://doi.org/10.1210/endorev/bnaa011>
29. Krejner-Bienias A, Grzela K, Grzela T. DPP4 Inhibitors and COVID-19—Holy Grail or Another Dead End? *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2021;69(1):1. doi: <https://doi.org/10.1007/s00005-020-00602-5>
30. Lu G, Hu Y, Wang Q, et al. Molecular basis of binding between novel human coronavirus MERS-CoV and its receptor CD26. *Nature*. 2013;500(7461):227-231. doi: <https://doi.org/10.1038/nature12328>
31. Sazgarnejad S, Yazdanpanah N, Rezaei N. Anti-inflammatory effects of GLP-1 in patients with COVID-19. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021;500(7461):1-9. doi: <https://doi.org/10.1080/14787210.2021.1964955>
32. Kosiborod M, Berwanger O, Koch GG, et al. Effects of dapagliflozin on prevention of major clinical events and recovery in patients with respiratory failure because of COVID-19: design and rationale for the DARE-19 study. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23:886-896. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14296>
33. Garvey WT, Van Gaal L, Leiter LA, et al. Effects of canagliflozin versus glimepiride on adipokines and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes. *Metabolism*. 2018;85:32-37. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.02.002>
34. Couselo-Seijas M, Agra-Bermejo RM, Fernández AL, et al. High released lactate by epicardial fat from coronary artery disease patients is reduced by dapagliflozin treatment. *Atherosclerosis*. 2020;292:60-69. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.11.016>
35. Kan C, Zhang Y, Han F, et al. Mortality Risk of Antidiabetic Agents for Type 2 Diabetes With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.708494>
36. Avogaro A, Bonora B, Fadini GP. Acta Managing diabetes in diabetic patients with COVID: where do we start from? *Diabetologica*. 2021;58:1441-1450. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-021-01739-1>
37. Ramos-Rincón JM, Pérez-Belmonte LM, Carrasco-Sánchez FJ, et al. Cardiometabolic Therapy and Mortality in Very Old Patients With Diabetes Hospitalized due to COVID-19. Lipsitz L, ed. *Journals Gerontol Ser A*. 2021;76(8):e102-e109. doi: <https://doi.org/10.1093/gerona/glab124>
38. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia*. 2020;63(8):1500-1515. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05180-x>
39. Silverii GA, Monami M, Cernigliaro A, et al. Are diabetes and its medications risk factors for the development of COVID-19? Data from a population-based study in Sicily. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021;31(2):396-398. doi: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.09.028>
40. Khunti K, Knighton P, Zaccardi F, et al. Prescription of glucose-lowering therapies and risk of COVID-19 mortality in people with type 2 diabetes: a nationwide observational study in England. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(5):293-303. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00050-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00050-4)
41. Izzì-Engbeaya C, Distaso W, Amin A, et al. Adverse outcomes in COVID-19 and diabetes: a retrospective cohort study from three London teaching hospitals. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021;9(1):e001858. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001858>
42. Lukito AA, Pranata R, Henrina J, et al. The Effect of Metformin Consumption on Mortality in Hospitalized COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(6):2177-2183. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.11.006>
43. Kow CS, Hasan SS. Mortality risk with preadmission metformin use in patients with COVID-19 and diabetes: A meta-analysis. *J Med Virol*. 2021;93(2):695-697. doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.26498>
44. Li Y, Yang X, Yan P, et al. Metformin in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med*. 2021;8. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.704666>
45. Hariyanto TI, Kurniawan A. Metformin use is associated with reduced mortality rate from coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Obes Med*. 2020;19:100290. doi: <https://doi.org/10.1016/j.obmed.2020.100290>
46. Yang W, Sun X, Zhang J, et al. The effect of metformin on mortality and severity in COVID-19 patients with diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021;178:108977. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108977>
47. Nyland JE, Raja-Khan NT, Bettermann K, et al. Diabetes, Drug Treatment and Mortality in COVID-19: A Multinational Retrospective Cohort Study. *SSRN Electron J*. 2020. doi: <https://doi.org/10.2139/ssrn.3725612>
48. Solerte SB, D'Addio F, Trevisan R, et al. Sitagliptin Treatment at the Time of Hospitalization Was Associated With Reduced Mortality in Patients With Type 2 Diabetes and COVID-19: A Multicenter, Case-Control, Retrospective, Observational Study. *Diabetes Care*. 2020;43(12):2999-3006. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-1521>
49. Mirani M, Favacchio G, Carrone F, et al. Impact of Comorbidities and Glycemia at Admission and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes With COVID-19: A Case Series From an Academic Hospital in Lombardy, Italy. *Diabetes Care*. 2020;43(12):3042-3049. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-1340>
50. Wargny M, Potier L, Gourdy P, et al. Predictors of hospital discharge and mortality in patients with diabetes and COVID-19: updated results from the nationwide CORONADO study. *Diabetologia*. 2021;64(4):778-794. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05351-w>
51. Noh Y, Oh I-S, Jeong HE, et al. Association Between DPP-4 Inhibitors and COVID-19-Related Outcomes Among Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2021;44(4):e64-e66. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-1824>
52. Fadini GP, Morieri ML, Longato E, et al. Exposure to dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors and COVID-19 among people with type 2 diabetes: A case-control study. *Diabetes, Obes Metab*. 2020;22(10):1946-1950. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14097>

53. Stollo R, Maddaloni E, Dauriz M, et al. Use of DPP4 inhibitors in Italy does not correlate with diabetes prevalence among COVID-19 deaths. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;171(5):108444. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108444>
54. Roussel R, Darmon P, Pichelin M, et al. Use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and prognosis of COVID-19 in hospitalized patients with type 2 diabetes: A propensity score analysis from the CORONADO study. *Diabetes, Obes Metab.* 2021;23(5):1162-1172. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14324>
55. Zhou J-H, Wu B, Wang W-X, et al. No significant association between dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and adverse outcomes of COVID-19. *World J Clin Cases.* 2020;8(22):5576-5588. doi: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v8.i22.5576>
56. Israelsen SB, Pottegård A, Sandholdt H, et al. Comparable COVID-19 outcomes with current use of GLP-1 receptor agonists, DPP-4 inhibitors or SGLT-2 inhibitors among patients with diabetes who tested positive for SARS-CoV-2. *Diabetes, Obes Metab.* 2021;23(6):1397-1401. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14329>
57. Kahkoska AR, Abrahamsen TJ, Alexander GC, et al. Association Between Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Use and COVID-19 Outcomes. *Diabetes Care.* 2021;44(7):1564-1572. doi: <https://doi.org/10.2337/dc21-0065>
58. Kosiborod MN, Esterline R, Furtado RHM, et al. Dapagliflozin in patients with cardiometabolic risk factors hospitalised with COVID-19 (DARE-19): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(9):586-594. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00180-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00180-7)

РАБОЧАЯ ГРУППА ПО ПОДГОТОВКЕ РЕКОМЕНДАЦИЙ:

Дедов И.И. — акад. РАН, проф., д.м.н., президент ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, президент ОО «Российская ассоциация эндокринологов», главный внештатный специалист эндокринолог Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Мокрышева Н.Г. — чл.-корр. РАН, проф., д.м.н., директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой персонализированной и трансляционной медицины Института высшего и дополнительного профессионального образования, член правления ОО «Российская ассоциация эндокринологов»;

Шестакова М.В. — акад. РАН, проф., д.м.н., директор Института диабета, зав. кафедрой диабетологии и диетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ученый секретарь ОО «Российская ассоциация эндокринологов»;

Никонова Т.В. — д.м.н., главный научный сотрудник отдела прогнозирования и инноваций диабета Института диабета, руководитель отдела по вопросам лекарственного обеспечения и регулирования обращения медицинских изделий Координационного совета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Майоров А.Ю. — д.м.н., зав. отделом прогнозирования и инноваций диабета Института диабета, профессор кафедры диабетологии и диетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, президент ОО «Российская диабетическая ассоциация»;

Галстян Г.Р. — д.м.н., зав. отделением диабетической стопы Института диабета, профессор кафедры диабетологии и диетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Шамхалова М.Ш. — д.м.н., зав. отделением диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации Института диабета, профессор кафедры диабетологии и диетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Барышева В.О. — к.м.н., врач-клинический фармаколог общеклинического отделения, эксперт отдела по вопросам лекарственного обеспечения и регулирования обращения медицинских изделий Координационного совета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Аметов А.С. — проф., д.м.н., зав. кафедрой эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, член правления ОО «Российская ассоциация эндокринологов»;

Анциферов М.Б. — проф., д.м.н., главный врач ГБУЗ «Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы», профессор кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, член правления ОО «Российская ассоциация эндокринологов», главный внештатный специалист эндокринолог Департамента здравоохранения города Москвы;

Бабенко А.Ю. — д.м.н., руководитель НИО генетических рисков и персонифицированной профилактики НЦМУ «Центр персонализированной медицины», главный научный сотрудник НИЛ диабетологии, профессор кафедры эндокринологии Института медицинского образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Бардымова Т.П. — проф., д.м.н., зав. кафедрой эндокринологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования — филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, член профильной комиссии по специальности «Эндокринология» Министерства здравоохранения Российской Федерации, президент Ассоциации эндокринологов Иркутской области, член правления ОО «Российская ассоциация эндокринологов», главный внештатный специалист эндокринолог Министерства здравоохранения Иркутской области;

Валеева Ф.В. — проф., д.м.н., заслуженный врач Республики Татарстан; зав. кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, член правления ОО «Российская ассоциация эндокринологов», главный внештатный эндокринолог Министерства здравоохранения Российской Федерации в Приволжском федеральном округе;

Вачугова А.А. — зав. отделением ГБУЗ «Волгоградская областная клиническая больница №1», главный внештатный специалист эндокринолог Комитета здравоохранения Волгоградской области;

Гринева Е.Н. — проф., д.м.н., директор Института эндокринологии, зав. кафедрой эндокринологии Института медицинского образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный внештатный специалист эндокринолог Министерства здравоохранения Российской Федерации в Северо-Западном федеральном округе;

Демидова Т.Ю. — проф., д.м.н., зав. кафедрой эндокринологии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Киселева Т.П. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, председатель РОО «Свердловская ассоциация эндокринологов», член правления ОО «Российская ассоциация эндокринологов», главный внештатный специалист эндокринолог Министерства здравоохранения Российской Федерации в Уральском федеральном округе;

Куницына М.А. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, зав. областным медицинским эндокринологическим центром, главный внештатный специалист эндокринолог Министерства здравоохранения Саратовской области;

Маркова Т.Н. — д.м.н., профессор кафедры эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, зав. отделением эндокринологии ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы»;

Мкртумян А.М. — проф., д.м.н., зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.Е. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель научного отдела эндокринных и метаболических нарушений «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», член правления ОО «Российская ассоциация эндокринологов»;

Петунина Н.А. — чл.-корр. РАН, проф., д.м.н., зав. кафедрой эндокринологии ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), член правления ОО «Российская ассоциация эндокринологов», главный внештатный специалист эндокринолог Министерства здравоохранения Российской Федерации в Центральном федеральном округе;

Руюткина Л.А. — д.м.н., профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, председатель Новосибирского регионального отделения ОО «Российская ассоциация эндокринологов», член правления ОО «Российская ассоциация эндокринологов»;

Салухов В.В. — проф., д.м.н., начальник 1-й кафедры и клиники терапии усовершенствования врачей им. акад. Н.С. Молчанова ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, главный эндокринолог ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»;

Суплотова Л.А. — проф., д.м.н., заведующая курсом эндокринологии кафедры терапии Института непрерывного профессионального развития ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, вице-президент ОО «Российская ассоциация эндокринологов», главный внештатный специалист эндокринолог Департамента здравоохранения Тюменской области;

Хадарцева Е.Л. — зав. отделением эндокринологии ФГБУ «Северо-Кавказский многопрофильный медицинский центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный внештатный специалист эндокринолог Министерства здравоохранения Российской Федерации в Северо-Кавказском федеральном округе и Министерства здравоохранения Республики Северная Осетия-Алания;

Халимов Ю.Ш. — проф., д.м.н., начальник кафедры и клиники военно-полевой терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», главный эндокринолог Министерства обороны Российской Федерации, член правления ОО «Российская ассоциация эндокринологов», главный внештатный специалист эндокринолог Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга.

ЦИТИРОВАТЬ:

Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Шестакова М.В., Никонова Т.В., Майоров А.Ю., Галстян Г.Р., Шамхалова М.Ш., Барышева В.О., Аметов А.С., Анциферов М.Б., Бабенко А.Ю., Бардымова Т.П., Валеева Ф.В., Вачугова А.А., Гринева Е.Н., Демидова Т.Ю., Киселева Т.П., Куницына М.А., Маркова Т.Н., Мкртумян А.М., Петунина Н.А., Руюткина Л.А., Салухов В.В., Суплотова Л.А., Хадарцева Е.Л., Халимов Ю.Ш. Контроль гликемии и выбор антигипергликемической терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и COVID-19: консенсусное решение совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №1. — С. 27-49. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12873>

TO CITE THIS ARTICLE:

Dedov II, Mokrysheva NG, Shestakova MV, Nikonova TV, Mayorov AYu, Galstyan GR, Shamkhalova MSh, Barysheva VO, Ametov AS, Antsiferov MB, Babenko AYu, Bardymova TP, Valeeva FV, Vachugova AA, Grineva EN, Demidova TYu, Kiseleva TP, Kunietsyna MA, Markova TN, Mkrumyan AM, Petunina NA, Ruyatkina LA, Saluhov VV, Suplotova LA, Hadartseva EL, Halimov YuSh. Glycemia control and choice of antihyperglycemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and COVID-19: a consensus decision of the board of experts of the Russian association of endocrinologists *Diabetes Mellitus*. 2022;25(1):27-49. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12873>

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

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

Преимущества лечения в Институте диабета ФГБУ НМИЦ эндокринологии

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

Принцип максимальной органопротекции / максимально
эффективные методы лечения при минимальной травматизации

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

Отдел прогнозирования и инноваций диабета

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

Отделение эпидемиологии и регистра сахарного диабета

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

Отделение диабетической ретинопатии и офтальмохирургии

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



Действуем

ДИАБЕТА

и его осложнений с использованием
высокотехнологичных методов медицинской
помощи

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



Отдел кардиологии и сосудистой хирургии

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



Отделение диабетической стопы

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



Отделение диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации

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

на опережение!

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

Эндокринологическая помощь в домашних условиях



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

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

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

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

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



В домашних условиях пациентам проводятся:

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

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

Оформить заявку и уточнить стоимость консультации можно по телефону:

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

ВАКЦИНАЦИЯ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ



© М.В. Шестакова, Т.В. Никонова*, В.О. Барышева, Н.Г. Мокрышева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

Сахарный диабет (СД) является важной медицинской, экономической и социальной проблемой во всем мире. Инфекционные заболевания у лиц с СД, как правило, протекают более тяжело, с повышенной частотой госпитализаций и осложнений. Наличие хронической гипергликемии приводит к снижению иммунной функции и повышению предрасположенности к инфекции. Инфекция способствует поддержанию гипергликемии, которая, в свою очередь, еще больше ухудшает течение инфекции, таким образом, образуется порочный круг нарушений.

Массовая вакцинация с акцентом на людей, относящихся к группе повышенного риска, снижает количество инфицированных, госпитализированных, а также имеет явные экономические преимущества. Тем не менее во многих странах доля вакцинированных больных СД остается низкой.

Вакцинопрофилактика в России регламентируется рядом нормативных правовых актов, из которых основным является Федеральный закон от 17.09.1998 № 157-ФЗ (ред. от 02.07.2021) «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней». В каждой стране существуют Национальный календарь профилактических прививок, где приведена схема плановой вакцинации в конкретном возрасте от инфекций, которые имеют широкую распространенность и/или представляют серьезную опасность для здоровья и жизни, а также Национальный календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям. В России эти документы утверждены Приказом Минздрава РФ от 21 марта 2014 г. № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям».

В данной статье обсуждается вакцинация от наиболее социально значимых инфекций, ассоциированных с высокой распространенностью во всем мире и повышенными рисками среди лиц с СД, особое внимание уделено вакцинации против новой коронавирусной инфекции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вакцинация; сахарный диабет; иммунопрофилактика

VACCINATION OF PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

© Marina V. Shestakova, Tatiana V. Nikonova*, Valeriya O. Barysheva, Natalya G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Diabetes mellitus stays an important medical, economic and social problem worldwide. Infectious diseases in people with diabetes mellitus are often more severe with an increased frequency of hospitalizations and complications. The presence of chronic hyperglycemia leads to decreased immune function and an increased predisposition to infections. Infections lead to uncontrolled hyperglycemia, which worsens the course of infections, thus forming a vicious circle of violations.

Mass vaccination with an emphasis on people belonging to the high-risk group reduces the number of infected and, hospitalized people, and also has clear economic advantages. However, in many countries the proportion of vaccinated remains low.

Vaccine prophylaxis in Russia is regulated by a number of regulatory legal acts, of which the main one is Federal Law No. 157-FZ of September 17, 1998 (edited on July 2, 2021) «About Immunoprophylaxis of Infectious Diseases». Each country has a National Vaccination Schedule, which shows a routine vaccination schedule at a specific age against infections that are widespread and / or pose a serious threat to health and life), as well as a National Epidemic Indication Vaccination Schedule. In Russia, these documents are approved by Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of March 21, 2014 N 125n «About the approval of the national calendar of preventive vaccinations and the calendar of preventive vaccinations for epidemic indications.»

This article discusses vaccination against the most socially significant infections associated with a high worldwide prevalence and increased risk among people with diabetes.

KEYWORDS: vaccination; diabetes mellitus; immunoprophylaxis

Сахарный диабет (СД) является важной медицинской, экономической и социальной проблемой во всем мире. По оценкам Международной Федерации Диабета (IDF), в 2021 г. зарегистрировано 537 млн больных СД, с предполагаемым ростом числа заболевших до 783 млн к 2045 г. [1]. Инфекционные заболевания у лиц с СД, как правило, протекают более тяжело, с повышенной частотой госпитализаций и осложнений [2].

Массовая вакцинация с акцентом на людей, относящихся к группе повышенного риска, снижает количество инфицированных, госпитализированных, а также имеет явные экономические преимущества. Несмотря на техническую и материальную обеспеченность вакцинами, в ряде стран до сих пор отмечается низкая доля вакцинированных [3–7], обусловленная недоверием к вакцинации и недостаточной информированностью населения [4, 8].

Вакцинопрофилактика в России регламентируется рядом нормативных правовых актов, из которых основным является Федеральный закон от 17.09.1998 № 157-ФЗ (ред. от 02.07.2021) «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней». В каждой стране существуют Национальный календарь профилактических прививок, где приведена схема плановой вакцинации в конкретном возрасте от инфекций, которые имеют широкую распространенность и/или представляют серьезную опасность для здоровья и жизни, а также Национальный календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям. В России эти документы утверждены Приказом Минздрава России от 06 декабря 2021 г. № 1122 н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок». В 2021 г. в календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям включена новая коронавирусная инфекция COVID-19, вызываемая вирусом SARS-CoV-2, определены лица 1, 2 и 3-го уровня приоритета. К приоритету 1-го уровня отнесены, в том числе, лица с СД и ожирением. В новый приказ от 06.12.2021 также включена вакцинация детей от 12 до 17 лет (включительно), которая проводится добровольно при наличии письменного заявления одного из родителей (или иного законного представителя). А также допускается введение вакцин (за исключением вакцин для профилактики туберкулеза), применяемых в рамках национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям, в один день разными шприцами в разные участки тела [9].

Рекомендации по вакцинации больных СД внесены в Российские алгоритмы специализированной медицинской помощи больным СД (10-й выпуск) [10] и в стандарты оказания медицинской помощи больным СД Американской диабетической Ассоциации (ADA) 2021 г. [11].

Наличие хронической гипергликемии приводит к снижению хемотаксиса нейтрофилов, фагоцитоза, адгезии гранулоцитов, фиксации комплемента [12]. Это ведет к снижению иммунной функции и повышению предрасположенности к инфекции. Инфекция приводит к неконтролируемой гипергликемии, которая, в свою очередь, еще больше ухудшает течение инфекций, таким образом, образуется порочный круг нарушений.

Эффективность массовой вакцинации может быть несколько снижена вследствие нарушенного иммунного ответа у лиц с иммунодефицитом, хроническими заболеваниями, некоторыми сопутствующими состояниями. Тем не менее вакцинация больных СД приводила к снижению частоты осложнений, госпитализаций и более легкому течению заболевания [13, 14].

Учитывая особенности иммунного ответа, повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения и других коморбидных состояний, более тяжелое течение инфекционных заболеваний, лица с СД должны быть отнесены в группу высокого риска развития инфекционного заболевания [15].

В данной статье обсуждается вакцинация от наиболее социально значимых инфекций, ассоциированных с высокой распространенностью во всем мире и повышенными рисками среди людей с СД. Особое внимание уделено вакцинации против новой коронавирусной инфекции.

КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Важность плановой вакцинации больных СД возросла в связи с пандемией коронавирусного заболевания 2019 г. (COVID-19).

Вакцинация является главным методом первичной профилактики COVID-19.

В Российской Федерации для специфической профилактики COVID-19 у взрослых лиц зарегистрированы следующие вакцины [16]:

- комбинированная векторная вакцина («Гам-КОВИД-Вак»), дата регистрации 11.08.2020 г.;
- комбинированная векторная вакцина («Гам-КОВИД-Вак-Лио»), дата регистрации 25.08.2020 г.;
- вакцина на основе пептидных антигенов («ЭпиВакКорона»), дата регистрации 13.10.2020 г.;
- вакцина коронавирусная инактивированная цельновирионная концентрированная очищенная («КовиВак»), дата регистрации 19.02.2021 г.;
- вакцина для профилактики COVID-19 («Спутник Лайт»), дата регистрации 06.05.2021 г.;
- вакцина на основе пептидных антигенов («ЭпиВакКорона-Н»), дата регистрации 26.08.2021 г.;
- комбинированная векторная вакцина («Гам-КОВИД-Вак-М»), рекомендованная в возрасте 12–17 лет, дата регистрации 24.11.2021 г. В настоящее время в России проходит 3-я фаза испытаний.

В реестр вакцин против COVID-19, одобренных ВОЗ, входят вакцины против COVID-19 производства AstraZeneca, Moderna, Bharat Biotech, Serum Institute of India, BioNTech, Janssen, Beijing Institute of Biological Products, Sinovac и Novavax [17].

Как показали наблюдения, прогноз заболевания новой коронавирусной инфекцией и вероятность развития осложнений связаны с возрастом больных, наличием у них сопутствующих заболеваний. Пациенты с СД, особенно с коморбидными заболеваниями, относятся к высокой группе риска, ассоциированной с тяжелым течением, более частым развитием осложнений, необходимостью в интенсивном уходе и повышенной смертностью от COVID-19, что делает их приоритетной группой населения при вакцинации [18–20]. При этом

относительный риск смертности у молодых лиц с СД сопоставим с пожилыми, а значит, молодой возраст у больных СД не является исключющим фактором при стратификации риска и не исключает их из первой линии вакцинации [21, 22].

Выявлены наиболее существенные факторы риска более тяжелого течения заболевания и летальных исходов COVID-19 у больных СД, к которым относятся неудовлетворительная компенсация диабета (гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) >9%), возраст старше 65 лет, наличие ожирения [23].

Одной из основных проблем, связанной с вакцинацией пациентов с диабетом от COVID-19, является эффективность иммунизации. Существует мнение, что СД снижает вероятность сероконверсии у пациентов с диагностированным COVID-19 [24], что может быть причиной реинфекции, а также снижения эффективности вакцинации. Авторы считают, что к механизмам развития данного состояния относятся снижение патоген-специфического Т-клеточного ответа, нарушение функции В-клеток, сниженные уровни циркулирующих IgG и IgM, повышенные уровни sCD40L в плазме, гликирование циркулирующих иммуноглобулинов и нарушение активации комплемента. При этом главной причиной нарушенного гуморального иммунного ответа является декомпенсация углеводного обмена у пациентов с диабетом. Повышенный уровень глюкозы крови подавляет выработку антител IgM в ответ на стимуляцию вирусным антигеном [25]. Эффективность и безопасность вакцинации от COVID-19 у пациентов с СД активно изучаются [26–32]. В настоящее время имеются противоречивые данные в отношении влияния СД на иммуногенность вакцин.

Исследования с оценкой выработки антител у пациентов с СД после перенесенного COVID-19 не выявили каких-либо различий в сравнении с людьми без диабета. Так, проспективное наблюдательное исследование 509 пациентов с подтвержденным COVID-19, из которых 27,3% (139 чел.) имели СД, 72,7% не имели СД (из 139 пациентов с СД 90 чел. были с ранее имеющимся СД и 49 с недавно диагностированным СД), показало, что иммунологический (гуморальный) ответ пациентов с СД сопоставим с пациентами, не имеющими СД; IgG к домену, связывающему рецептор SARS-CoV-2, оказывали защитный эффект независимо от статуса диабета (относительный риск — ОР 0,37, $p=0,013$ (с диабетом); ОР 0,43, $p=0,038$ (без диабета)) [27].

Итальянское исследование, в котором приняли участие 150 участников, показало, что наличие диабета и гипергликемии не влияет на кинетику, длительность и количество выработки нейтрализующих антител [28]. Защитный иммунитет сохранялся не менее 6 мес во время исследования с такими же титрами, как у пациентов без диабета [27].

Однако это противоречит другому исследованию, BNT162b2 (Pfizer), которое показало, что СД 2 типа (СД2) снижает эффективность вакцины (отношение шансов — ОШ 0,73; 95% ДИ 0,59–0,91) по сравнению с пациентами без диабета [29]. Аналогичные результаты были получены в исследовании, проведенном в Кувейте. В исследовании приняли участие 262 человека (81 — с СД и 181 — без СД), получивших две дозы вакцины мРНК

BNT162b2 (Pfizer-BioNTech). Как у лиц с СД2, так и у лиц, не страдающих диабетом, наблюдался устойчивый ответ на вакцинацию, о чем свидетельствуют их высокие титры антител. Однако титры IgG SARS-CoV-2 и нейтрализующих антител были ниже у лиц с СД2. Возраст, пол, индекс массы тела и наличие артериальной гипертензии не оказывали существенного влияния на титры антител. Мониторинг уровней антител может быть показателем индивидуальной потребности в бустерной прививке для поддержания адаптивного иммунитета у вакцинированных против COVID-19 [30]. В другом исследовании, проведенном в Чили (56 261 участник), было показано, что титры антител IGG SARS-COV-2 были значительно ниже у мужчин, чем у женщин, а также у лиц с СД или другими хроническими заболеваниями, получивших вакцину CoronaVac, по сравнению с BNT162b2 ($p<0,0001$), а также у лиц в возрасте 60 лет и старше по сравнению с людьми в возрасте 18–39 лет для обеих вакцин ($p<0,0001$), через 3–16 нед после второй дозы [31].

Невзирая на некоторую неопределенность, ВОЗ первоначально рекомендовала пациентам с СД получать вакцину Oxford-AstraZeneca (рекомбинантный ChAdOx1-S). Однако было установлено, что эта вакцина небезопасна из-за повышенного риска венозной тромбоэмболии, связанной с индуцированными антителами к фактору тромбоцитов 4 (Анти-PF4) [32].

В августе 2021 г. ADA и Центр по контролю и профилактике заболеваний выступили за то, чтобы уделять приоритетное внимание вакцинации пациентов с диабетом с целью свести к минимуму риски их заражения [33]. В настоящее время FDA одобрены три вакцины против COVID-19 производства Pfizer — BioNTech, Moderna и Johnson & Johnson's Janssen [34]. Вакцины доказали свою высокую эффективность в предотвращении тяжелого заболевания и смерти.

Контроль гликемии и достижение оптимальных показателей углеводного обмена при СД должны быть приоритетными задачами как у пациентов, болеющих COVID-19, так и у лиц, планирующих вакцинацию.

В Российской Федерации официально опубликованных данных об эффективности вакцинации больных СД нет. Однако нам удалось провести анализ базы данных регистра больных СД (diaregidtry.ru), в которой имеются сведения о вакцинации 750 больных СД 1 типа (СД1) и 13 630 больных СД2. Результаты анализа показали, что вакцинация против COVID-19 (в большинстве случаев вакциной «Гам-КОВИД-Вак» — СПУТНИК-V) была ассоциирована со значительно более низкими рисками летальности (ОШ больных СД обоих типов: ОШ 0,07; 95% ДИ 0,03–0,20 при СД 1 типа и 0,19; 95% ДИ 0,17–0,22 при СД2). Статья находится на рассмотрении в журнале PLOS ONE [35].

Общими противопоказаниями к вакцинации являются следующие [36].

1. Устанавливаемые бессрочно:
 - гиперчувствительность к веществам, входящим в состав вакцины, или вакцине, содержащей аналогичные компоненты;
 - тяжелые аллергические реакции в анамнезе;
 - тяжелые поствакцинальные осложнения (анафилактический шок, тяжелые генерализованные

аллергические реакции, судорожный синдром, температура выше 40 °С и т.д.) на предыдущее введение вакцины или любого из ее компонентов.

2. Устанавливаемые на определенный срок:

- острые инфекционные и неинфекционные заболевания, обострение хронических заболеваний — на период острого заболевания или обострения хронического заболевания и на 2–4 нед после выздоровления или ремиссии;
 - острые респираторные вирусные инфекции, протекающие в легкой степени тяжести, острые инфекционные заболевания желудочно-кишечного тракта — до нормализации температуры тела.
3. Дополнительные противопоказания к вакцинации:
- злокачественные новообразования (для вакцин «ЭпиВакКорона», «ЭпиВакКорона-Н», «КовиВак»);
 - беременность и период грудного вскармливания (для вакцин «Гам-КОВИД-Вак-Лио», «Гам-КОВИД-Вак-М», «Спутник Лайт», «ЭпиВакКорона», «ЭпиВакКорона-Н», «КовиВак»);
 - возраст до 18 лет (за исключением «Гам-КОВИД-Вак-М»);
 - возраст старше 60 лет (для вакцин «Гам-КОВИД-Вак-Лио», «Гам-КОВИД-Вак-М», «ЭпиВакКорона-Н», «КовиВак»);
 - иные медицинские противопоказания, определенные инструкциями по медицинскому применению вакцин.

В январе 2021 г. была опубликована официальная позиция ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России о необходимости вакцинации больных СД против новой коронавирусной инфекции. Совет экспертов ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России принял решение о целесообразности проведения вакцинации от COVID-19 больных СД1 и СД2 и другими более редкими вариантами диабета (кроме гестационного диабета) с соблюдением противопоказаний и правил осторожности [37].

В феврале 2021 г. было опубликовано заявление Европейского общества эндокринологов (ESE) относительно вакцинации против COVID-19. Как представлено в этом документе, рекомендации по вакцинации COVID-19 у пациентов с эндокринными заболеваниями со стабильным течением, такими как аутоиммунный тиреоидит, болезнь Грейвса, болезнь Аддисона, аденомы гипофиза, СД1 и СД2 и ожирение, не должны отличаться от рекомендаций для населения в целом. Пациенты с надпочечниковой недостаточностью должны быть проинформированы о том, что в случае побочных эффектов, таких как лихорадка, требуется увеличение дозы глюкокортикоидов [38]. В обновленном заявлении было подчеркнуто, что для лиц с СД и ожирением вопрос о вакцинации должен быть рассмотрен в первоочередном порядке [39].

Вакцинация против коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, внесена в календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям. Согласно календарю, выделены 3 уровня приоритета взрослых, а также рекомендована вакцинация детей от 12 до 17 лет (включительно) добровольно при наличии письменного заявления одного из родителей (или иного законного представителя) [9].

РЕСПИРАТОРНЫЕ ИНФЕКЦИИ

У больных СД респираторные инфекции могут быть как самостоятельными присоединившимися заболеваниями, так и осложнять течение коронавирусной инфекции.

ГРИПП

Сезонный грипп — это острая респираторная вирусная инфекция, вызываемая различными серотипами вируса гриппа, которая может проявляться в виде как легкой, так и тяжелой респираторной инфекции, способной привести к вторичным бактериальным осложнениям и летальному исходу. Ежегодно во всем мире регистрируется от 3 до 5 млн случаев тяжелого течения и 290–650 тысяч смертей, связанных с респираторным синдромом [40].

Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и центром по контролю и профилактике заболеваний США (CDC — Centers for Disease Control and Prevention) были разработаны рекомендации, согласно которым лица, относящиеся к группе высокого риска, должны проходить сезонную вакцинацию от гриппа [41, 42].

Все вакцины против гриппа производятся из актуальных штаммов вирусов А/Н1N1, АН3N2 и В, рекомендуемых ежегодно ВОЗ. При вакцинации от гриппа типоспецифический иммунитет развивается через 14 дней после вакцинации, его продолжительность 6–12 мес, что требует ежегодного повторения прививок, даже если циркулирует прошлогодний штамм вируса. Вакцинация показана практически всем больным, страдающим хроническими заболеваниями, метаболическими нарушениями и ожирением, с иммунодефицитами [43].

Согласно Национальному календарю профилактических прививок, у взрослых рекомендована ежегодная вакцинация отдельных категорий граждан, в том числе лиц с хроническими заболеваниями, метаболическими нарушениями и ожирением [9].

СД является одним из критериев включения больных в группу высокого риска, так как он ассоциирован с более тяжелым течением гриппа, высокой вероятностью госпитализации, развитием осложнений и смерти [44, 45].

Результаты систематических обзоров показали, что вакцинация больных диабетом от гриппа ассоциирована со значительным снижением риска госпитализации, осложненного течения заболевания и смерти от всех причин, особенно пожилых людей в возрасте ≥65 лет [46–48]. Вакцинация от гриппа снижает, в том числе, риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [49].

Иммуногенность вакцин против сезонного гриппа у пациентов с диабетом сравнима с таковой у здоровых лиц или пациентов, не страдающих диабетом [50]. По результатам множества исследований было показано, что СД не оказывает существенного влияния на силу иммунного ответа при вакцинации от гриппа, независимо от возраста исследуемых [51–53].

ПНЕВМОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ

Инфекционные заболевания нижних дыхательных путей являются частой причиной смертности, особенно у пожилых людей и иммунокомпрометированных пациентов. Наибольшую долю неблагоприятных исходов вызывает пневмококковая инфекция [54]. Внебольничная пневмония, значительная доля которой, как считается, вызвана *S. pneumoniae* (пневмококк), является значимой причиной заболеваемости и смертности взрослых во всем мире [55].

Наиболее тяжело внебольничные пневмонии протекают у лиц пожилого возраста, на фоне сопутствующих заболеваний (онкологические и гематологические заболевания, СД, сердечно-сосудистые заболевания, заболевания почек и печени, хроническая обструктивная болезнь легких, алкоголизм, вирусные инфекции и другие) [56].

Диабет является независимым фактором риска (ОШ 1,67) развития бактериемии у пациентов с пневмококковой пневмонией, что, в свою очередь, связано со значительным увеличением смертности [57]. Пациенты с СД относятся к высокому риску инфицирования пневмококковой инфекцией и развития тяжелых форм заболевания и бактериальных осложнений [58]. В настоящее время в большинстве стран для иммунизации населения от пневмококковой инфекции используются 2 вакцины: 13-валентная конъюгированная (ПКВ13) и 23-валентная инактивированная (ППВ23) полисахаридные вакцины. В то время как ППВ23 используется при вакцинации взрослого населения, ПКВ13 назначается чаще детям и иммунокомпрометированным пациентам. В большинстве стран для иммунизации взрослого населения без отягчающих факторов риска используется «классическая» ППВ23 [59]. Для взрослых пациентов с СД одна доза полисахаридной пневмококковой вакцины (PPSV23) рекомендуется в возрасте от 19 до 64 лет, а вторая доза — в возрасте ≥ 65 лет (через 5 лет после первой) [60], для группы высокого риска более предпочтительной считается ПКВ13 [61]. Не исключается и возможность совместного использования ПКВ13 и ППВ23.

Взрослым с СД рекомендовано получить 1 дозу ПКВ13, если не вакцинировались ранее, затем следует другая доза ППВ23 с интервалом не менее 1 года после ПКВ13 и не менее 5 лет после последней инъекции ППВ23 [62].

Беременным женщинам с СД может быть рекомендована вакцинация ППВ23 при определенных состояниях, использование ПКВ13 не рекомендовано [63].

Сложность выбора вакцины для конкретных групп населения обусловлена особенностями иммунного ответа. ППВ23 охватывает большее количество серотипов, но имеет меньшую эффективность в сравнении с ПКВ13 [64–66].

В исследовании CAPiTA (The Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults — «Иммунизация взрослого населения против внебольничной пневмонии») была проведена оценка эффективности антипневмококковых вакцин в предотвращении внебольничной вакциноподобной пневмококковой пневмонии среди взрослых, по результатам которой ПКВ13 доказала свою высокую эффективность (несмотря на иммунизацию от меньшего количества серотипов по сравнению с ППВ23) [67].

Особенности вакцинирования больных диабетом связаны с нарушением иммунного ответа и неоднозначностью в выборе вакцины [68]. В исследовании Butler и соавт. [69] ППВ23 была эффективна в 84% случаев среди больных диабетом, что не имело значимой разницы при сравнении с общей группой вакцинированных. Иммунизацию против пневмококковой инфекции можно проводить в течение всего года.

Если планируется организация программы массовой вакцинации против гриппа, то допустимо проведение одновременно с иммунизацией против пневмококковой инфекции перед началом сезона острых респираторных заболеваний и гриппа, что соответствует рекомендациям Всемирной организации здравоохранения.

Вакцина вводится внутримышечно в места, свободные от липодистрофий. При вакцинации коррекции дозы сахароснижающих пероральных препаратов или препаратов инсулина не требуется.

Согласно календарю прививок, по эпидемическим показаниям вакцинация против пневмококковой инфекции проводится у взрослых, относящихся к группам риска (лица, подлежащие призыву на военную службу, лица старше 60 лет, страдающие хроническими заболеваниями легких, лица старше трудоспособного возраста, проживающие в организациях социального обслуживания) [9].

ГЕПАТИТ В

Вирус гепатита В является возбудителем острого вирусного гепатита, который в 5% случаев переходит в хроническую фазу, приводящую к циррозу печени и гепатоцеллюлярной карциноме. В 2016 г. предположительное количество людей, инфицированных вирусом гепатита В, составляло 292 млн [70].

Вакцинация против гепатита В внедрена практически во всех странах — членах ВОЗ, вакцинация в 1-й день жизни проводится в 80% из них. Ликвидации этой инфекции препятствуют большое количество носителей вируса гепатита В (более 3 млн) и ежегодно выявляемых хронических больных, а также высокий риск вертикальной передачи инфекции новорожденным. Массовая вакцинация в России всех лиц до 55 лет снижает риск передачи инфекции, резервуаром которой является все еще большое число носителей HBsAg и больных хроническим гепатитом В, а также заболеваемость детей раком печени, хроническим гепатитом и циррозом печени [43].

Согласно Национальному календарю профилактических прививок, рекомендована вакцинация взрослых от 18 до 55 лет, не привитых ранее, по схеме 0–1–6 (1-я доза — в момент начала вакцинации, 2-я доза — через 1 мес после 1 прививки, 3-я доза — через 6 мес от начала вакцинации) [9].

Патогенетически СД не является фактором риска инфицирования вирусом гепатита В и развития вирусного гепатита. Однако из-за особенностей процесса лечения больных СД и постоянного контроля гликемического профиля пациенты с диабетом относятся к группе повышенного риска инфицирования: вирус гепатита В имеет высокую вирулентность и способен сохранять ее достаточно долго на таких поверхностях, как иглы для подкожных инъекций и ланцеты для прокалывателей, используемые при измерении гликемии [71].

Согласно исследованиям CDC, заболеваемость острым вирусным гепатитом В среди взрослых больных диабетом в 2 раза выше, чем среди взрослых без СД [72]. Более того, СД может быть предиктором перехода острого гепатита в хронический, развития цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы и смерти [73].

Благодаря массовому внедрению вакцинации как метода первичной профилактики вирусного гепатита В в ряде стран отмечалась значительная положительная динамика [72]. В настоящее время в большинстве стран вакцина от гепатита В входит в перечень обязательной вакцинации в виде трех инъекций в 0, 1 и 6 мес жизни. Вакцинация от гепатита В во взрослом возрасте рекомендована людям, имеющим повышенный риск инфицирования, — лицам с хроническими заболеваниями, иммунодефицитными состояниями. Количество анти-НВs антител, определяющих силу иммунного ответа, имеет тенденцию к снижению с возрастом, а также у лиц с ожирением, курящих, с иммунодефицитными и другими коморбидными состояниями, включая СД. В связи с этим всем взрослым пациентам с впервые диагностированным СД рекомендована вакцинация от гепатита В [74].

В ряде исследований было показано, что сила иммунного ответа на вакцину от гепатита В снижена только у пациентов с СД1 и у больных на заместительной почечной терапии [75, 76]. Пациенты с СД2 имеют такую же силу иммунного ответа и профиль безопасности, как и лица без диабета [77]. В последние годы активно изучаются двухдозные НВsAg/СrG вакцины, продемонстрировавшие более высокий уровень серопротекции среди взрослых в сравнении с классической трехдозной НВsAg/алум вакциной [78].

С другой стороны, существует предположение, что вирусный гепатит играет роль в развитии СД2. Таким образом, профилактика вирусного гепатита с помощью вакцинации может снизить бремя диабета СД2 [79].

РЕКОМЕНДАЦИИ CDC И ADA

Центром по контролю и профилактике заболеваний (CDC) США для пациентов с СД рекомендованы вакцины от пневмококковой инфекции, гриппа, гепатита В, против дифтерии, столбняка и коклюша, а также вакцина против Herpes zoster [80]. В России также зарегистрирована вакцина для профилактики герпетических инфекций, которая включена в календарь профилактических прививок

по эпидемическим показателям для профилактики ветряной оспы.

Американская диабетическая ассоциация (ADA) и CDC рекомендуют следующие прививки взрослых с СД:

- вакцинация против пневмококковой инфекции с выбором вида компонента в зависимости от возраста и группы риска;
- вакцинация против гепатита В — для всех в возрасте до 60 лет. Для взрослых с диабетом старше 60 лет вакцинация должна основываться на вероятности заражения вирусным гепатитом В у пациента;
- вакцинация против коклюша, дифтерии и столбняка — для всех взрослых каждые 10 лет;
- вакцинация против опоясывающего герпеса (рекомендуется для иммунокомпетентных взрослых от 50 лет и старше);
- вакцинация против кори, эпидемического паротита и краснухи — по крайней мере 1 доза вакцины рекомендуется взрослым, родившимся в 1957 г. или после, у которых нет документально подтвержденного получения вакцины, лабораторного подтверждения иммунитета или лабораторного подтверждения заболевания и особых групп населения;
- вакцинация против вируса папилломы человека — рекомендуется в возрасте от 11 до 12 лет. FDA расширило возможность вакцинации до 45 лет, однако Консультативный комитет по методикам иммунизации (ACIP) и CDC рекомендуют вакцинацию до 26 лет.
- Дополнительные вакцины против гепатита А, ветряной оспы и менингита могут быть рекомендованы для взрослых с диабетом в зависимости от прививочного анамнеза, сопутствующих заболеваний и риска заражения [62].

Сравнение рекомендуемых вакцин для взрослых пациентов с СД в России и по данным CDC и ADA представлено в табл. 1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вакцинация является главным методом профилактики инфекционных заболеваний. Помимо снижения частоты заболеваемости, госпитализации, развития осложнений и неблагоприятного исхода, массовая вакцинация компрометированных групп населения экономически выгодна и является технически простым методом. Необходимо стремиться к устранению предвзятого отношения к вакцинации,

Таблица 1. Основные рекомендуемые вакцины для взрослых, в том числе для пациентов с СД

Вакцина	Рекомендации из Национального календаря прививок (РФ) для взрослых, в т.ч. с СД	Рекомендации CDC и ADA (США) для пациентов с СД
Вакцинация против вирусного гепатита В	Взрослые от 18 до 55 лет, не привитые ранее. Вакцинация проводится взрослым, ранее не привитым против вирусного гепатита В, по схеме 0–1–6 (1 доза — в момент начала вакцинации, 2 доза — через 1 мес после 1 прививки, 3 доза — через 6 мес от начала вакцинации)	Для всех невакцинированных взрослых из группы риска по ВГВ и которым необходима защита от ВГВ. Рекомендуется вакцинация против гепатита В для взрослых с диабетом в возрасте до 60 лет. Для взрослых с диабетом старше возраста 60 лет решение о проведении вакцинации должно основываться на вероятности заражения ВГВ у пациента

Вакцина	Рекомендации из Национального календаря прививок (РФ) для взрослых, в т.ч. с СД	Рекомендации CDC и ADA (США) для пациентов с СД
Вакцинация против гриппа	<p>Ежегодно.</p> <p>Обучающиеся в профессиональных образовательных организациях и образовательных организациях высшего образования; взрослые, работающие по отдельным профессиям и должностям (работники медицинских и образовательных организаций, транспорта, коммунальной сферы и сферы предоставления услуг); лица, работающие вахтовым методом, сотрудники правоохранительных органов и государственных контрольных органов в пунктах пропуска через государственную границу; работники организаций социального обслуживания и многофункциональных центров; государственные гражданские и муниципальные служащие; беременные женщины; взрослые старше 60 лет; лица, подлежащие призыву на военную службу; лица с хроническими заболеваниями, в том числе с заболеваниями легких, сердечно-сосудистыми заболеваниями, метаболическими нарушениями и ожирением</p>	<p>Ежегодная вакцинация людей с высоким риском до начала сезона гриппа.</p> <p>Живая аттенуированная вакцина против гриппа, также известная как вакцина в виде назального спрея, рекомендуется в возрасте до 49 лет и небеременным женщинам. Но люди с некоторыми хроническими заболеваниями (такими как диабет) не должны получать этот тип вакцины</p>
Вакцинация против пневмококковой инфекции	<p>Взрослые, относящиеся к группам риска (лица, подлежащие призыву на военную службу, лица старше 60 лет, страдающие хроническими заболеваниями легких, лица старше трудоспособного возраста, проживающие в организациях социального обслуживания).</p> <p>Проводится трехкратно</p>	<p>ППВ23 рекомендуется взрослым с СД в возрасте от 19 до 64 лет. В возрасте 65 лет и старше взрослым с СД рекомендовано получить 1 дозу ПКВ13, если не вакцинировались ранее, затем следует другая доза ППВ23 с интервалом не менее 1 года после ПКВ13 и не менее 5 лет после последней инъекции ППВ23.</p> <p>Взрослые в возрасте 19 лет и старше с иммунодефицитом (включая ВИЧ), хронической почечной недостаточностью, нефротическим синдромом, ликвореей и кохлеарными имплантатами должны получить 1 дозу ПКВ13 с последующей дозой ППВ23 по крайней мере через 8 нед.</p> <p>Вторую дозу ППВ23 следует получить не менее чем через 5 лет после первой.</p> <p>Всем пациентам в возрасте 65 лет и старше следует получить дозу ПКВ13, если ранее не были вакцинированы, а затем дозу ППВ23 по крайней мере через 1 год после ПКВ13. Если ППВ23 вводили ранее, назначить ПКВ13 по крайней мере через 1 год после ППВ23</p>
Вакцинация против дифтерии	<p>Взрослые от 18 лет.</p> <p>Ревакцинация против дифтерии, столбняка — каждые 10 лет от момента последней ревакцинации</p>	<p>Все взрослые должны проходить ревакцинацию против дифтерии и столбняка каждые 10 лет. Взрослые, которые не вакцинированы против коклюша, дифтерии и столбняка или у которых нет данных о вакцинации, должны быть вакцинированы как можно скорее.</p>
Вакцинация против столбняка	<p>Взрослые от 18 лет.</p> <p>Ревакцинация против дифтерии, столбняка — каждые 10 лет от момента последней ревакцинации</p>	<p>Вакцину против коклюша, дифтерии и столбняка можно назначать независимо от интервала с момента последней ревакцинации против дифтерии и столбняка</p>

Вакцина	Рекомендации из Национального календаря прививок (РФ) для взрослых, в т.ч. с СД	Рекомендации CDC и ADA (США) для пациентов с СД
Вакцинация против кори	<p>Проводится двукратно. Интервал между первой и второй прививками должен составлять не менее 3 мес. Взрослые до 35 лет (включительно), не болевшие, не привитые, привитые однократно, не имеющие сведений о прививках против кори; взрослые от 36 до 55 лет (включительно), относящиеся к группам риска (работники медицинских и образовательных организаций, организаций торговли, транспорта, коммунальной и социальной сферы; лица, работающие вахтовым методом, и сотрудники государственных контрольных органов в пунктах пропуска через государственную границу Российской Федерации), не болевшие, не привитые, привитые однократно, не имеющие сведений о прививках против кори</p>	<p>По крайней мере 1 доза вакцины против кори, краснухи и эпидемического паротита рекомендуется взрослым, родившимся в 1957 г. или после, у которых нет подтвержденного иммунитета (документально подтвержденное получение вакцины, лабораторные доказательства иммунитета или лабораторное подтверждение заболевания). Вакцина против кори, краснухи и эпидемического паротита также рекомендуется для особых групп населения, не получивших вакцину в детстве, включая пациентов с СД, ВИЧ (с числом CD4 200 или больше), заболеваниями почек, спленэктомией или дисфункцией селезенки, болезнями сердца, хроническими заболеваниями легких, хроническим алкоголизмом и хроническими заболеваниями печени</p>
Вакцинация против краснухи	<p>Женщины от 18 до 25 лет (включительно), не болевшие, не привитые, привитые однократно против краснухи, не имеющие сведений о прививках против краснухи</p>	
Вакцинация против Herpes Zoster	<p>Вакцинация против ветряной оспы (Varicella Zoster). Взрослые из групп риска, включая лиц, подлежащих призыву на военную службу, ранее не привитые и не болевшие ветряной оспой. Согласно плану мероприятий по реализации Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 г. (утв. Распоряжением Правительства РФ от 29 марта 2021 г. № 774-р), внесение изменений в Федеральный закон «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» в части вакцинации против ветряной оспы в рамках национального календаря будет произведено в 2023 г.</p>	<p>Вакцинация против опоясывающего герпеса (Herpes Zoster). Имунокомпетентные взрослые старше 50 лет. Рекомбинантная адьювантная вакцина (предпочтительная) против опоясывающего герпеса вводится внутримышечно в двух дозах с разницей в 2–6 мес. Живая аттенуированная вакцина, которая вводится подкожно в виде разовой дозы, может применяться у иммунокомпетентных взрослых от 60 лет и старше, а также рекомендуется для пациентов, ранее вакцинированных живой вакциной, ревакцинировать с помощью рекомбинантной в связи с ее более высокой эффективностью и большей продолжительностью действия</p>
Вакцинация против вируса папилломы человека	<p>В настоящее время не входит в национальный календарь прививок в РФ. Согласно плану мероприятий по реализации Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 г. (утв. Распоряжением Правительства РФ от 29 марта 2021 г. № 774-р), внесение изменений в Федеральный закон «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» в части вакцинации против вируса папилломы человека в рамках национального календаря будет произведено в 2024 г.</p>	<p>Хотя FDA предоставило расширенное одобрение вакцинации до 45 лет, ACIP и CDC рекомендуют вакцинацию до 26 лет</p>

распространять информацию о преимуществах и доступности вакцинации, в том числе через СМИ, а также непосредственно врачами при общении с пациентами.

СД не является противопоказанием для вакцинации, в том числе от COVID-19, гепатита В, пневмококка и гриппа. Лицам с СД рекомендована вакцинация от данных заболеваний в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок для детей и взрослых с установленным диагнозом СД.

В Российской Федерации в настоящее время во многих клинических рекомендациях отсутствует раздел об иммунопрофилактике. В связи с этим тактика проведения любой вакцинации у пациентов с хронической патологией остается неясной. При последующих пересмотрах клинических рекомендаций целесообразно проработать вопрос об иммунопрофилактике и включить данный раздел в обновленную версию клинических рекомендаций.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

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

Участие авторов. Никонова Т.В. — концепция и дизайн работы, сбор и анализ материала, написание и редактирование текста рукописи; Барышева В.О. — сбор и анализ материала, написание и редактирование текста рукописи; Шестакова М.В. — финальный анализ результатов и редактирование текста рукописи; Мокрышева Н.Г. — финальный анализ результатов и редактирование 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

- Diabetesatlas.org [Internet]. 2022. IDF Diabetes Atlas. Tenth Edition [cited January 2022]. Available from: <https://diabetesatlas.org/>
- Atreja A, Kalra S. Infections in diabetes. *J Pak Med Assoc.* 2015;65(9):1028-1030. doi: <https://doi.org/10.1590/S0080-623420160000200011>
- Alcuský MJ, Pawasauskas J. Adherence to Guidelines for Hepatitis B, Pneumococcal, and Influenza Vaccination in Patients With Diabetes. *Clin Diabetes.* 2015;33(3):116-122. doi: [10.2337/diaclin.33.3.116](https://doi.org/10.2337/diaclin.33.3.116)
- Monteiro CN, Gianini RJ, Stopa SR, et al. Cobertura vacinal e utilização do SUS para vacinação contra gripe e pneumonia em adultos e idosos com diabetes autorreferida, no município de São Paulo, 2003, 2008 e 2015*. *Epidemiol e Serviços Saúde.* 2018;27(2). doi: <https://doi.org/10.5123/S1679-49742018000200006>
- Villarreal MA, Vahratian A. Vaccination Coverage Among Adults With Diagnosed Diabetes: United States, 2015. *NCHS Data Brief.* 2016;265:1-8.
- Wang Y, Cheng M, Wang S, et al. Vaccination coverage with the pneumococcal and influenza vaccine among persons with chronic diseases in Shanghai, China, 2017. *BMC Public Health.* 2020;20(1):359. doi: <https://doi.org/10.1186/s12889-020-8388-3>
- Arrelias CCA, Bellissimo-Rodrigues F, Lima LCL et al. Hepatitis B vaccination coverage in patients with diabetes mellitus. *Rev da Esc Enferm da USP.* 2016;50(2):255-262. doi: <https://doi.org/10.1590/S0080-623420160000200011>
- Geneev C, Mathew N, Jacob JJ. Vaccination Status, Knowledge, and Acceptance of Adult Vaccinations against Respiratory Illness among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Indian J Endocrinol Metab.* 2018;22(2):280-282. doi: https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_29_18
- Приказ Минздрава России от 06.12.2021 N 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок». [Приказ Минздрава России от 06.12.2021 N 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок» (In Russ.)].
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск. — М.; 2021. [Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. Ed. by Dedov II, Shestakova MV, Maiorov AYU. 10 vypusk (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12802>
- Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care.* 2021;44(S1):S85-S99. doi: <https://doi.org/10.2337/dc21-S007>
- Butler SO, Btaiche IF, Alaniz C. Relationship between hyperglycemia and infection in critically ill patients. *Pharmacotherapy.* 2005;25(7):963-976. doi: <https://doi.org/10.1592/phco.2005.25.7.963>
- Mad'ar R, Benesová D, Brandejská D, et al. Vaccination of patients with diabetes mellitus—a retrospective study. *Cent Eur J Public Health.* 2011;19(2):98-101. doi: <https://doi.org/10.21101/cejph.a3634>
- Icardi G, Francia F, Di Bartolo P, et al. Multi-disciplinary Consensus Statement Document Vaccinal prevention in adult patients with diabetes mellitus. *J Prev Med Hyg.* 2018;59(4):E249-E256. doi: <https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2018.59.4.1124>
- Kesavadev J, Misra A, Das AK, et al. Suggested use of vaccines in diabetes. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16(6):886-893. doi: <https://doi.org/10.4103/2230-8210.102982>
- Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 14 (27.12.2021). [Vremennyye metodicheskie rekomendatsii «Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19)». Versiya 14 (27.12.2021) (In Russ.)].
- WHO — Prequalification of Medical Products (IVDs, Medicines, Vaccines and Immunization Devices, Vector Control). 2022. COVID-19 vaccines WHO EUL issued. [Internet] [cited 18 January 2022]. Available from: <https://extranet.who.int/pqweb/vaccines/vaccines-covid-19-vaccine-eul-issued>
- Hamed E, Alnuaimi AS, Syed MA, et al. Clinical characteristics of 51,815 patients presenting with positive and negative SARS-CoV-2 swab results in primary health care settings: Priority populations for vaccination. *J Infect.* 2021;82(4):84-123. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.11.014>
- Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia — A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):395-403. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.018>
- Leong DP, Banerjee A, Yusuf S. COVID-19 Vaccination Prioritization on the Basis of Cardiovascular Risk Factors and Number Needed to Vaccinate to Prevent Death. *Can J Cardiol.* 2021;37(7):1112-1116. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.04.012>
- McGovern AP, Thomas NJ, Vollmer SJ, et al. The disproportionate excess mortality risk of COVID-19 in younger people with diabetes warrants vaccination prioritisation. *Diabetologia.* 2021;64(5):1184-1186. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05404-8>
- Hassan-Smith Z, Hanif W, Khunti K. Who should be prioritised for COVID-19 vaccines? *Lancet.* 2020;396(10264):1732-1733. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32224-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32224-8)
- Шестакова М.В., Викулова О.К., Исаков М.А., и др. Сахарный диабет и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра сахарного диабета Российской Федерации // *Проблемы эндокринологии.* — 2020. — Т. 66. — №1. — С. 35-46. [Shestakova MV, Vikulova OK, Isakov MA, et al. Diabetes and COVID-19: analysis of the clinical outcomes according to the data of the Russian diabetes registry. *Problems of Endocrinology.* 2020;66(1):35-46. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12458>

24. Pal R, Sachdeva N, Mukherjee S, et al. Impaired anti-SARS-CoV-2 antibody response in non-severe COVID-19 patients with diabetes mellitus: A preliminary report. *Diabetes Metab Syndr*. 2021;15(1):193-196. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.12.035>
25. Sakowicz-Burkiewicz M, Kocbuch K, Grden M, et al. High glucose concentration impairs ATP outflow and immunoglobulin production by human peripheral B lymphocytes: involvement of P2X7 receptor. *Immunobiology*. 2013;218(4):591-601. doi: <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2012.07.010>
26. Pal R, Bhadada SK, Misra A. COVID-19 vaccination in patients with diabetes mellitus: Current concepts, uncertainties and challenges. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2021;15(2):505-508. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.02.026>
27. Lampasona V, Secchi M, Scavini M, et al. Antibody response to multiple antigens of SARS-CoV-2 in patients with diabetes: an observational cohort study. *Diabetologia*. 2020;63(12):2548-2558. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05284-4>
28. Dispinseri S, Lampasona V, Secchi M, et al. Robust Neutralizing Antibodies to SARS-CoV-2 Develop and Persist in Subjects with Diabetes and COVID-19 Pneumonia. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2021;106:1472-1481. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab055>
29. Yelin I, Katz R, Herzel E, et al. Associations of the BNT162b2 COVID-19 vaccine effectiveness with patient age and comorbidities. *medRxiv*. 2021. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.03.16.21253686>
30. Ali H, Alterki A, Sindhu S, et al. Robust Antibody Levels in Both Diabetic and Non-Diabetic Individuals After BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccination. *Front Immunol*. 2021;12:752233. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.752233>
31. Sauré D, O'Ryan M, Torres JP, et al. Dynamic IgG seropositivity after rollout of CoronaVac and BNT162b2 COVID-19 vaccines in Chile: a sentinel surveillance study. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(1):56-63. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00479-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00479-5)
32. Chultz NH, Sorvoll IH, Michelsen AE, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N. Engl. J. Med*. 2021;384:2124-2130. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2104882>
33. Powers A.C., Aronoff D.M., Eckel R.H. COVID-19 vaccine prioritisation for type 1 and type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9:140-141. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00017-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00017-6)
34. U.S. Food and Drug Administration. [Internet] 2022. COVID-19 Vaccines [cited 18 January 2022]. Available at: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/covid-19-vaccines>
35. Shestakova MV, Vikulova OK*, Elfimova AR, et al. Risk factors for COVID-19 case fatality rate in people with Type1 and Type 2 diabetes mellitus: A Russian nationwide retrospective cohort study of 235 248 patients. *PLOS ONE* (in press).
36. Приказ Минздрава России №8н от 13.01.2022 «Об утверждении перечня медицинских противопоказаний к проведению профилактических прививок против новой коронавирусной инфекции COVID-19». [Приказ Минздрава России №8н от 13.01.2022 «Об утверждении перечня медицинских противопоказаний к проведению профилактических прививок против новой коронавирусной инфекции COVID-19». (In Russ.)].
37. Endocrincentr.ru [Internet]. 2021. Позиция ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России о необходимости вакцинации больных сахарным диабетом против новой коронавирусной инфекции. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. [Позиция ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России о необходимости вакцинации больных сахарным диабетом против новой коронавирусной инфекции ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. (In Russ.)] [cited 21 October 2021 (In Russ.)]. Available from: <https://www.endocrincentr.ru/news/poziciya-fgbu-nmic-endokrinologii-minzdrava-rossii-o-neobходимosti>
38. ESE-hormones.org [Internet]. 2021. European Society of Endocrinology (ESE)'s statement concerning COVID-19 vaccination: 'follow the same recommendations for patients with stable endocrine disorders as for the general population'. ESE. [cited 15 November 2021]. Available from: <https://www.e-se-hormones.org/news/e-se-news/european-society-of-endocrinology-e-se-s-statement-concerning-covid-19-vaccination-follow-the-same-recommendations-for-patients-with-stable-endocrine-disorders-as-for-the-general-population/>
39. Puig-Domingo M, Marazuela M, Yildiz BO, Giustina A. COVID-19 and endocrine and metabolic diseases. An updated statement from the European Society of Endocrinology. *Endocrine*. 2021;72(2):301-316. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02734-w>
40. Who.int [Internet] 2021. Influenza (Seasonal). [cited 21 October 2021] Available from: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))
41. High-risk groups for Flu complications [Internet] 2021. [cited 21 October 2021]. Available from: <https://www.marshfieldclinic.org/specialties/primary-care/flu/flu-high-risk>
42. Who.int [Internet]. 2021. [cited 21 October 2021]. Available from: https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2012/april/1_Background_Paper_Mar26_v13_cleaned.pdf
43. Иммунопрофилактика-2018: справочник, 13-е издание, расширенное / Под ред. В.К. Таточенко, Н.А. Озерецковский. М.: Боргес; 2018. 272 с. [Immunoprofilaktika-2018: spravochnik, 13-e izdanie, rasshirennoe. Ed. by Tatochenko VK, Ozereckovskij NA. Moscow: BORGES; 2018. 272 p. (In Russ.)].
44. Mertz D, Kim TH, Johnstone J, et al. Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;347:f5061. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.f5061>
45. Sheridan PA, Paich HA, Handy J, et al. The antibody response to influenza vaccination is not impaired in type 2 diabetics. *Vaccine*. 2015;33(29):3306-3313. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.05.043>
46. Vamos EP, Pape UJ, Curcin V, et al. Effectiveness of the influenza vaccine in preventing admission to hospital and death in people with type 2 diabetes. *CMAJ*. 2016;188(14):E342-E351. doi: <https://doi.org/10.1503/cmaj.151059>
47. Wang IK, Lin CL, Chang YC, et al. Effectiveness of influenza vaccination in elderly diabetic patients: a retrospective cohort study. *Vaccine*. 2013;31(4):718-724. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.11.017>
48. Bechini A, Ninci A, Del Riccio M, et al. Impact of Influenza Vaccination on All-Cause Mortality and Hospitalization for Pneumonia in Adults and the Elderly with Diabetes: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Vaccines (Basel)*. 2020;8(2):263. doi: <https://doi.org/10.3390/vaccines8020263>
49. Modin D, Claggett B, Køber L, et al. Influenza Vaccination Is Associated With Reduced Cardiovascular Mortality in Adults With Diabetes: A Nationwide Cohort Study. *Diabetes Care*. 2020;43(9):2226-2233. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-0229>
50. Dos Santos G, Tahrat H, Bekkat-Berkani R. Immunogenicity, safety, and effectiveness of seasonal influenza vaccination in patients with diabetes mellitus: A systematic review. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(8):1853-1866. doi: <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1446719>
51. Seo YB, Baek JH, Lee J, et al. Long-Term Immunogenicity and Safety of a Conventional Influenza Vaccine in Patients with Type 2 Diabetes. *Clin Vaccine Immunol*. 2015;22(11):1160-1165. doi: <https://doi.org/10.1128/CVI.00288-15>
52. Lau D, Eurich DT, Majumdar SR, et al. Effectiveness of influenza vaccination in working-age adults with diabetes: a population-based cohort study. *Thorax*. 2013;68(7):658-663. doi: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-203109>
53. McElhaney JE, Garneau H, Camous X, et al. Predictors of the antibody response to influenza vaccination in older adults with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2015;3(1):e000140. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2015-000140>
54. GBD 2016 Lower Respiratory Infections Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(11):1191-1210. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30310-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30310-4)
55. Said MA, Johnson HL, Nonyane BA, et al. Estimating the burden of pneumococcal pneumonia among adults: a systematic review and meta-analysis of diagnostic techniques. *PLoS One*. 2013;8(4):e60273. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060273>
56. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции. Федеральные клинические рекомендации. — М.; 2015. — 24 с. [Vakcinoprofilaktika pnevmokokkovoј infekcii. Federal'nye klinicheskie rekomendacii. Moscow; 2015. 24 p. (In Russ.)].
57. Torres A, Blasi F, Dartois N, et al. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. *Thorax*. 2015;70(10):984-989. doi: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-206780>

58. Smith SA, Poland GA. Use of influenza and pneumococcal vaccines in people with diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23(1):95-108. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.23.1.95>
59. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Advisory Committee on Immunization Practices. Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59(34):1102-1106.
60. Matanock A, Lee G, Gierke R, et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥65 years: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68:1069-1075. doi: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6846a5>
61. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61(40):816-819.
62. Diabeteseducator.org [Internet]. 2021. [cited 21 October 2021] Available from: <https://www.diabeteseducator.org/docs/default-source/practice/educator-tools/vaccination-practices-for-adults-with-diabetesv2.pdf?sfvrsn=2>
63. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 741. Maternal immunization. *Obstet Gynecol*. 2018;131:e214-217.
64. Grabenstein JD, Weber DJ. Pneumococcal Serotype Diversity Among Adults in Various Countries, Influenced by Pediatric Pneumococcal Vaccination Uptake. *Clin Infect Dis*. 2014;58(6):854-864. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/cit800>
65. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults. *Vaccine*. 2013;31(35):3577-3584. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.04.085>
66. Jackson LA, Gurtman A, Rice K, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 70 years of age and older previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine*. 2013;31(35):3585-3593. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.05.010>
67. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med*. 2015;372(12):1114-1125. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408544>
68. Kuo CS, Lu CW, Chang YK, et al. Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on diabetic elderly. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(26):e4064. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004064>
69. Butler JC. Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Efficacy. *JAMA*. 1993;270(15):1826-1831. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.1993.03510150060030>
70. Nguyen MH, Wong G, Gane E, et al. Hepatitis B Virus: Advances in Prevention, Diagnosis, and Therapy. *Clin Microbiol Rev*. 2020;33(2). doi: <https://doi.org/10.1128/CMR.00046-19>
71. Sonoki K, Yoshinari M, Iwase M, et al. Regurgitation of Blood into Insulin Cartridges in the Pen-like Injectors. *Diabetes Care*. 2001;24(3):603-604. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.24.3.603>
72. Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, et al. Prevention of Hepatitis B Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Reports*. 2018;67(1):1-31. doi: <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr6701a1>
73. Younossi Z, Kochems K, de Ridder M, et al. Should adults with diabetes mellitus be vaccinated against hepatitis B virus? A systematic review of diabetes mellitus and the progression of hepatitis B disease. *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13(11):2695-2706. doi: <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1353850>
74. Cdc.gov [Internet]. 2021. Use of Hepatitis B Vaccination for Adults with Diabetes Mellitus: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) [cited 21 October 2021]. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6050a4.htm>
75. Zanoni G, Contreas G, Valletta E, et al. Normal or defective immune response to Hepatitis B vaccine in patients with diabetes and celiac disease. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(1):58-62. doi: <https://doi.org/10.4161/hv.34309>
76. Alavian SM, Tabatabaei SV. The effect of diabetes mellitus on immunological response to hepatitis B virus vaccine in individuals with chronic kidney disease: A meta-analysis of current literature. *Vaccine*. 2010;28(22):3773-3777. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.03.038>
77. Van Der Meeren O, Peterson JT, Dionne M, et al. Prospective clinical trial of hepatitis B vaccination in adults with and without type-2 diabetes mellitus. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(8):2197-2203. doi: <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1164362>
78. Hyer RN, Janssen RS. Immunogenicity and safety of a 2-dose hepatitis B vaccine, HBsAg/CpG 1018, in persons with diabetes mellitus aged 60-70 years. *Vaccine*. 2019;37(39):5854-5861. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.08.005>
79. Karnchanasorn R, Ou H-Y, Lin J, et al. Viral Hepatitis and Diabetes: Clinical Implications of Diabetes Prevention Through Hepatitis Vaccination. *Curr Diab Rep*. 2016;16(10):101. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-016-0790-y>
80. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. 2021. CDC's Vaccine Information for Adults with Diabetes [cited 21 October 2021]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/adults/rec-vac/health-conditions/diabetes.html>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Никонова Татьяна Васильевна**, д.м.н. [**Tatiana V. Nikonova**, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11, Dm. Ul'yanova st., Moscow, 117036, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5656-2596>; eLibrary SPIN: 8863-0201; e-mail: tatiana_nikonova@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

Барышева Валерия Олеговна, к.м.н. [**Valeriya O. Barysheva**, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7762-7854>. eLibrary SPIN: 9620-1989; e-mail: valeriya.bar@mail.ru

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Шестакова М.В., Никонова Т.В., Барышева В.О., Мокрышева Н.Г. Вакцинация больных сахарным диабетом // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №1. — С. 50-60. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12833>

TO CITE THIS ARTICLE:

Shestakova MV, Nikonova TV, Barysheva VO, Mokrysheva NG. Vaccination of patients with diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(1):50-60. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12833>

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРА ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА 1 НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ИСХОДЫ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА: ОБЗОР ИССЛЕДОВАНИЙ И ОЦЕНКА ЦЕЛЕВОЙ ПОПУЛЯЦИИ ПО ДАННЫМ РЕГИСТРА САХАРНОГО ДИАБЕТА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



© О.К. Викулова*, Г.Р. Галстян, М.В. Шестакова

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Число пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) в России увеличилось за 20 лет более чем в 2 раза — до 4,43 млн человек в 2020 г. и продолжает расти. СД2 является мощным фактором развития серьезных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ) и риска смертности. Препараты класса агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1) имеют доказательную базу в отношении как снижения риска развития сердечно-сосудистых событий, так и улучшения показателей, отражающих состояние почечной функции у пациентов с нарушенной работой почек. Однако в российской практике частота назначения этих препаратов крайне низка, по данным регистра сахарного диабета Российской Федерации, арГПП-1 в настоящее время получают лишь 0,1% пациентов с СД2.

ЦЕЛЬ. Проведение анализа результатов рандомизированных клинических исследований (РКИ) препаратов класса арГПП-1 и оценка целевой популяции пациентов на основе данных регистра СД с целью профилактики первичных и вторичных сердечно-сосудистых событий при назначении арГПП-1.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Обзор исследований, посвященных оценке сердечно-сосудистой безопасности арГПП-1, зарегистрированных и применяющихся в реальной клинической практике в мире и в России. Это РКИ, результаты которых были опубликованы на 01.12.2020: ELIXA, EXSCEL, LEADER, SUSTAIN-6, REWIND, а также метаанализы, включающие вышеперечисленные РКИ. Изучались критерии включения пациентов в исследования, основные клинические характеристики пациентов, результаты эффективности и безопасности. Анализ данных Регистра СД выполнен с целью отбора целевой когорты пациентов, соответствующих клиническому профилю пациентов, включенных в РКИ, получающих потенциальные преимущества от назначения арГПП-1.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Оригинальные РКИ показали статистически значимое ($p < 0,05$) снижение риска развития МАСЕ на терапии лираглутидом (относительный риск — ОР 0,87; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,78–0,97), семаглутидом (ОР 0,74; 95% ДИ 0,58–0,95), дулаглутидом (ОР 0,88; 95% ДИ 0,79–0,99). Метаанализы, объединившие 6 РКИ препаратов арГПП-1 и 56 004 пациента с СД2, подтвердили статистически значимое снижение риска развития МАСЕ на 12%. Также было выявлено снижение риска развития комбинированных почечных исходов на 17% (ОР 0,83; 95% ДИ 0,78–0,89; $p < 0,0001$). Популяция пациентов из Регистра СД, соответствующая критериям включения и профилю пациентов в РКИ, составляет в случае с исследованием REWIND 538,6 тыс. человек, LEADER и SUSTAIN-6 — 432,4 тыс. человек. Основное отличие пациентов из Регистра СД от таковых в РКИ заключалось в значимо большей доле женщин, что обусловлено общей демографической ситуацией в РФ. Количество пациентов из Регистра СД, имеющих, помимо СД2, установленное сердечно-сосудистое заболевание (ССЗ), составляет 26%, что в большей степени соответствует профилю пациентов исследования REWIND (31,5%). Количество пациентов, у которых интенсификация терапии происходит посредством назначения инъекционного препарата (базального инсулина), по данным Регистра СД, составляет 7612 человек в год, что соответствует потенциальной когорте альтернативного старта инъекционной терапии с арГПП-1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Препараты арГПП-1 имеют преимущества по снижению частоты сердечно-сосудистых и почечных осложнений и высокий профиль безопасности, в том числе в отношении низкого риска развития гипогликемий. Снижение частоты сердечно-сосудистых исходов доказано как в популяции пациентов с установленными ССЗ, так и до их развития, на стадии множественных факторов риска. Препаратами класса арГПП-1, доступными в РФ и продемонстрировавшими наиболее убедительные результаты с позиций доказательной медицины, являются лираглутид, семаглутид и дулаглутид. В РФ целевая популяция пациентов с СД2, имеющих потенциальные преимущества от назначения арГПП-1, составляет более полумиллиона человек, из них не менее чем у 7,5 тыс. пациентов ежегодно происходит интенсификация терапии посредством назначения инсулина с целью улучшения гликемического контроля, но без учета сердечно-сосудистых рисков. В настоящее время в условиях реальной клинической практики РФ количество пациентов, получающих арГПП-1, несопоставимо ниже расчетных данных (менее 1%), что требует пересмотра подходов к их назначению в соответствии с современными клиническими рекомендациями, позиционирующими профилактику сердечно-сосудистых исходов в качестве главного приоритета при интенсификации терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; МАСЕ; сердечно-сосудистые исходы; инфаркт миокарда; инсульт; почечные исходы; арГПП-1; дулаглутид; семаглутид; ликсисенатид; лираглутид; эксенатид; регистр сахарного диабета

EFFECTS OF GLP-1RAS ON CARDIOVASCULAR OUTCOMES IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS: REVIEW OF REAL-WORLD DATA ON TARGET POPULATIONS FROM DIABETES REGISTRY IN RUSSIAN FEDERATION

© Olga K. Vikulova*, Gagik R. Galstyan, Marina V. Shestakova

Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

RATIONALE. Over the past 20 years the prevalence of type 2 diabetes in Russia has more than doubled and reached 4.43 million people in 2020, while the growth rate keeps increasing. Most patients with T2DM are at a higher risk of developing major adverse cardiovascular events (MACE) associated with significant mortality. There is a strong evidence base that the drugs belonging to GLP-1RA class contribute to reducing the risk of cardiovascular events and renal outcomes. At the same time, the current prescribing rates of these treatments in Russia are quite low - only about 0.1% of patients are prescribed GLP-1RAs, according to Diabetes Registry data.

AIM. Review the results of several randomized clinical trials (RCTs) concerning effects of GLP-1RA treatments on prevention of primary and secondary cardiovascular events and estimate the number of diabetic target population.

MATERIALS AND METHODS. We examined the data from clinical trials on GLP-1RA treatments registered in Russia and used in routine clinical practice (ELIXA, EXSCEL, LEADER, SUSTAIN-6 and REWIND) and data from two meta-analyses published as of December 1, 2020. The task was to evaluate the inclusion criteria, patient profile, and the clinical efficacy and safety profiles of the studied therapies. Also, the analysis of clinical information from the Diabetes Registry (DR) was performed to estimate the number of target T2DM patients meeting RCTs inclusion criteria that could benefit from prescribing of GLP-1RAs.

RESULTS. The reviewed clinical trials demonstrated a statistically significant reduction ($p < 0.05$) in the risk of serious cardiovascular events in patients treated with Liraglutide [RR 0.87 (95% CI, 0.78-0.97)], Semaglutide [OP 0.74 (95% CI 0.58-0.95)] and Dulaglutide [RR 0.88 (95% CI 0.79-0.99)]. Meta-analyses utilizing data from 6 RCTs with the total number of 56,004 T2DM patients, also, confirmed a statistically significant reduction in the risk of developing MACE (by 12%) in the studied population, and a 17% reduction in the risk of combined renal outcomes [RR 0.83 (95% CI 0.78-0.89), $p < 0.0001$]. The DR patient population that met the RCTs inclusion criteria amounted to 538.6 thous. subjects in case of REWIND and 432.4 thous. in case of LEADER and SUSTAIN-6. The key differences between FDR patients and patients engaged in RCTs included gender and age characteristics. The DR patients were generally older and the bulk of them were women, which has to do with overall Russian demographic trends. The proportion of DR patients with established CVD was 26%, which closely matched the profile of patients from REWIND study (31.5%). According to DR data, the number of patients in whom the treatment was intensified following prescription of basal insulin was 7612 per year, which is close to a potential cohort eligible for alternative treatment with GLP-1RAs.

CONCLUSION. All the drugs belonging to GLP-1RA class are clinically effective in reducing the risk of cardiovascular and renal outcomes, while demonstrating a favorable safety profile including with respect to lower risk of developing hypoglycemia. The decreased risk of complications was recorded both in patients with existing cardiovascular risks and patients with established CVD. Of all GLP-1RA treatments available in Russia at this point, the greatest clinical effectiveness is achieved by Liraglutide, Semaglutide and Dulaglutide. The estimated patient population from DR, meeting RCTs inclusion criteria and matching RCTs patient profile was over 500, 000 people with the largest number of patients meeting the REWIND criteria. The target population of patients with T2DM who may potentially benefit from the administration of GLP-1RAs is over 500, 000 people. Out of that number at least 7.5 thousand are patients, whose treatment is intensified following prescription of basal insulin (with an aim of improving glycemic control, but without consideration of cardiovascular risks).

Currently, if we take the real world clinical setting in Russia, the number of patients receiving GLP-1RA treatments is substantially lower than the estimated figures (less than 1%), which requires reconsideration of the approach toward their prescribing as is recommended by state-of-the-art clinical guidelines prioritizing prevention of cardiovascular risks.

KEYWORDS: type 2 diabetes; MACE; cardiovascular outcomes; myocardial infarction; stroke; renal outcomes; GLP-1RAs; dulaglutide, lixisenatide, exenatide, liraglutide, semaglutide; diabetes registry

В Российской Федерации, как и во многих странах мира, продолжается рост распространенности сахарного диабета (СД): с 2000 г. численность пациентов с СД увеличилась более чем в 2 раза [1]. На 01.01.2021 количество пациентов с СД достигло 4,8 млн человек (рис. 1).

СД 2 типа (СД2) является независимым фактором риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые встречаются в среднем в 2–4 раза чаще, чем в популяции пациентов без диабета [2]. Так, риск развития инсульта и инфаркта миокарда выше в 4 раза,

а выживаемость после острых сердечно-сосудистых событий в 2–3 раза ниже, особенно среди пациентов старшей возрастной группы [3, 4]. ССЗ являются основной причиной смерти пациентов с СД2 — более 53% смертей приходится на инсульт, инфаркт, сердечную недостаточность, острые сердечно-сосудистые нарушения (тромбоэмболия легочной артерии, шок, тромбозы) [1]. На этом фоне основным направлением в лечении СД2 является многофакторный контроль заболевания с целью снижения риска ССЗ. При этом особое внимание следует уделять именно пациентам

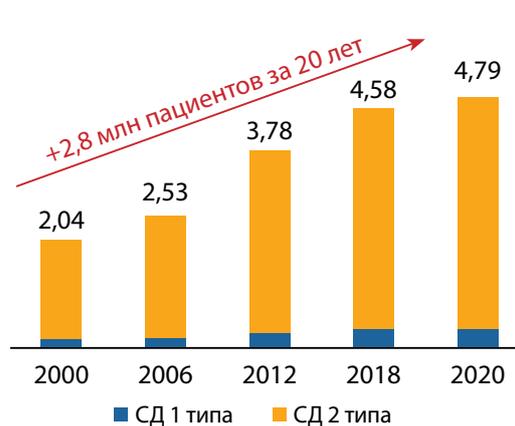


Рисунок 1. Рост количества пациентов с сахарным диабетом в Российской Федерации, 2000–2020 гг.

	СД 1 типа	СД 2 типа
Дети	31 407	673
Подростки	11 544	250
Взрослые	222 449	4 433 953
Другие типы СД	99 276	
Всего на 01.01.2021	4 799 552	

Впервые выявлено в 2020 г.
СД1 — 11 256
СД2 — 226 266

без ССЗ в анамнезе, но имеющим множественные факторы риска: возраст (старше 50 лет), ожирение или избыточный вес, артериальную гипертензию (АГ), дислипидемию, как группе, наиболее перспективной с точки зрения первичной профилактики.

Согласно стандартам медицинской помощи Американской диабетической ассоциации (ADA) 2021 г., пациентам с установленными ССЗ или факторами высокого риска ССЗ рекомендуется назначать ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (НГЛТ-2) или агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1), которые также рекомендованы к назначению в качестве 1-й линии инъекционной терапии [5].

Влияние препаратов арГПП-1 на макро- и микрососудистые исходы было изучено в различных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), систематических обзорах и метаанализах, которые показали значимое снижение МАСЕ и комбинированных почечных исходов как преимущество класса препаратов арГПП-1.

Тем не менее в реальной клинической практике частота назначения препаратов класса арГПП-1 значительно ниже, чем существующая потребность в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых и почечных событий среди пациентов с СД2. Согласно данным регистра сахарного диабета, на конец 2020 г. препараты арГПП-1 были назначены чуть более 5 тыс. пациентов, что составляет 0,1% общего числа пациентов с СД2.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведение анализа результатов РКИ сердечно-сосудистой безопасности препаратов класса арГПП-1 и оценка целевой популяции пациентов с СД2 в Российской Федерации, имеющих потенциальные преимущества от назначения арГПП-1 с целью профилактики ССЗ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования стали:

1. РКИ, целью которых было изучение влияния терапии препаратами арГПП-1 на МАСЕ (*Major Adverse Cardiovascular Events*) — серьезные сердечно-сосудистые события. Пул исследований был ограничен зарегистрированными в России препаратами на момент старта данного исследования (01.12.2020):

- ликсисенатид — Evaluation of Lixisenatide in Acute coronary syndrome (ELIXA) [6];
 - эксенатид (инъекции 1 раз в неделю) — Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering Trial (EXSCEL) [7];
 - лираглутид — Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER) [8];
 - семаглутид — Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes With Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN-6) [9];
 - дулаглутид — Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes (REWIND) [10];
2. метаанализы, объединившие результаты данных РКИ препаратов арГПП-1: L. Kristensen и соавт. (2019) и F. Marsico и соавт. (2020) [11, 12];
 3. база данных регистра СД Российской Федерации (<http://sd.diaregistry.ru/>).

В рамках обзора РКИ и метаанализов оценивались: 1) критерии включения; 2) клинический профиль популяции пациентов в исследованиях и 3) результаты исследований по первичным и вторичным конечным точкам. Источники данных: протоколы исследований и статьи, доступные на сайтах ClinicalTrials и PubMed.

На первом этапе для оценки популяции пациентов были проанализированы все критерии включения и исключения в анализируемых РКИ (прил. 1, табл. 1), из них были выбраны критерии только тех исследований, которые получили статистически значимые результаты в отношении снижения риска сердечно-сосудистых и ренальных исходов: LEADER, SUSTAIN-6, REWIND (табл. 2).

Исследования LEADER и SUSTAIN-6, имеющие похожие критерии включения и исключения, были объединены в 1-ю аналитическую группу, исследование REWIND составило 2-ю группу.

На момент старта данного исследования количество пациентов с СД2 в регистре СД составило 4,43 млн чел., в том числе получающих терапию арГПП-1 — 5180 чел. Пациенты были стратифицированы в зависимости от соответствия критериям включения в РКИ: REWIND (n=2,13 млн чел.) и LEADER/SUSTAIN-6 (n=1,35 млн чел.). Из них были выделены когорты пациентов, соответствующие диапазонам HbA_{1c} в этих РКИ: REWIND — 6,5% ≤ HbA_{1c} ≤ 9,5% (n=538 620 чел.); LEADER/SUSTAIN-6 — 7% ≤ HbA_{1c} < 11% (n=432 437 чел.), суммарное количество пациентов с учетом частичного пересечения диапазонов

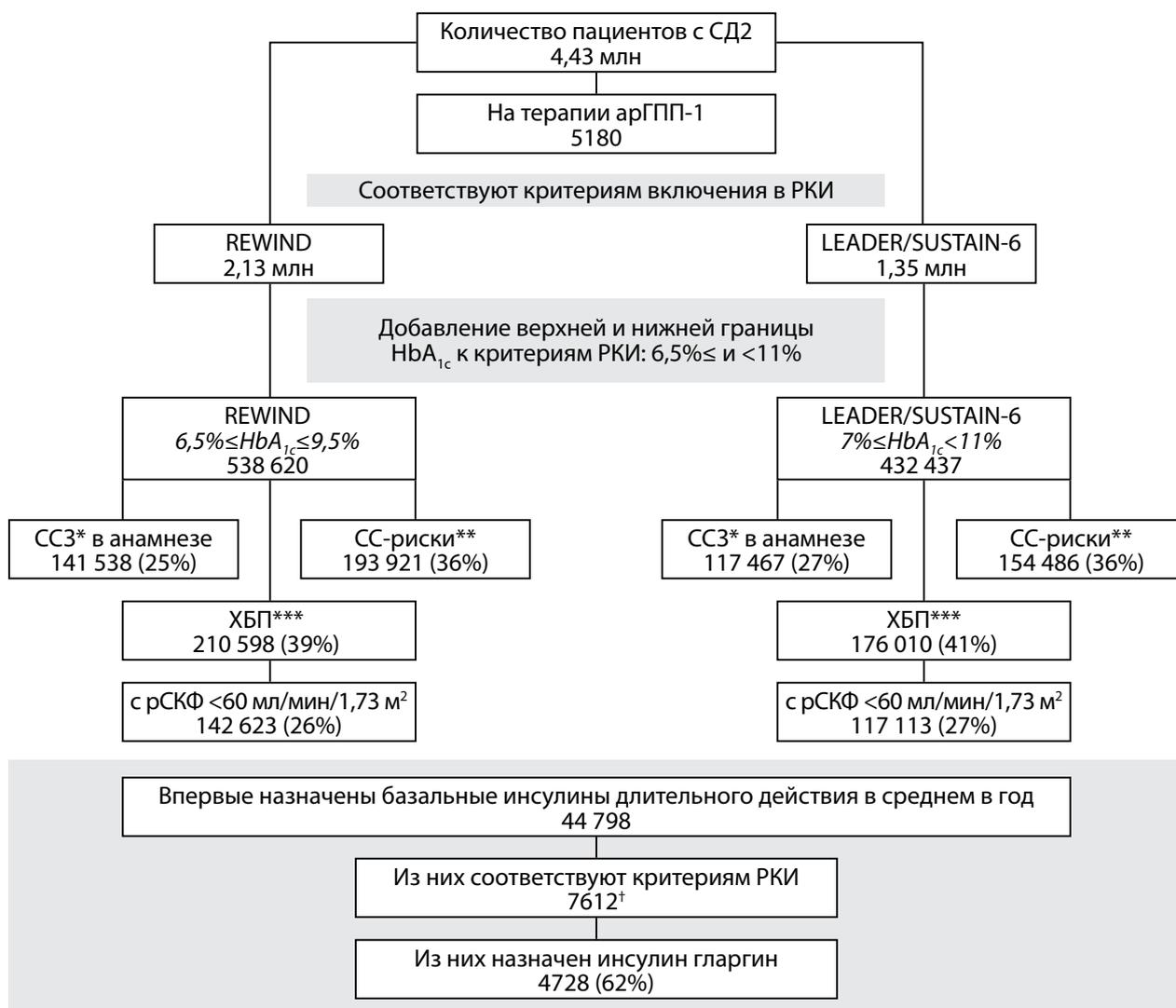
Таблица 2. Критерии включения пациентов

Параметры	LEADER	SUSTAIN-6	REWIND
1. Возраст, лет		≥50	
2. HbA _{1c}	7%≤HbA _{1c} <11%*		6,5%≤HbA _{1c} ≤9,5%*
3. Текущая терапия	любая, за исключением терапии арГПП-1, как текущей, так и в анамнезе		
4. ИМТ		≥23 кг/м ²	
5. Исключались пациенты с	XCH IV класса NYHA		рСКФ <15 мл/мин/1,73 м ²
6. Наличие сердечно-сосудистых или почечных осложнений			
7. Наличие сердечно-сосудистых рисков (возраст ≥60 лет, ИМТ≥30 кг/м ² и артериальная гипертензия и/или дислипидемия)			

*критерий уровня HbA_{1c} был дополнен исследователями нижней границей диапазона HbA_{1c} в группе REWIND и верхней границей в группе LEADER/SUSTAIN-6.

гликированного гемоглобина (7%≤HbA_{1c}≤9,5%) составило n=575 526. Когорты REWIND и LEADER/SUSTAIN-6 были стратифицированы на подгруппы с наличием предшествующих ССЗ (инфаркт миокарда, инсульт, ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (XCH)); хронической болезни почек (ХБП), в том

числе с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ, СКД-EPI) <60 мл/мин/1,73 м² и подгруппу сердечно-сосудистых рисков, имеющих 3 и более фактора риска (наличие АГ и/или дислипидемии, возраст ≥60 лет, ИМТ≥30 кг/м²). Дизайн формирования популяции пациентов из базы данных Регистра СД представлен на рис. 2.



* инфаркт миокарда, инсульт, ИБС, XCH;

** возраст ≥60 лет, ИМТ≥30 кг/м² и АГ и/или дислипидемия;

*** ХБП;

† за исключением параметра HbA_{1c} в связи с недостаточным заполнением данных.

Рисунок 2. Дизайн анализа популяции пациентов из регистра сахарного диабета, соответствующих критериям рандомизированных клинических исследований.

Для оценки целевой когорты пациентов с точки зрения старта инъекционной терапии с препаратов арГПП-1 была сформирована еще одна выборка, в нее были включены пациенты, соответствовавшие критериям включения в РКИ, которым впервые была назначена базальная инсулинотерапия в 2019 и 2020 гг. (n=89 596).

Для статистического анализа использовались описательные методы статистики: средние арифметические значения (mean), среднеквадратическое отклонение (SD). Расчеты производились с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2016.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Этап 1. Обзор РКИ и метаанализов

Исходные характеристики пациентов, принявших участие в РКИ, имели ряд отличий (табл. 3).

1. Профиль пациентов в отношении предшествующих ССЗ: в исследовании REWIND доля пациентов, име-

ющих ССЗ в анамнезе, составила 31,5%, в остальных РКИ — от 73% до 100%.

- Уровень HbA_{1c}: в соответствии с критериями включения исходный уровень HbA_{1c} в исследовании REWIND был самым низким среди изучаемых РКИ, в исследованиях SUSTAIN-6 и LEADER — значимо более высоким, что потребовало дополнительной стратификации выборки из регистра для объективной оценки исходов.
- Средний возраст пациентов находился в диапазоне 60–66 лет, в исследование REWIND включались пациенты более старшего возраста среди всех анализируемых РКИ.
- Средний ИМТ пациентов во всех исследованиях превышал 30 кг/м², что говорит о значительной доле пациентов с СД2 с сопутствующим ожирением.
- Гендерное распределение: во всех РКИ мужчин было больше, чем женщин, при этом в исследовании REWIND доля женщин оказалась самой высокой.

Таблица 3. Исходные характеристики пациентов в рандомизированных клинических исследованиях

	ELIXA ликсисенатид	EXSCEL эксенатид 1 раз в неделю	LEADER лираглутид	SUSTAIN-6 семаглутид	REWIND дулаглутид
Ссылка на сайт ClinicalTrials.gov	NCT01394952	NCT01720446	NCT01179048	NCT01144338	NCT01147250
Число пациентов, n	6068	14752	9341	3297	9901
Возраст, лет: mean ± SD	60,2±9,6	62 (56; 68)*	64,3±7,2	64,6±7,4	66,2±6,5
≥65 лет, n (%)	2043 (33,7)	5939 (40,3)			
Женщины, %	30,7	38	35	39,3	46,4
Мужчины, %	69,3	62	65	60,7	53,6
Длительность диабета, лет: mean ± SD	9,3±8,2	12 (7; 17)*	12,8±8,0	13,9±8,1	10,5±7,2
HbA _{1c} %: mean±SD	7,65±1,3	8 (7,3; 8,9)*	8,7±1,55	8,7±1,4	7,3±1,1
ИМТ, кг/м ² : mean±SD	30,15±5,7	31,8 (28,2; 36,2)*	32,5±6,3	32,8±6,2	32,3±5,7
ИМТ≥30 кг/м ² , n (%)		9239 (62,6)			
Табакокурение, n (%)	709 (11,7)	7512 (50,9)	5467 (58,5)	1804 (54,7)	1407 (14,2)
Предшествующие ССЗ, n (%)	6068 (100)	10782 (73)	7598 (81,3)	2735 (83,0)	3114 (31,5)
инфаркт миокарда, n (%)	5014 (82,6)		2864 (30,7)	1072 (32,5)	1600 (16,2)
инсульт, n (%)	331 (5,5)	2509 (17) [†]	1507 (16,1)	491 (14,9)	526 (5,3)
нестабильная стенокардия, n (%)	1042 (17,2)				587 (5,9)
ИБС, n (%)		7794 (52,8)	3290 (35,2)	1994 (60,5)	
реваскуляризация, n (%)	4586 (75,6)		3638 (38,9)		1787 (18,1)
ХСН, n (%)	1358 (22,4)	2389 (16,2)	1667 (17,8)	777 (23,6)	852 (8,6)
ХБП, n (%)	1010 (16,6)		2307 (24,7)	442 (13,4)	
рСКФ <60 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	1407 (23,2)	3191 (21,6)	2158 (23,1)	939 (28,5)	2199 (22,2)
Артериальная гипертензия, n (%)	4635 (76,3)			3059 (92,8)	9224 (93,2)
Антигипертензивная терапия, n (%)		13323 (90,3) [‡]	8550 (91,5)	3082 (93,5)	
Гиполипидемическая терапия, n (%)		11370 (77)		2521 (76,5)	

*в РКИ данные представлены медианными значениями (IQR — интерквартильный размах); mean — среднее значение; SD — Standard Deviation (стандартное отклонение); ИМТ — индекс массы тела; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ИБС — ишемическая болезнь сердца; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ХБП — хроническая болезнь почек; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Во всех исследованиях в качестве первичной конечной точки оценивался 3-компонентный MACE: смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, в исследование ELIXA включена также нестабильная стенокардия. Также были оценены отдельные компоненты MACE и другие вторичные исходы, среди которых: реваскуляризация артерий, госпитализация вследствие сердечной недостаточности, смерть от всех причин, ретинопатия и показатели, отражающие динамику течения ХБП.

В табл. 4 приведены данные по тем исходам, в отношении которых коэффициент отношения рисков (HR — hazard ratio) имел статистически значимый результат ($p < 0,05$) как минимум в одном из анализируемых исследований арГПП-1. Статистически значимое снижение рисков первичных комбинированных исходов MACE было получено в 3 исследованиях препаратов: лираглутид (ОР 0,87; 95% ДИ 0,78–0,97), семаглутид (ОР 0,74; 95% ДИ 0,58–0,95), дулаглутид (ОР 0,88; 95% ДИ 0,79–0,99). Наиболее длительное исследование клинического

эффекта было проведено по препарату дулаглутид, медиана наблюдения — 5,4 года. Отдельно по компонентам первичной комбинированной точки и вторичным исходам статистически значимый результат был получен в отношении снижения рисков развития инсульта, инфаркта миокарда, смерти от ССЗ и всех причин, реваскуляризации и ХБП.

Метаанализы подтвердили данный результат — снижение риска развития MACE на 12% в сравнении с группой плацебо [11, 12]. Метаанализ L. Kristensen и соавт. (2019) показал статистически значимое снижение риска комбинированных почечных исходов на 17% (ОР 0,83; 95% ДИ 0,78–0,89; $p < 0,0001$) и общий профиль безопасности в отношении риска развития тяжелой гипогликемии. Не подтвердились опасения по поводу риска развития панкреатита, рака поджелудочной железы и щитовидной железы, не было выявлено и увеличения неблагоприятных исходов со стороны органов зрения, хотя они отмечались в отдельных РКИ [11]. Метаанализ F. Marsico и соавт. (2020) показал статистически значимое

Таблица 4. Результаты рандомизированных клинических исследований в отношении снижения риска сосудистых исходов

	ELIXA	EXSCEL	LEADER	SUSTAIN-6	REWIND
	ликсисенатид	эксенатид	лираглутид	семаглутид	дулаглутид
Доза	20 мкг/день	2 мг/неделю	1,8 мг/день	0,5 или 1 мг/неделю	1,5 мг/неделю
Число пациентов	6068	14 752	9341	3297	9901
Медиана наблюдения, лет	2,1	3,2	3,8	2,1	5,4
Предшествующие ССЗ, %	100	73	81,3	83,0	31,5
Отношение рисков (ОР), 95% ДИ					
Первичные комбинированные исходы*	1,02 (0,89–1,17)	0,91 (0,83–1,00)	0,87 (0,78–0,97)	0,74 (0,58–0,95)	0,88 (0,79–0,99)
Смерть от ССЗ	0,98 (0,78–1,22)	0,88 (0,76–1,02)	0,78 (0,66–0,93)	0,98 (0,65–1,48)	0,91 (0,78–1,06)
Смерть от всех причин	0,94 (0,78–1,13)	0,86 (0,77–0,97)	0,85 (0,74–0,97)	1,05 (0,74–1,50)	0,90 (0,80–1,01)
Инфаркт миокарда	1,03 (0,87–1,22)	0,97 (0,85–1,10)	0,86 (0,73–1,00)	-	0,96 (0,79–1,15)
нефатальный ИМ	-	-	0,88 (0,75–1,03)	0,74 (0,51–1,08)	0,96 (0,79–1,16)
Инсульт	1,12 (0,79–1,58)	0,85 (0,70–1,03)	0,86 (0,71–1,06)	-	0,76 (0,62–0,94)
нефатальный инсульт	-	-	0,89 (0,72–1,11)	0,61 (0,38–0,99)	0,76 (0,61–0,95)
Реваскуляризация	-	-	0,91 (0,80–1,04)	0,65 (0,50–0,86)	-
Ретинопатия	-	-	1,15 (0,87–1,52)	1,76 (1,11–2,78)	1,24 (0,92–1,68)
ХБП (комбинированный ренальный исход)	-	-	0,78 (0,67–0,92)	0,64 (0,46–0,88)	0,85 (0,77–0,93)
серым цветом выделены ячейки, где результат ОР статистически значим ($p < 0,05$)					

*смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, в исследование ELIXA включена также нестабильная стенокардия.

снижение риска развития MACE на терапии арГПП-1 в обеих подгруппах: как у пациентов с предшествующими ССЗ, так и без, но при наличии у пациентов множественных факторов риска [12].

Анализ популяции Регистра СД

Количество пациентов в Регистре СД, соответствующих критериям включения в РКИ (REWIND, LEADER, SUSTAIN-6), составило 575 526 человек. Сравнительная клиническая характеристика профиля пациентов в РКИ и Регистре СД представлена в табл. 5.

При анализе пациентов в популяции Регистра СД выявлено, что спектр клиничко-демографических характеристик в большей степени соответствовал профилю пациентов в исследовании REWIND. Так, доля пациентов с предшествующими ССЗ в исследовании REWIND составила 31,5%, в исследованиях LEADER и SUSTAIN-6 — более 81%. При наложении критериев РКИ на популяцию пациентов в регистре в среднем 26% пациентов имели ССЗ в анамнезе, из них состоявшиеся исходы

инфаркта миокарда в среднем — 6%, инсульта — 7%, ИБС — 16%, ХБП — 39% (см. табл. 5). При этом большая часть пациентов в Регистре СД и исследовании REWIND относилась к категории лиц с наличием множественных факторов сердечно-сосудистого риска (см. табл. 5). Основное отличие пациентов Регистра СД от РКИ заключалось в половозрастных характеристиках: пациенты в регистре были старше и в большей доле представлены женщинами, что прежде всего обусловлено общей демографической ситуацией в России. Статистическая значимость различий между характеристиками пациентов в РКИ и Регистра СД не оценивалась ввиду несопоставимости размера выборок.

По данным Регистра СД за 2019–2020 гг., ежегодно базальный инсулин впервые назначался в среднем 45 тыс. пациентов с СД2, из них соответствуют ключевым критериям РКИ: 7612 человек в год — без учета уровня HbA_{1c} и 2688 человек в год — при учете исходного уровня HbA_{1c} в диапазоне РКИ (ввиду низкой заполняемости значения HbA_{1c} в картах пациентов регистра) (см. рис. 1). Таким

Таблица 5. Клиничко-демографическая характеристика пациентов с сахарным диабетом в Федеральном регистре сахарного диабета, соответствующих критериям анализируемых рандомизированных клинических исследований

Характеристики	Пациенты РКИ			Пациенты Регистра СД	
	REWIND	LEADER	SUSTAIN-6	REWIND	LEADER/SUSTAIN-6
Число пациентов, n	9901	9341	3297	538 620	432 437
Возраст, лет: mean ± SD	66,2±6,5	64,3±7,2	64,6±7,4	68,3±8,7	68,0±8,7
Мужчины, %	53,6	65	60,7	27,9	28,6
Женщины, %	46,4	35	39,3	72,1	71,4
Длительность диабета, лет: mean ± SD	10,5±7,2	12,8±8,0	13,9±8,1	9,36±7,0	8,6±6,6
HbA _{1c} %: mean±SD	7,3±1,1	8,7±1,55	8,7±1,4	7,5±0,7	8,0±0,9
ИМТ, кг/м ² : mean±SD	32,3±5,7	32,5±6,3	32,8±6,2	32,4±5,3	31,2±4,8
Предшествующие ССЗ, (%) [†]	3114 (31,5)	7598 (81,3)	2735 (83)	141 538 (26,3)	117 467 (27,2)
инфаркт миокарда (ИМ), n (%)	1600 (16,2)	2864 (30,7)	1072 (32,5)	32 814 (6,1)	27 722 (6,4)
инсульт, n (%)	526 (5,3)	1507 (16,1)	491 (14,9)	36 733 (6,8)	31 130 (7,2)
ИБС, n (%)		3290 (35,2)	1994 (60,5)	90 192 (16,7)	74 190 (17,2)
ХСН, n (%)	852 (8,6)	1667 (17,8)	777 (23,6)	23 964 (4,4)	20 346 (4,7)
ХБП, n (%)		2307 (24,7)	442 (13,4)	210 598 (39,1)	176 010 (40,7)
рСКФ <60 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	2199 (22,2)	2158 (23,1)	939 (28,5)	142 623 (26,5)	117 113 (27,1)
Артериальная гипертензия, n (%)	9224 (93,2)		3059 (92,8)	432 285 (80,3)	348 414 (80,6)
Антигипертензивная терапия, n (%)		8550 (91,5)	3082 (93,5)		
Дислипидемия, n (%)				253 868 (47,1)	207 593 (48,0)
Гиполипидемическая терапия, n (%)			2521 (76,5)		
Сердечно-сосудистые риски (без предшествующих ССЗ)					
Артериальная гипертензия и/или дислипидемия, n (%)				347 240 (64,5)	297 131 (68,7)
+ возраст ≥60 лет, n (%)				305 405 (56,7)	240 489 (55,6)
+ ИМТ≥30 кг/м ² , n (%)				242 018 (44,9)	193 369 (44,7)
+возраст ≥60 лет + ИМТ≥30 кг/м ² , n (%)				193 921 (36,0)	154 486 (36)

[†] число пациентов, имеющих данные как минимум по одному из следующих ССЗ: инфаркт миокарда, инсульт, ИБС, ХСН; mean — среднее значение; SD — Standard Deviation (стандартное отклонение); ИМТ — индекс массы тела; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ИБС — ишемическая болезнь сердца; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ХБП — хроническая болезнь почек; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

образом, проведенный анализ позволяет потенциально оценить когорту пациентов, соответствующих критериям назначения препаратов арГПП-1, но получающих в качестве старта инъекционной терапии инсулина, т.е. вариант интенсификации терапии с позиций улучшения гликемического контроля, но без учета возможности управления сердечно-сосудистыми рисками. При оценке размера целевой популяции пациентов Регистра СД существенную роль могло оказать качество заполнения данных, поскольку большинство значимых для анализа параметров не являются обязательными для заполнения и значительно варьируются в зависимости от активности региона в работе с регистром. В связи с данным фактором важно понимать, что реальное число пациентов, соответствующих профилю пациентов в РКИ и имеющих потенциальные преимущества от старта инъекционной терапии препаратами арГПП-1, может быть значительно больше.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препараты класса арГПП-1 имеют преимущества в снижении частоты сердечно-сосудистых и почечных осложнений и высокий профиль безопасности, в том числе в отношении низкого риска развития гипогликемий. Снижение частоты сердечно-сосудистых исходов показано как в популяции пациентов с установленными ССЗ, так и до их развития, на стадии множественных факторов риска. Препаратами класса арГПП-1, доступными в РФ и продемонстрировавшими наиболее убедительные результаты с позиций доказательной медицины, являются лираглутид, семаглутид и дулаглутид.

В РФ целевая популяция пациентов с СД2, имеющих потенциальные преимущества от назначения арГПП-1, составляет более полумиллиона человек. Не менее чем у 7,6 тыс. пациентов, имеющих ССЗ или факторы риска,

ежегодно происходит интенсификация терапии посредством назначения инсулина, в то время как с позиций улучшения сердечно-сосудистых рисков в соответствии с клиническими рекомендациями им показано назначение арГПП-1.

Высокая стоимость терапии арГПП-1 относится к одному из наиболее серьезных ограничений использования этой группы препаратов в реальной клинической практике, при этом исследования по оценке фармакоэкономической эффективности с учетом стоимости затрат, связанных со снижением риска развития МАСЕ по сравнению с традиционной сахароснижающей терапией, не проводились. С этих позиций целесообразно изучить влияние препаратов арГПП-1 на сердечно-сосудистые и почечные исходы с точки зрения их клинико-экономической эффективности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Финансирование работы. В исследовании использованы деперсонифицированные выборки Регистра СД, курируемого ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, для анализа целевой популяции СД высокого сердечно-сосудистого риска в рамках государственного задания 122012100183-1.

Благодарности. Авторы выражают благодарность компаниям ОА «Астон Консалтинг» и ООО «Лилли Фарма» за техническую поддержку при подготовке статьи.

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

Участие авторов. Викулова О.К., Галстян Г.Р. — обзор и анализ данных, интерпретация результатов исследования, написание текста статьи; Шестакова М.В. — финальный анализ результатов и редактирование текста рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г. // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №25. — С. 4-61. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Atlas of Diabetes Register in Russian Federation, status 2018. *Diabetes mellitus*. 2019;22(25):4-61 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12208>
2. Воровцова И.Н., Будникова О.В., Афанасьев С.А. Влияние сахарного диабета 2-го типа на миокард пациентов с ишемической болезнью сердца // *Сибирский медицинский журнал (г. Томск)*. — 2018. — Т. 33. — №1. — С. 14-20. [Vorozhtsova IN, Budnikova OV, Afanasyev SA. Influence of type 2 diabetes on th myocardium of patients with ischemic heart disease. *The Siberian Medical Journal*. 2018;33(1):14-20. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-1-14-20>
3. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Кочергина И.И. Эффективность препаратов метформина в лечении сахарного диабета 2-го типа // *Медицинский совет*. — 2016. — №3. — С. 30-37. [Ametov AS, Demidova TY, Kochergina II. The efficacy of metformin in the treatment of type diabetes. *Medical Council*. 2016;(3):30-37. (In Russ.)].
4. Богданов А.Н., Добрынина И.Ю., Добрынин Ю.В. Ишемический инсульт при сахарном диабете 2-го типа (обзор литературы) // *Наука 21 века: вопросы, гипотезы, ответы*. — 2014. — №4. — С. 43-52. [Bogdanov AN, Dobryнина IYu, Dobryinin YuV. *Nauka 21 veka: voprosy, hipotezy, otvety*. 2014;(4):43-52. (In Russ.)].
5. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes — 2021. *Diabetes Care*. 2021;44(S. 1):S111-S124. doi: <https://doi.org/10.2337/dc21-5009>
6. Pfeiffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2247-2257. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1509225>
7. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(13):1228-1239. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612917>
8. Steven P. Marso, Gilbert H. Daniels, Kirstine Brown-Frandsen, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2016; 375: 311-22. doi: [10.1056/NEJMoa1603827](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827)
9. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-322. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>
10. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10193):121-130. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31149-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3)
11. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(10):776-785. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30249-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30249-9)
12. Marsico F, Paolillo S, Gargiulo P, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on major cardiovascular events in patients with Type 2 diabetes mellitus with or without established cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 2020;41(35):3346-3358. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa082>

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Таблица 1. Критерии включения/исключения пациентов в РКИ

	ELIXA	EXSCEL	LEADER	SUSTAIN-6	REWIND
Возраст, лет	≥30	≥18	≥50	≥50	≥50
HbA _{1c}	Исключаются пациенты при HbA _{1c} <5,5% или >11,0%	≥6,5% и ≤10,0%	≥7,0%	≥7,0%	≤9,5%
ГПН/ЛГПТ	ГПН ≥7,0 ммоль/л (126 мг/дл) или ЛГПТ ≥11,1 ммоль/л (200 мг/дл)				
Текущая терапия	Исключаются пациенты, принимающие: любой аргПП-1, любой иДПП-4 за 90 дней до скрининга	0–3 пероральных ПССП (разрешено одновременное применение ингибиторов DPP-4) ± инсулиновая терапия, отдельно или в комбинации с двумя ± аргПП-1, прамлинтид в комбинации с двумя ± ПССП (использование базальных и прандиальных инсулинов разрешено в любой комбинации индивидуальных или предварительно смешанных инсулинов)	ПССП, или человеческий инсулин НПХ, или аналог инсулина длительного действия, или предварительно приготовленный инсулин, отдельно или в комбинации с ПССП; исключаются пациенты, принимающие: любой аргПП-1, прамлинтид в течение 90 дней до скрининга, любой иДПП-4 в течение 30 дней до скрининга, любой инсулин, кроме базального НПХ, аналога инсулина пролонгированного действия или предварительно приготовленного инсулина в течение 90 дней до скрининга	Стабильная доза 0–2 ПССП ± человеческого НПХ инсулин, или аналог инсулина пролонгированного действия, или предварительно смешанный инсулин, оба типа инсулина либо отдельно, либо в сочетании с одним или двумя ПССП; исключаются пациенты, принимающие: любой аргПП-1, прамлинтид в течение 90 дней до скрининга, любой иДПП-4 в течение 30 дней до скрининга, любой инсулин, кроме базального НПХ, аналога инсулина пролонгированного действия или предварительно приготовленного инсулина в течение 90 дней до скрининга	Стабильная доза 0–2 ПССП ± базального инсулина в течение ≥3 мес; исключаются пациенты с терапией аГПП-1 в анамнезе
ИМТ					≥23 кг/м ²

ELIXA	EXSCEL	LEADER	SUSTAIN-6	REWIND
Пациенты с ССЗ (100%):	Пациенты с ССЗ в анамнезе ($\approx 70\%$ пациентов):	≥ 50 лет и наличие ССЗ в анамнезе:	≥ 50 лет и наличие клинических признаков ССЗ:	≥ 50 лет и ССЗ:
	инфаркт миокарда, предшествующая реваскуляризация; стеноз $> 50\%$ при ангиографии; инсульт; подтвержденное заболевание сонных артерий в анамнезе; подтвержденное атеросклеротическое заболевание периферических артерий, ЛПИ (лодыжечно-плечевой индекс) $< 0,99$, ЧКВ	инфаркт миокарда; инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА); предшествующая реваскуляризация коронарных, сонных или периферических артерий; стеноз $> 50\%$ при ангиографии или визуализации коронарных артерий; наличие в анамнезе симптоматической ИБС, подтвержденной положительным стресс-тестом, или любое изображение сердца или нестабильная стенокардия с изменениями ЭКГ; подтвержденная бессимптомная ишемия сердца; ХСН II–III класса (NYHA); ХПН (рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м ²)	инфаркт миокарда; инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА); предшествующая реваскуляризация коронарных, сонных или периферических артерий; стеноз $> 50\%$ при ангиографии или визуализации коронарных артерий; наличие в анамнезе симптоматической ИБС, подтвержденной положительным стресс-тестом, или любое изображение сердца или нестабильная стенокардия с изменениями ЭКГ; подтвержденная бессимптомная ишемия сердца; ХСН II–III класса (NYHA); ХПН (рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м ²)	инфаркт миокарда; инсульт; предшествующая реваскуляризация; нестабильная стенокардия + изменения на ЭКГ; ЧКВ; ишемия миокарда, подтвержденная методами визуализации ≥ 55 лет и субклиническое поражение сосудов:
Наличие / отсутствие ССЗ	инфаркт миокарда; нестабильная стенокардия; клинические проявления, соответствующие острому коронарному синдрому, которые привели к госпитализации в течение 180 дней после события и до скрининга	≥ 60 лет и отсутствие ССЗ в анамнезе:	≥ 60 лет и субклинические признаки ССЗ:	≥ 60 лет и 2 фактора СС-риска:
	пациенты с любым уровнем СС-риска ($\approx 30\%$ пациентов)	стойкая микроальбуминурия или протеинурия; артериальная гипертензия и гипертензия левого желудочка по данным ЭКГ или визуализации; систолическая или диастолическая дисфункция левого желудочка по данным визуализации; ЛПИ (лодыжечно-плечевой индекс) $< 0,9$	стойкая микроальбуминурия (30–299 мг/л) или протеинурия; артериальная гипертензия и гипертензия левого желудочка по данным ЭКГ или визуализации; систолическая или диастолическая дисфункция левого желудочка по данным визуализации; ЛПИ (лодыжечно-плечевой индекс) $< 0,9$	табакокурение; гиполипидемическая терапия; ХС-ЛПНП $\geq 3,4$ (130 мг/дл); для мужчин: ХС-ЛПВП $< 1,0$ (40 мг/дл) для женщин: ХС-ЛПВП $< 1,3$ (50 мг/дл); или ТГ $\geq 2,3$ (200 мг/дл); прием ≥ 1 гипотензивного препарата, или САД ≥ 140 , или ДАД ≥ 95 мм рт. ст.; соотношение: талия: бедра $> 1,0$ для мужчин и $> 0,8$ для женщин
Исключаются пациенты, у которых:	СД1 типа; кетоацидоз за 6 мес до скрининга, операция АКШ в анамнезе; ЧКВ в течение 15 дней до скрининга; запланированная реваскуляризация в течение 90 дней после скринингового визита; СКО < 30 мл/мин/1,73 м ²	СД1 типа; острая декомпенсация гликемического контроля (в т.ч. кетоацидоз), требующая немедленной интенсификации лечения; острое коронарное или цереброваскулярное событие в течение предыдущих 14 дней; запланированная реваскуляризация; ХСНIV класса по NYHA; хронический диализ	СД1 типа; острая декомпенсация гликемического контроля (в т.ч. кетоацидоз), требующая немедленной интенсификации лечения; острое коронарное или цереброваскулярное событие в течение предыдущих 14 дней; запланированная реваскуляризация; ХСНIV класса по NYHA; хронический диализ	неконтролируемый диабет, требующий немедленной терапии; тяжелая гипогликемия в течение 1 года; терапия аГПП-1, коронарное или цереброваскулярное событие в предыдущие 2 мес или запланированная реваскуляризация; СКО < 15 мл/мин/1,73 м ² или на хроническом диализе

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

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

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

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., проф., акад. РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6542-2552>; eLibrary SPIN: 6823-5049; e-mail: nephro@endocrincentr.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Викулова О.К., Галстян Г.Р., Шестакова М.В. Анализ влияния агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида 1 на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: обзор исследований и оценка целевой популяции по данным регистра сахарного диабета Российской Федерации // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №1. — С. 61-71. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12803>

TO CITE THIS ARTICLE:

Vikulova OK, Galstyan GR, Shestakova MV. Effects of GLP-1RAs on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus: review of real-world data on target populations from diabetes registry in Russian Federation. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(1):61-71. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12803>

ГЕСТАЦИОННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ: ПРОБЛЕМЫ СОВРЕМЕННОГО СКРИНИНГА



© Н.И. Волкова, С.О. Паненко*

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

Гестационный сахарный диабет (ГСД) характеризуется как гипергликемия, впервые обнаруженная во время беременности, но не соответствующая критериям «манифестного» сахарного диабета. ГСД — одно из самых распространенных гестационных осложнений. Данная патология связана со многими неблагоприятными исходами беременности как со стороны матери, так и плода. Проблема выявления ГСД приобрела особую актуальность и значимость для системы здравоохранения в настоящий момент в связи с неуклонным ростом распространенности таких факторов риска ГСД, как ожирение и поздняя беременность. История скрининга и диагностики ГСД за непродолжительное время претерпела ряд существенных изменений. На сегодняшний день разные клинические рекомендации предлагают неодинаковые подходы к скринингу ГСД, таким образом, до сих пор не был сформулирован и принят унифицированный подход к выявлению данной патологии. Целью этого обзора стали изучение наиболее популярных подходов к выявлению ГСД на 24–28-й неделе беременности, в том числе в историческом контексте их возникновения и развития, описание данных подходов, а также критическая оценка с обсуждением основных достоинств и недостатков каждого из них.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гестационный сахарный диабет; программы скрининга; анализ информации

GESTATIONAL DIABETES MELLITUS: CURRENT SCREENING PROBLEMS

© Natalya I. Volkova, Stanislav O. Panenko*

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

Gestational diabetes mellitus (GDM) is characterized as hyperglycemia, first detected during pregnancy, yet not meeting the criteria for “manifest” diabetes mellitus. GDM is one of the most common gestational complications. This pathology is associated with many adverse pregnancy outcomes, both on the part of the mother and the fetus. The problem of identifying GDM has acquired particular relevance and significance for the healthcare system at the moment due to the steady increase in the prevalence of such risk factors of GDM as obesity and late pregnancy. The history of screening and diagnosis of GDM has undergone a number of significant changes in a short time. Currently, different clinical guidelines offer different approaches to GDM screening, thus, a unified approach to identifying this pathology has not yet been formulated and adopted. The purpose of this review was to discover the current clinical guidelines for the detection of GDM at 24–28 weeks of pregnancy, including historical context of their origin and development, to describe these approaches, as well as to critically evaluate them with a discussion of the main advantages and disadvantages of each of them.

KEYWORDS: gestational diabetes mellitus; diagnostic screening programs; data analysis

Гестационный сахарный диабет (ГСД) — это заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые обнаруженной во время беременности, но не соответствующей критериям «манифестного» сахарного диабета (СД) [1, 2]. Средняя распространенность ГСД среди беременных женщин в мире в 2019 г. составляла от 7,5 до 27% в зависимости от региона, с ежегодной тенденцией к росту [3]. Факторами риска ГСД являются: ГСД при предыдущей беременности, индекс массы тела (ИМТ) ≥ 25 или ≥ 30 кг/м², возраст матери, диабет у родственников 1-й линии, синдром поликистозных яичников, macrosomia при предыдущей беременности, национальность (народы Южной Азии, Ближнего Востока, Тропической Африки) [2, 4]. Наличие ГСД связано с неблагоприятными исходами беременности как для матери, так и для новорожденного. Негативные материнские исходы представлены гипертензивными заболеваниями во время беременности (хроническая гипертензия, гестационная

гипертензия и преэклампсия), преждевременными родами и кесаревым сечением. Неонатальные отрицательные исходы включают macrosomia, дистоцию плечиков/ родовую травму, паралич Эрба, пороки развития, неонатальные гипербилирубинемия и гипогликемию. Наличие ГСД также связано с долгосрочными последствиями для матери и плода в виде большей вероятности развития СД 2 типа [2, 4–6]. Суммарно неблагоприятные исходы беременности могут возникать более чем в 50% случаев у женщин с ГСД, даже при условии проведения лечения [7]. Как медикаментозное, так и немедикаментозное лечение ГСД позволяет снизить риск неблагоприятных исходов беременности [8, 9]: например, медикаментозное лечение достоверно сократило частоту серьезных перинатальных осложнений у новорожденных с 4 до 1% [10].

Таким образом, сегодня мы знаем о крайне негативном влиянии ГСД как на мать, так и на плод и то, что количество женщин, страдающих ГСД, возрастает. Очевидно,

что выявление нарушений углеводного обмена и их лечение могут снизить вероятность развития осложнений. В то же время существует ряд проблем, связанных с ГСД. В настоящее время нерешенным остается вопрос о скрининге ГСД: разные рекомендации предлагают неодинаковые подходы к скринингу. В связи с отсутствием единых рекомендаций необходим их сравнительный анализ, чтобы принять наиболее эффективную стратегию. Мы проанализировали текущие клинические рекомендации, отражающие наиболее популярные подходы к скринингу ГСД, следующих организаций: American Diabetes Association (ADA), США [11], рекомендации DDG и DGGG, Германия, Швейцария, Австрия [12], Nederlands Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG), Нидерланды [13], и Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) [1]. В первой части этого обзора мы описываем историю развития скрининга ГСД, а во второй части представлены различные подходы к скринингу ГСД на 24–28-й неделях беременности.

ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

Известно, что на протяжении всей беременности наблюдается усиление секреторной реакции инсулина на глюкозу, а чувствительность к инсулину значительно снижается с 12–14-й недели гестации, достигая минимума на 34–36-й неделях [14–16]. Классически скрининг ГСД проводится на 24–28-й неделях беременности, когда имеется выраженная инсулинорезистентность и требуется высокая степень секреции инсулина. Золотым стандартом скрининга ГСД является пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) с 75 или 100 г глюкозы, который претерпел ряд изменений в процессе своего развития.

Несмотря на то что ГСД связан с потенциально высокой частотой неблагоприятных исходов беременности, история его изучения насчитывает всего лишь 70–80 лет. Первое описание влияния диабета на беременность было произведено Bennowitz в 1824 г. в Германии. Автором был опубликован случай рождения ребенка с массой 5500 г у женщины с интенсивной жаждой и выраженной глюкозурией [17]. На протяжении долгого периода времени диагностика диабета во время беременности опиралась лишь на выявление симптомов диабета и исследование глюкозы мочи. Многими исследователями неоднократно была отмечена высокая материнская и младенческая смертность при наличии диабетических признаков и глюкозурии во время гестации [18]. В 1882 г. Duncan опубликовал выводы по результатам наблюдений за беременными женщинами, согласно которым, основываясь на показателях глюкозы мочи, диабет может возникнуть во время беременности, но при этом отсутствовать до и после нее [19]. По мере накопления информации стало ясно, что не только глюкозурия, сопровождающаяся симптомами диабета, ассоциирована с негативными исходами беременности. Так, в частности, была доказана высокая частота макросомии при глюкозурии без других диабетических признаков. Более того, у женщин, классифицированных как «предиабетические», то есть у которых СД развился через несколько лет после гестации, были отмечены более высокая перинатальная смертность и частота макросомии по сравнению с женщинами без «предиабетического» состояния [18]. В 1954 г. Hoet и Lukens резюмировали

все имеющиеся данные по метаболизму глюкозы во время беременности. Согласно выводам авторов, при нормальной беременности не происходит значительных изменений толерантности к глюкозе. У «предиабетических» женщин и женщин с семейной историей диабета снижение толерантности к глюкозе во время беременности по результатам нагрузочных тестов с глюкозой возникает, как правило, во II триместре и может предшествовать развитию «манифестного» СД. Не всегда нарушение метаболизма глюкозы сопровождается глюкозурией. Введение инсулина при нарушении метаболизма глюкозы позволяет снизить частоту негативных исходов беременности. На основе имеющейся информации авторы рекомендовали проведение нагрузочных тестов с глюкозой [20]. Сам термин ГСД был введен в 1957 г. Carrington и соавт. для описания гипергликемии, обнаруженной во время беременности [21]. Однако к этому моменту времени по-прежнему остались нерешенными следующие вопросы: какой метод определения глюкозы использовать, какие нагрузочные тесты с пероральным введением глюкозы применять, какие пороговые значения глюкозы ввести?

Основоположниками современных подходов к диагностике ГСД полноправно можно считать J. O'Sullivan и C. Mahan. В 1964 г. исследователи предложили 3-часовой ПГТТ со 100 г глюкозы для установления ГСД. Авторы проанализировали клинические проявления у 752 асимптоматичных женщин, преимущественно во II и III триместрах беременности. Были определены средние уровни глюкозы цельной венозной крови натощак, на 1, 2 и 3-й ч теста с помощью метода Сомоджи–Нельсона, а затем SD (стандартное отклонение) для каждого из показателей. Пороговые уровни глюкозы были рассчитаны как средний уровень глюкозы ± 2 SD для каждого из показателей. Были получены следующие показатели: 5 ммоль/л натощак, 9,2 ммоль/л для 1-, 8,1 ммоль/л для 2-, 6,9 ммоль/л для 3-часового тестов. Диагноз ГСД устанавливался при наличии 2 или более показателей, которые соответствовали пороговым значениям или превышали их [22]. Позже было показано, что в течение 16-летнего периода СД развился у 60% женщин с ранее диагностированным ГСД согласно стандартам O'Sullivan [23]. Критерии O'Sullivan были первыми основанными на доказательствах показателями для диагностики ГСД.

Поскольку проведение 3-часового ПГТТ со 100 г глюкозы у всех беременных связано со значительными материальными затратами и неудобствами для пациенток, в 1973 г. O'Sullivan предложил ввести скрининговый пероральный глюкозный нагрузочный тест (ГНТ) с 50 г глюкозы с определением глюкозы цельной венозной крови только для 1-го часа теста для всех женщин в возрасте 25 лет и старше с порогом 7,9 ммоль/л. Женщинам с показателями, которые превышали пороговое значение или соответствовали ему, назначался 3-ч. ПГТТ со 100 г глюкозы для установления ГСД. Чувствительность и специфичность скрининга составили 88 и 82% соответственно [24]. Таким образом, был введен двухэтапный подход к диагностике ГСД.

В 1982 г. Carpenter и Coustan (CC) преобразовали значения цельной крови, полученные O'Sullivan, в значения для венозной плазмы, адаптировав их для использования глюкозооксидазного метода определения глюкозы. Показатели составили 5,3 ммоль/л натощак, 10 ммоль/л для 1-ч., 8,6 ммоль/л для 2-ч. и 7,8 ммоль/л

для 3-ч. теста. Для диагностики ГСД также требовалось наличие 2 или более показателей, соответствующих пороговым значениям или превышающих их [25]. Критерии СС в настоящий момент рекомендованы ADA [11]. В 1999 г. ВОЗ приняла 2-ч. ПГТТ с 75 глюкозы с измерением уровня глюкозы плазмы венозной крови натощак и на 2-м часу теста, основываясь на показателях небеременных взрослых. Пороговые значения составили 7,0 ммоль/л натощак и 7,8 ммоль/л на 2-м часу. Для диагностики ГСД требовалось хотя бы одно значение, равное пороговым или превышающее их [26]. Несмотря на то что критерии ВОЗ 1999 г. не имели доказательной базы с исследованиями, вовлекающими беременных женщин, введение 2-ч. ПГТТ с 75 г глюкозы было важным шагом на пути к унификации диагностики ГСД. В настоящий момент критерии ВОЗ 1999 рекомендованы NVOG [13].

В 2008 г. было завершено исследование HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes), проходившее в 15 центрах 9 стран. Исследование было направлено на определение корреляции между гликемией и неблагоприятными исходами беременности, такими как макросомия, кесарево сечение, гипогликемия новорожденных, уровень С-пептида в крови >90 перцентиля, толщина кожной складки новорожденного >90 перцентиля, родовая травма, преэклампсия и др. В исследовании участвовали 23 316 женщин, которым был проведен 2-ч. ПГТТ с 75 г глюкозы на 24–32-й неделях беременности с оценкой глюкозы венозной плазмы натощак, на 1-м и 2-м часу теста. Участницы не получали гипогликемическую терапию. В зависимости от уровня глюкозы в каждом определении испытуемые были разделены на 7 групп в соответствии с увеличением концентрации глюкозы. Для большинства исходов была обнаружена прямо пропорциональная зависимость между повышением концентрации глюкозы в каждом определении и увеличением частоты анализируемых исходов беременности [27, 28]. Особенно сильная корреляция была обнаружена для макросомии, уровня С-пептида пуповинной крови >90 перцентиля, толщины кожной складки >90 перцентиля [29]. Поскольку была обнаружена линейная зависимость между уровнем гликемии и неблагоприятными исходами беременности, невозможно определить четкий диагностический порог для каждого из исходов. Таким образом, нет такого значения глюкозы, меньше которого неблагоприятные исходы не наблюдались бы, а по достижении определенного порога произошло бы их значительное увеличение. Интересно заметить, что в настоящий момент доступны результаты HAPO Follow-up Study (FUS), целью которого стала оценка метаболизма глюкозы у детей через 10–14 лет после исследования HAPO. Результаты, полученные в ходе FUS, показали, что антенатальное воздействие нарастающих уровней глюкозы положительно ассоциировано с нарушением ее метаболизма, инсулинорезистентностью у детей независимо от ИМТ и семейной истории диабета [30, 31].

В 2010 г. IADPSG (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups) определила новые диагностические критерии ГСД на основе результатов исследования HAPO. Отношения шансов (ОШ) с соответствующими показателями гликемии были рассчитаны всего для 3 исходов беременности, которые в наибольшей степени зависели от уровня глюкозы (макросомия, С-пептид, тол-

щина кожной складки) независимо в 3 определениях — натощак, через 1 и 2 ч теста [29].

В качестве диагностических были приняты показатели глюкозы с суммарным ОШ 1,75 для 3 неблагоприятных исходов беременности в каждом определении. Показатели глюкозы венозной плазмы крови составили $\geq 5,1$ ммоль/л натощак, ≥ 10 ммоль/л для 1-ч., $\geq 8,5$ ммоль/л для 2-ч. теста. Таким образом, при проведении 2-ч. ПГТТ с 75 г глюкозы на 24–28-й неделях беременности требуется превышение хотя бы одного из значений для установления ГСД [29]. Критерии IADPSG были одобрены ВОЗ в 2013 г. [32] и в настоящее время используются большинством рекомендаций разных стран в связи с наличием хорошей доказательной базы, основанной на результатах беременности. Из проанализированных рекомендаций критерии IADPSG/ВОЗ 2013 используются ADA [11], DDG и DGGG [12] и PAЭ [1].

Стратегии скрининга действующих рекомендаций представлены в таблице 1.

СЕЛЕКТИВНЫЙ ИЛИ УНИВЕРСАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ?

Доказано, что наличие определенных факторов риска связано со значительным увеличением вероятности развития ГСД во время беременности. Например, ОШ для наличия ГСД у женщин с историей ГСД в прошлом, макросомией, ИМТ ≥ 25 кг/м², диабетом у родственников, синдромом поликистозных яичников, возрастом ≥ 25 лет могут составлять 8,42, 4,41, 3,27, 2,77, 2,33, 2,17 соответственно [33], что позволило некоторым странам ввести стратегию селективного скрининга. Из проанализированных клинических рекомендаций селективный скрининг женщин с высоким риском ГСД установлен NVOG. Согласно данным рекомендациям, скринингу подвергаются женщины, имеющие хотя бы один из следующих факторов риска ГСД: ГСД при предыдущей беременности, ИМТ ≥ 30 кг/м² при первом перинатальном посещении, макросомия при предыдущей беременности (≥ 4500 г), родственники первой линии с диабетом, принадлежность к этническим группам Южной Азии и Ближнего Востока, история «необъяснимой» антенатальной гибели плода, синдром поликистозных яичников [13].

При проведении селективного скрининга с использованием различных диагностических критериев от 10,9 до 62,5% женщин с ГСД могут оставаться недиагностированными [34–38]. В ретроспективном анализе Benhalima К. и соавт. у 12,5% женщин был выявлен ГСД при проведении универсального скрининга согласно критериям IADPSG в Бельгии. Внедрение селективного скрининга в Бельгии в соответствии с рекомендациями NVOG привело бы к проведению ПГТТ у 50,3% беременных женщин, однако ГСД был бы выявлен только у 8,4% общего числа беременных. Аналогичные показатели составили 49,7 и 7,9% для критериев Ирландии, 48,5 и 8,0% для критериев Франции и 28,5 и 6,5% для критериев Великобритании. Таким образом, даже использование рекомендаций NVOG с самым высоким уровнем выявления ГСД (8,4%) привело к тому, что 33% случаев ГСД было бы не обнаружено. Использование более строгих критериев в качестве факторов риска, таких как возраст ≥ 25 лет и ИМТ ≥ 25 кг/м², снизило бы количество недиагностированных случаев до 18,6%, но большинство женщин (70%)

Таблица 1. Действующие подходы к скринингу гестационного сахарного диабета

Рекомендации	Вид скрининга	Методы скрининга	Диагностические пороги глюкозы, ммоль/л
ADA	Универсальный	Двухэтапный подход — ГНТ с порогом 7,2, или 7,5, или 7,8 ммоль/л (порог 7,5 является наиболее предпочтительным) с последующим 3-ч. ПГТТ со 100 г глюкозы (требуется наличие 2 ненормальных показателей)	Натошак $\geq 5,3$ 1-ч. $\geq 10,0$ 2-ч. $\geq 8,6$ 3-ч. $\geq 7,8$
		Одноэтапный подход — 2-ч. ПГТТ со 75 г глюкозы (требуется наличие 1 ненормального показателя)	Натошак $\geq 5,1$ 1-ч. $\geq 10,0$ 2-ч. $\geq 8,5$
Рекомендации DDG и DGGG	Универсальный	Одноэтапный подход — 2-ч. ПГТТ с 75 г глюкозы (требуется наличие 1 ненормального показателя). Возможен двухэтапный подход с порогом 7,5 ммоль/л для ГНТ	Натошак $\geq 5,1$, но $< 7,0$ 1-ч. $\geq 10,0$ 2-ч. $\geq 8,5$, но $< 11,1$
NVOG	Селективный	Одноэтапный подход — 2-ч. ПГТТ с 75 г глюкозы (требуется наличие 1 ненормального показателя)	Натошак $\geq 7,0$ 2-ч. $\geq 7,8$
РАЭ	Универсальный	Одноэтапный подход — 2-ч. ПГТТ с 75 г глюкозы (требуется наличие 1 ненормального показателя)	Натошак $\geq 5,1$, но $< 7,0$ 1-ч. $\geq 10,0$ 2-ч. $\geq 8,5$, но $< 11,1$

Примечания: ADA — American Diabetes Association; ГНТ — глюкозный нагрузочный тест; NVOG — Nederlands Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie; ГСД — гестационный сахарный диабет; ПГТТ — пероральный глюкозотолерантный тест; РАЭ — Российская ассоциация эндокринологов.

нуждались бы в прохождении ПГТТ [39]. В исследовании M. Griffin и соавт. женщинам из группы с факторами риска был проведен 3-ч. ПГТТ со 100 г глюкозы без предварительного ГНТ, а группа универсального скрининга следовала классическому двухэтапному методу. В группе универсального скрининга ГСД был диагностирован у 2,7% женщин по сравнению с 1,45% в группе риска. У женщин в группе универсального скрининга ГСД диагностировали раньше, чем в группе с факторами риска. Более того, в группе универсального скрининга была более высокая частота самопроизвольных срочных родов через естественные родовые пути и более низкая частота макросомии, кесарева сечения, недоношенности, преэклампсии и госпитализации в отделение интенсивной терапии новорожденных (ОИТН) из-за более раннего выявления ГСД по сравнению с группой с факторами риска [40]. В ретроспективном анализе D. Farrar и соавт. проводили сравнение периодов селективного и универсального скрининга. В течение 2 периодов диагностика ГСД выполнялась в соответствии с модифицированными критериями ВОЗ 1999 с уровнем глюкозы натощак $\geq 6,1$ ммоль/л и/или $\geq 7,8$ ммоль/л для 2-ч. Внедрение универсального скрининга увеличило выявляемость женщин с ГСД и «манифестным СД, определенным как наличие глюкозы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л и/или $\geq 11,1$ ммоль/л для 2-ч. глюкозы. Использование универсального скрининга было связано с увеличением частоты индукции родов в общей когорте и среди пациентов с ГСД. Процент кесарева сечения, макросомии и перинатальной смертности оставался неизменным в течение 2 периодов в общей когорте, но в группе с ГСД наблюдалось снижение частоты кесарева сечения, макросомии и перинатальной смертности после принятия универсального скрининга [41]. Однако некоторые исследования демонстрируют,

что у женщин с ГСД, но не имеющих факторов риска данного заболевания, частота перинатальных осложнений аналогична частоте осложнений у женщин без ГСД [34]. Другое исследование показало, что женщины с гипергликемией во время беременности без факторов риска реже имеют осложнения по сравнению с женщинами с ГСД и факторами риска (8,6% против 17,1%). Причем частота неблагоприятных исходов беременности у женщин без гипергликемии, но с наличием факторов риска ГСД составила 13,2%, что делает их даже более опасными в сравнении с изолированной гипергликемией без факторов риска [42].

Систематический обзор и метаанализ показали, что селективный скрининг, основанный на факторах риска, является плохим предиктором для выявления ГСД. Для достижения высокой чувствительности метода у большинства беременных женщин требуется проведение скрининга, что приводит к низкой специфичности, что, в свою очередь, не дает преимуществ перед универсальным скринингом [43]. Также важно отметить, что при использовании различных диагностических критериев ГСД в разных популяциях были обнаружены различные ассоциации между факторами риска и ГСД [44–46].

ИСПОЛЬЗОВАТЬ ИЛИ НЕ ИСПОЛЬЗОВАТЬ ГНТ?

Двухэтапный подход с использованием ГНТ рекомендован ADA совместно с 3-ч. ПГТТ со 100 г глюкозы [11], рекомендациями DDG и DGGG (необязательно) совместно с 2-ч. ПГТТ с 75 г глюкозы [12]. Преимуществом ГНТ является возможность избежать последующего ПГТТ более чем в 75% случаев [47].

Согласно системному обзору L. Donovan и соавт., чувствительность и специфичность ГНТ с порогом

$\geq 7,2$ ммоль/л при использовании совместно с 3-ч. ПГТТ со 100 г глюкозы с критериями СС составляют 99 и 77%, а при пороге $\geq 7,8$ ммоль/л — 85 и 86% соответственно, что демонстрирует высокую чувствительность и специфичность метода [48].

Однако исследование, проведенное К. Benhalima и соавт., показало низкую чувствительность (59,6%) ГНТ с порогом $\geq 7,8$ ммоль/л при использовании совместно с критериями IADPSG/ВОЗ 2013, для достижения чувствительности 70% требовалось снижение порога до $\geq 7,2$ ммоль/л [49]. В более позднем исследовании К. Benhalima и соавт. продемонстрировали, что назначение 2-ч. ПГТТ с 75 г глюкозы для женщин с нормальными значениями ГНТ ($< 7,2$ ммоль/л), но имеющих хотя бы один из 3 факторов риска (ожирение, принадлежность к этническому меньшинству, ГСД в прошлом), может повысить чувствительность до 82,9% при специфичности 57,5%. Таким образом, при использовании комбинации ГНТ и факторов риска 52,6% женщин в общей популяции избежали бы проведения ПГТТ [50]. В другом исследовании при определении гипергликемии во время беременности в соответствии с критериями IADPSG чувствительность и специфичность ГНТ составляли 47,8 и 84,2 % при пороге 7,2 ммоль/л, а также 32,6 и 95,3% при пороге 8,0 ммоль/л [51]. Таким образом, в целом использование ГНТ совместно с критериями IADPSG/ВОЗ 2013 связано с низкой чувствительностью метода.

Мы нашли только 2 исследования, оценивающих эффективность ГНТ совместно с 2-ч. ПГТТ с 75 г глюкозы согласно критериям ВОЗ 1999. В одном из них чувствительность и специфичность метода составили 70,2 и 89,1% при пороге 7,8 ммоль/л [52], в другом — 78,5 и 41,8% при пороге 7,2 ммоль/л [53].

IADPSG/ВОЗ 2013 ИЛИ СС-КРИТЕРИИ?

Исследование, проведенное N. Chevalier и соавт., показало, что ГНТ может быть связан с большим количеством ложноположительных результатов (76,8%), а время между ГНТ и ПГТТ может составлять 3 нед [54]. Введение одноэтапного подхода позволяет избежать негативных аспектов, упомянутых выше, поэтому ГСД может быть установлен на 3 нед раньше при использовании одноэтапного подхода по сравнению с двухэтапным [55]. Метаанализ также выявил, что даже 1 ненормальный показатель при 3-ч. ПГТТ со 100 г глюкозы связан с неблагоприятными исходами беременности, сопоставимыми с исходами, наблюдаемыми при ГСД [56]. Использование одноэтапного подхода с критериями IADPSG связано с 2–5-кратным увеличением случаев ГСД по сравнению с двухэтапным подходом с СС-критериями [57, 58]. Было отмечено, что беременные женщины, положительные по IADPSG-критериям, но отрицательные согласно критериям СС, имеют более высокий риск преэклампсии, макросомии и неонатальной гипогликемии по сравнению с женщинами без ГСД [59]. Женщины с отрицательными результатами ГНТ или 3-ч. ПГТТ со 100 г глюкозы в соответствии с критериями СС имеют повышенный риск многоводия по сравнению с IADPSG-отрицательными, и женщины с положительным ГНТ, но отрицательным 3-ч. ПГТТ со 100 г глюкозы имеют повышенный риск преэклампсии по сравнению с IADPSG-отрицательными [60]. Некоторые исследования

не обнаружили статистически значимой разницы в снижении неблагоприятных исходов беременности у женщин с ГСД [61, 62], а также в общей когорте после принятия критериев IADPSG [63, 64], что могло быть связано с размерами когорты и проведением одинакового лечения в группах с ГСД. Одно исследование показало, что после принятия критериев IADPSG произошло значительное увеличение числа случаев кесарева сечения как в группе ГСД, так и в общей когорте без статистически значимых изменений в частоте новорожденных с макросомией [57]. Однако при сравнении исходов беременности во всей Словении за 2 периода введение критериев IADPSG было связано со снижением случаев макросомии, паралича Эрба и гипертонических заболеваний во время беременности в общей популяции, несмотря на увеличение возраста рожениц, частоты ожирения до беременности и кесарева сечения по сравнению с периодом, когда использовался двухэтапный подход с критериями СС [65]. Другими исследованиями также указывалось на снижение неблагоприятных исходов беременности в общей когорте после принятия критериев IADPSG [58, 66, 67].

Согласно систематическому обзору и метаанализу, проведенному E. Hosseini и соавт., при использовании двухэтапного подхода с СС-критериями наблюдается более сильная связь между ГСД и преэклампсией, кесаревым сечением и рождением детей с макросомией по сравнению с ГСД, диагностированным с использованием критериев IADPSG [68]. Два других метаанализа показали, что женщины, прошедшие одноэтапный скрининг, имели значительно более низкий риск для госпитализации в ОИТН, неонатальной гипогликемии [69], а также преждевременных родов, кесарева сечения и макросомии по сравнению с женщинами, прошедшими двухэтапный скрининг [70]. Меньшая масса тела при рождении была связана с одноэтапным скринингом [69]. В системном обзоре Z. Li и соавт. была показана более высокая заболеваемость СД 2 типа в будущем среди женщин, диагностированных в соответствии с критериями СС (43,08 человека на 1000 в год) по сравнению с критериями IADPSG (7,16 человека на 1000 в год) [71].

КРИТЕРИИ IADPSG/ВОЗ 2013 ИЛИ ВОЗ 1999?

При использовании критериев ВОЗ 1999 частота выявления ГСД на 11,7–72% меньше по сравнению с критериями IADPSG [35, 7]. Только от 0,8 до 2% случаев ГСД диагностируется на основании повышенного уровня глюкозы натощак, поэтому порог для ГСД $\geq 7,0$ ммоль/л является слишком высоким [73, 74]. Беременные женщины с установленным ГСД, согласно критериям IADPSG, но не соответствующие критериям ВОЗ 1999, имеют более высокий риск развития новорожденных с макросомией по сравнению с ВОЗ 1999-позитивными, но IADPSG-отрицательными, несмотря на проведение лечения в двух группах [72]. В последнем ретроспективном когортном исследовании, включившем 3338 женщин, исследуемые, не получавшие лечения, с показателями глюкозы $\geq 5,1$ ммоль/л, но $< 7,0$ ммоль/л натощак и $< 7,8$ ммоль/л на 2-м часу ПГТТ (то есть с ГСД только согласно IADPSG-критериям) имели более высокую вероятность кесарева сечения, индуцированных преждевременных родов, а также новорожденных с макросомией и оценкой по шкале Апгар < 7 на 5-й минуте

относительно контрольной группы с нормальной толерантностью к глюкозе (глюкоза плазмы крови $<5,1$ ммоль/л и $<7,8$ ммоль/л на 2-м часу ПГТТ). У беременных, имевших ГСД только лишь согласно ВОЗ 1999 критериям (глюкоза плазмы крови $<5,1$ ммоль/л натощак, но $\geq 7,8$ ммоль/л на 2-м часу ПГТТ), наблюдалась только более высокая частота дистонии плечиков новорожденных, в остальном исходы беременности не отличались от здорового контроля, однако следует принять во внимание, что данная когорта получала лечение. Следовательно, остается не ясным, вызывает ли лечение снижение частоты негативных исходов беременности в группах, где ГСД был определен по одному из двух критериев, что заслуживает дальнейшего изучения [75]. В другом ретроспективном исследовании показано, что женщины, реклассифицированные как страдающие ГСД в соответствии с критериями ВОЗ 2013 (не получали лечения), имели больший риск неонатальной желтухи, требующей фототерапии, по сравнению с женщинами без ГСД. Женщины, которые были реклассифицированы как не имеющие ГСД в соответствии с ВОЗ 2013 критериями, несмотря на проводимое лечение, имели больший риск рождения недоношенных детей, неонатальной желтухи, требующей фототерапии, неонатальной гипогликемии и большую вероятность нарушения толерантности к глюкозе через 4–5 лет после родов по сравнению с женщинами без ГСД [76]. Два исследования не обнаружили никаких различий между исходами беременности у женщин с ГСД, диагностированным в соответствии с критериями ВОЗ 1999 или IADPSG [73, 77], но потребность в инсулинотерапии была значительно выше в группе ВОЗ 1999-положительных [73]. Нами не было найдено ни одного систематического обзора или метаанализа, сравнивающего исходы беременности при использовании ВОЗ 1999 и ВОЗ 2013 критериев, следовательно, данная тема заслуживает более пристального изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами найдена и систематизирована разнообразная информация о проведении скрининга ГСД. Было определено, что значительное количество случаев ГСД может быть упущено при проведении селективного скрининга, поэтому в настоящий момент его проведение не рекомендуется. Кроме того, в последнем

систематическом обзоре универсальный скрининг был признан более экономичным, чем селективный [78]. Необходимы дополнительные исследования исходов беременности у женщин с ГСД, имеющих и не имеющих факторы риска, а также пересмотр классических факторов риска для каждого теста и популяции в отдельности.

Рекомендуется использовать ГНТ только вместе с 3-ч. ПГТТ со 100 г глюкозы. Использование ГНТ с критериями IADPSG/ВОЗ 2013 или ВОЗ 1999 не рекомендуется из-за низкой чувствительности метода и/или небольшого объема информации.

Систематический обзор показал, что одноэтапный подход экономически более выгоден, чем двухэтапный, благодаря выявлению большего количества случаев ГСД при его использовании [78]. Поэтому рекомендуется использовать универсальный одноэтапный скрининг в соответствии с критериями IADPSG ввиду наличия хорошей доказательной базы и максимального выявления случаев ГСД. Однако следует провести дополнительные исследования для определения неблагоприятных исходов беременности и установления ГСД у женщин с уровнем глюкозы в плазме для 2-ч. глюкозы $\geq 7,8$ ммоль/л, но $<8,5$ ммоль/л при выполнении 2-ч. ПГТТ с 75 г глюкозы, особенно для таких исходов, как преэклампсия, родовая травма, неонатальная гипогликемия, наряду с учетом экономической целесообразности и эффективности лечения. Также предпочтительно провести анализ общей популяции до и после введения той или иной стратегии скрининга для оценки его применимости в реальной клинической практике, как это было сделано в Словении.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов, связанных с публикацией.

Вклад авторов. Волкова Н.И. — идея, написание текста, утверждение рукописи для публикации; Паненко С.О. — обзор, сбор и обработка материалов, написание текста, подготовка статьи к публикации. 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. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: Клинические рекомендации (Вып. 9) // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №51. — С. 1-144. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(S1):1-144 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM22151>
2. Garrison A. Screening, diagnosis, and management of gestational diabetes mellitus. *Am Fam Physician*. 2015;91(7):460-467.
3. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 9th edn*. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2019 [cited May, 2020]. Available from: <https://diabetesatlas.org/data/en/indicators/14/>
4. Mirghani Dirar A, Doupis J. Gestational diabetes from A to Z. *World J Diabetes*. 2017;8(12):489-511. doi: <https://doi.org/10.4239/wjdv8.i12.489>
5. Shen Y, Jia Y, Zhou J. et al. Association of gestational diabetes mellitus with adverse pregnancy outcomes: our experience and meta-analysis. *Int J Diabetes Dev Ctries*. 2020;40:357-370. doi: <https://doi.org/10.1007/s13410-020-00802-x>
6. Fadl HE, Ostlund IK, Magnuson AF, Hanson US. Maternal and neonatal outcomes and time trends of gestational diabetes mellitus in Sweden from 1991 to 2003. *Diabet Med*. 2010;27(4):436-441. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2010.02978.x>
7. Muche AA, Olayemi OO, Gete YK. Effects of gestational diabetes mellitus on risk of adverse maternal outcomes: a prospective cohort study in Northwest Ethiopia. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):73. doi: <https://doi.org/10.1186/s12884-020-2759-8>
8. Mitanchez D, Ciangura C, Jacqueminet S. How Can Maternal Lifestyle Interventions Modify the Effects of Gestational Diabetes in the Neonate and the Offspring? A Systematic Review of Meta-Analyses. *Nutrients*. 2020;12(2):353. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12020353>
9. Poolsup N, Suksomboon N, Amin M. Effect of Treatment of Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2014;9(3):e92485. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092485>

10. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2005;352(24):2477-2486. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa042973>
11. American Diabetes Association. 14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(S1):S183-S192. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-S014>
12. Schäfer-Graf UM, Gembruch U, Kainer F, et al. Gestational Diabetes Mellitus (GDM) - Diagnosis, Treatment and Follow-Up. Guideline of the DDG and DGGG (S3 Level, AWMF Registry Number 057/008, February 2018). *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2018;78(12):1219-1231. doi: <https://doi.org/10.1055/a-0659-2596>
13. Richtlijn van de Nederlands Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) diabetes mellitus en zwangerschap. Versie 3.0; 2018 [cited May, 2020]. Available from: <https://www.nvog.nl/wp-content/uploads/2018/10/NVOG-richtlijn-Diabetes-mellitus-en-zwangerschap-v3.0-2018.pdf>
14. Powe CE, Huston Presley LP, et al. Augmented insulin secretory response in early pregnancy. *Diabetologia*. 2019;62(8):1445-1452. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4881-6>
15. Catalano PM, Tyzbir ED, Roman NM, et al. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;165(6 Pt 1):1667-1672. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(91\)90012-g](https://doi.org/10.1016/0002-9378(91)90012-g)
16. Kirwan JP, Huston-Presley L, et al. Clinically useful estimates of insulin sensitivity during pregnancy: validation studies in women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2001;24(9):1602-1607. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.24.9.1602>
17. Bennewitz HG. *De Diabete Mellito, Gravidatis Symptomate*. MD Thesis, University of Berlin; 1824
18. Mestman JH: Historical notes on diabetes in pregnancy. *Endocrinologist*. 2002;12(3):224-242. doi: <https://doi.org/10.1097/00019616-200205000-00010>
19. Duncan JM. On puerperal diabetes. *Trans Obstet Soc Lond*. 1882;24:256
20. Hoet JP, Lukens FD. Carbohydrate metabolism during pregnancy. *Diabetes*. 1954;3(1):1-12. doi: <https://doi.org/10.2337/diab.3.1.1>
21. Carrington ER, Shuman CR, Reardon HS. Evaluation of the prediabetic state during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1957;9(6):664-669. doi: <https://doi.org/10.1097/00006250-195706000-00008>
22. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes*. 1964;13:278-285.
23. O'Sullivan JB. Establishing criteria for gestational diabetes. *Diabetes Care*. 1980;3(3):437-439. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.3.3.437>
24. O'Sullivan JB, Mahan CM, Charles D, et al. Screening criteria for high-risk gestational diabetic patients. *Am J Obstet Gynecol*. 1973;116(7):895-900. doi: [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(16\)33833-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(16)33833-9)
25. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 1982;144(7):768-773. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(82\)90349-0](https://doi.org/10.1016/0002-9378(82)90349-0)
26. World Health Organization. *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO Consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1999. [cited May, 2020]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66040/WHO_NCD_NCS_99.2.pdf?sequence=1&isAllowed=y
27. Metzger BE, Coustan DR, Trimble ER. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *Clin Chem*. 2019;65(7):937-938. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2019.303990>
28. Coustan DR, Lowe LP, Metzger BE, Dyer AR. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Diabetes*. 2009;58(2):453-459. doi: <https://doi.org/10.2337/db08-1112>
29. Coustan DR, Lowe LP, Metzger BE, Dyer AR. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: paving the way for new diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202(6):654. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.04.006>
30. Lowe WL Jr, Scholtens DM, Kuang A, et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study (HAPO FUS): Maternal Gestational Diabetes Mellitus and Childhood Glucose Metabolism. *Diabetes Care*. 2019;42(3):372-380. doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-1646>
31. Scholtens DM, Kuang A, Lowe LP, et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study (HAPO FUS): Maternal Glycemia and Childhood Glucose Metabolism. *Diabetes Care*. 2019;42(3):381-392. doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-2021>
32. *Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy*. Geneva: World Health Organization; 2013.
33. Lee KW, Ching SM, Ramachandran V, et al. Prevalence and risk factors of gestational diabetes mellitus in Asia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):494. doi: <https://doi.org/10.1186/s12884-018-2131-4>
34. Miall G, Kayem G, Girard G, et al. Selective rather than universal screening for gestational diabetes mellitus? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;191:95-100. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.05.003>
35. Adam S, Rheeder P. Screening for gestational diabetes mellitus in a South African population: Prevalence, comparison of diagnostic criteria and the role of risk factors. *S Afr Med J*. 2017;107(6):523-527. doi: <https://doi.org/10.7196/SAMJ.2017.v107i6.12043>
36. Jiménez-Moleón JJ, Bueno-Cavanillas A, Luna-del-Castillo JD, et al. Predictive value of a screen for gestational diabetes mellitus: influence of associated risk factors. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. 2000;79(11):991-998. doi: <https://doi.org/10.1080/00016340009169248>
37. Alberico S, Strazzanti C, De Santo D, et al. Gestational diabetes: universal or selective screening? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2004;16(6):331-337. doi: <https://doi.org/10.1080/14767050400018114>
38. Baliutaviciene D, Petrenko V, Zalinkevicius R. Selective or universal diagnostic testing for gestational diabetes mellitus. *Int J Gynaecol Obstet*. 2002;78(3):207-211. doi: [https://doi.org/10.1016/s0020-7292\(02\)00149-2](https://doi.org/10.1016/s0020-7292(02)00149-2)
39. Benhalima K, Van Crombrugge P, Moyson C, et al. Risk factor screening for gestational diabetes mellitus based on the 2013 WHO criteria. *Eur J Endocrinol*. 2019;180(6):353-363. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0117>
40. Griffin ME, Coffey M, Johnson H, et al. Universal vs. risk factor-based screening for gestational diabetes mellitus: detection rates, gestation at diagnosis and outcome. *Diabet Med*. 2000;17(1):26-32. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2000.00214.x>
41. Farrar D, Fairley L, Wright J, et al. Evaluation of the impact of universal testing for gestational diabetes mellitus on maternal and neonatal health outcomes: a retrospective analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014;14:317. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2393-14-317>
42. Cosson E, Vicaud E, Sandre-Banon D, et al. Performance of a selective screening strategy for diagnosis of hyperglycaemia in pregnancy as defined by IADPSG/WHO criteria. *Diabetes Metab*. 2020;46(4):311-318. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.09.002>
43. Farrar Di, Simmonds M, Bryant M, et al. Risk factor screening to identify women requiring oral glucose tolerance testing to diagnose gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis and analysis of two pregnancy cohorts. *PLoS One*. 2017;12(4):e0175288. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175288>
44. Ogonowski J, Miazgowski T, Homa K, et al. Low predictive value of traditional risk factors in identifying women at risk for gestational diabetes. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86(10):1165-1170. doi: <https://doi.org/10.1080/00016340701505044>
45. Helseth R, Salvesen O, Stafne SN, et al. Gestational diabetes mellitus among Nordic Caucasian women: prevalence and risk factors according to WHO and simplified IADPSG criteria. *Scand J Clin Lab Invest*. 2014;74(7):620-628. doi: <https://doi.org/10.3109/00365513.2014.928942>
46. Muniswaran G, Soelar SA, Karalasingam SD, et al. Effectiveness of selective risk based screening for Gestational Diabetes (GDM) in Malaysia: A retrospective cohort study based on the National Obstetric Registry (NOR) of Malaysia. *Med J Malaysia*. 2017;72(1):46-49.
47. Sert UY, Ozgu-Erdinc AS. Gestational Diabetes Mellitus Screening and Diagnosis. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2020;10:231-255. doi: https://doi.org/10.1007/5884_2020_512
48. Donovan L, Hartling L, Muike M, et al. Screening tests for gestational diabetes: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2013;159(2):115-122. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-159-2-201307160-00657>

49. Benhalima K, Van Crombrugge P, Moyson C, et al. The Sensitivity and Specificity of the Glucose Challenge Test in a Universal Two-Step Screening Strategy for Gestational Diabetes Mellitus Using the 2013 World Health Organization Criteria. *Diabetes Care*. 2018;41(7):e111-e112. doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-0556>
50. Benhalima K, Van Crombrugge P, Moyson C, et al. A Modified Two-Step Screening Strategy for Gestational Diabetes Mellitus Based on the 2013 WHO Criteria by Combining the Glucose Challenge Test and Clinical Risk Factors. *J Clin Med*. 2018;7(10):351. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm7100351>
51. Olagbuji BN, Aderoba AK, Kayode OO, et al. Accuracy of 50-g glucose challenge test to detect International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria-defined hyperglycemia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2017;139(3):312-317. doi: <https://doi.org/10.1002/ijgo.12304>
52. Van Leeuwen M, Zweers EJ, Opmeer BC, et al. Comparison of accuracy measures of two screening tests for gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2007;30(11):2779-2784. doi: <https://doi.org/10.2337/dc07-0571>
53. Dwarakanath L, Hema KR, Hemashree P. One step procedure for screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus by diabetes in pregnancy study group of India. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*. 2019;8(8):3344-3349. doi: <https://doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20193563>
54. Chevalier N, Fénelon P, Giaume V, et al. Universal two-step screening strategy for gestational diabetes has weak relevance in French Mediterranean women: should we simplify the screening strategy for gestational diabetes in France? *Diabetes Metab*. 2011;37(5):419-425. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2011.01.004>
55. Wu ET, Nien FJ, Kuo CH, et al. Diagnosis of more gestational diabetes lead to better pregnancy outcomes: Comparing the International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Group criteria, and the Carpenter and Coustan criteria. *J Diabetes Invest*. 2016;7(1):121-126. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.12378>
56. Roeckner JT, Sanchez-Ramos L, Jijon-Knupp R, Kaunitz AM. Single abnormal value on 3-hour oral glucose tolerance test during pregnancy is associated with adverse maternal and neonatal outcomes: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(3):287-297. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.04.040>
57. Feldman RK, Tieu RS, Yasumura L. Gestational Diabetes Screening: The International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups Compared With Carpenter-Coustan Screening. *Obstet Gynecol*. 2016;127(1):10-17. doi: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001132>
58. Wu ET, Nien FJ, Kuo CH, et al. Diagnosis of more gestational diabetes lead to better pregnancy outcomes: Comparing the International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Group criteria, and the Carpenter and Coustan criteria. *J Diabetes Invest*. 2016;7(1):121-126. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.12378>
59. Kim MH, Kwak SH, Kim SH, et al. Pregnancy Outcomes of Women Additionally Diagnosed as Gestational Diabetes by the International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups Criteria. *Diabetes Metab J*. 2019;43(6):766-775. doi: <https://doi.org/10.4093/dmj.2018.0192>
60. Sevkot O, Ates S, Uysal O, et al. To evaluate the prevalence and clinical outcomes using a one-step method versus a two-step method to screen gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014;27(1):36-41. doi: <https://doi.org/10.3109/14767058.2013.799656>
61. Ogunleye OK, Davidson KD, Gregg AR, Egerman RS. Perinatal outcomes after adopting 1- versus 2-step approach to diagnosing gestational diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30(2):186-190. doi: <https://doi.org/10.3109/14767058.2016.1166201>
62. Oriot P, Selvais P, Radikov J, et al. Assessing the incidence of gestational diabetes and neonatal outcomes using the IADPSG guidelines in comparison with the Carpenter and Coustan criteria in a Belgian general hospital. *Acta Clin Belg*. 2014;69(1):8-11. doi: <https://doi.org/10.1179/0001551213Z.0000000004>
63. Costa E, Kirckpartick C, Gerday C, et al. Change in prevalence of gestational diabetes and obstetric complications when applying IADPSG screening criteria in a Belgian French speaking University Hospital. A retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):249. doi: <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2406-4>
64. Huhn EA, Massaro N, Streckeisen S, et al. Fourfold increase in prevalence of gestational diabetes mellitus after adoption of the new International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) criteria. *J Perinat Med*. 2017;45(3):359-366. doi: <https://doi.org/10.1515/jpm-2016-0099>
65. Lucovnik M, Steblovnik L, Verdenik I, et al. Changes in perinatal outcomes after implementation of IADPSG criteria for screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus: A national survey. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020;149(1):88-92. doi: <https://doi.org/10.1002/ijgo.13098>
66. Duran A, Sáenz S, Torrejón MJ, et al. Introduction of IADPSG criteria for the screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus results in improved pregnancy outcomes at a lower cost in a large cohort of pregnant women: the St. Carlos Gestational Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2014;37(9):2442-2450. doi: <https://doi.org/10.2337/dc14-0179>
67. Hung TH, Hsieh TT. The effects of implementing the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria for diagnosing gestational diabetes on maternal and neonatal outcomes. *PLoS One*. 2015;10(3):e0122261. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122261>
68. Hosseini E, Janghorbani M. Systematic review and meta-analysis of diagnosing gestational diabetes mellitus with one-step or two-step approaches and associations with adverse pregnancy outcomes. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;143(2):137-144. doi: <https://doi.org/10.1002/ijgo.12644>
69. Saccone G, Khalifeh A, Al-Kouatly HB, et al. Screening for gestational diabetes mellitus: one step versus two step approach. A meta-analysis of randomized trials. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;33(9):1616-1624. doi: <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1519543>
70. Saccone G, Caissutti C, Khalifeh A, et al. One step versus two step approach for gestational diabetes screening: systematic review and meta-analysis of the randomized trials. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(9):1547-1555. doi: <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1408068>
71. Li Z, Cheng Y, Wang D, et al. Incidence Rate of Type 2 Diabetes Mellitus after Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of 170,139 Women. *J Diabetes Res*. 2020;2020:1-12. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/3076463>
72. Pan L, Leng J, Liu G, et al. Pregnancy outcomes of Chinese women with gestational diabetes mellitus defined by the IADPSG's but not by the 1999 WHO's criteria. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83(5):684-693. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12801>
73. Goedegebure EAR, Koning SH, Hoogenberg K, et al. Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes mellitus diagnosed according to the WHO-2013 and WHO-1999 diagnostic criteria: a multicentre retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):152. doi: <https://doi.org/10.1186/s12884-018-1810-5>
74. Shareef M, Saleh L, van den Meiracker AH, Visser W. The impact of implementing the WHO-2013 criteria for gestational diabetes mellitus on its prevalence and pregnancy outcomes: A comparison of the WHO-1999 and WHO-2013 diagnostic thresholds. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;246:14-18. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.12.013>
75. de Wit L, Zijlmans AB, Rademaker D, et al. Estimated impact of introduction of new diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2021;12(6):868-882. doi: <https://doi.org/10.4239/wjdv12i6.868>
76. Chi C, Loy SL, Chan SY, et al. Impact of adopting the 2013 World Health Organization criteria for diagnosis of gestational diabetes in a multi-ethnic Asian cohort: a prospective study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):69. doi: <https://doi.org/10.1186/s12884-018-1707-3>
77. Basri NI, Mahdy ZA, Ahmad S, et al. The World Health Organization (WHO) versus The International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group (IADPSG) diagnostic criteria of gestational diabetes mellitus (GDM) and their associated maternal and neonatal outcomes. *Horm Mol Biol Clin Invest*. 2018;34(1). doi: <https://doi.org/10.1515/hmbci-2017-0077>
78. Mo X, Gai Tobe R, Takahashi Y, et al. Economic Evaluations of Gestational Diabetes Mellitus Screening: A Systematic Review. *J Epidemiol*. 2021;31(3):220-230. doi: <https://doi.org/10.2188/jea.JE20190338>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Паненко Станислав Олегович**, аспирант кафедры внутренних болезней №3 [**Stanislav O. Panenko**, MD, PhD-student]; адрес: Россия, 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский переулок, д. 29 [address: 29, Nahichevansky av., 344022 Rostov-on-Don, Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7794-7134>; e-mail: stasrostov555@gmail.com

Волкова Наталья Ивановна, д.м.н., профессор [Natalya I. Volkova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4874-7835>; eLibrary SPIN: 3146-8337; e-mail: n_i_volkova@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Волкова Н.И., Паненко С.О. Гестационный сахарный диабет: проблемы современного скрининга // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №1. — С. 72-80. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12727>

TO CITE THIS ARTICLE:

Volkova NI, Panenko SO. Gestational diabetes mellitus: current screening problems. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(1):72-80. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12727>

НЕОНАТАЛЬНЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ В СОЧЕТАНИИ С ВРОЖДЕННЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ У ПАЦИЕНТКИ С НОВОЙ ГОМОЗИГОТНОЙ МУТАЦИЕЙ ГЕНА *GLIS3*



© Ю.В. Тихонович^{1,2}, Л.Г. Черных³, И.Н. Великанов³, В.М. Полякова³, Е.В. Васильев⁴, В.М. Петров⁴, Е.В. Шрёдер², Е.В. Главатских⁵, А.Н. Тюльпаков^{6,7}

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва

²Морозовская ДГКБ ДЗМ, Москва

³Областная детская клиническая больница, Екатеринбург

⁴Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

⁵Детская городская больница, Первоуральск

⁶Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва

⁷Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова, Москва

Мутации в *GLI*-подобном 3 (*GLIS3*) гене, кодирующем фактор транскрипции *GLIS3*, являются причиной редкой синдромальной формы неонатального сахарного диабета (НСД), протекающего с врожденным гипотиреозом (ВГ), врожденной глаукомой, фиброзом печени и другими аномалиями. Данное заболевание в зарубежной литературе получило название NDH-синдром (Neonatal Diabetes and Hypothyroidism syndrome).

В сообщении мы представляем подробное клиническое описание пациентки с данным синдромом. Ребенок был рожден от близкородственного брака, преждевременных родов с низкими весо-ростовыми показателями. Диагноз НСД был установлен на 2-е сутки жизни на основании глюкозурии, стойкого повышения гликемии до 40 ммоль/л. С 3-го дня жизни инициирована инсулинотерапия в микроструйном режиме. На 5-й день жизни по результатам неонатального скрининга верифицирован ВГ: тиреотропный гормон 1242 мМЕ/л, свободный тироксин 2,1 пмоль/л. Назначена заместительная терапия левотироксином натрия в стартовой дозе 25 мкг/сут.

Учитывая сочетание НСД, ВГ, задержку внутриутробного развития, был заподозрен NDH-синдром. В 2 мес жизни ребенку было проведено молекулярно-генетическое исследование.

В 5 экзоне гена *GLIS3* (NM_001042413.2) выявлен гомо(геми)зиготный вариант с.1836delT, p.Ser612ArgfsTer33 — делеция 1 нуклеотида в 1836 положении, приводящая к сдвигу рамки считывания и преждевременной терминации трансляции.

В настоящее время период наблюдения за пациенткой составил 3 года. Сохраняется задержка роста, психомоторного и речевого развития. ВГ и НСД субкомпенсированы на фоне заместительной терапии. Другие компоненты синдрома не выявлены.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: неонатальный сахарный диабет; ген *GLIS3*; NDH-синдром; врожденный гипотиреоз

NOVEL *GLIS3* MUTATION IN PATIENT WITH NEONATAL DIABETES MELLITUS AND CONGENITAL HYPOTHYROIDISM (NDH-SYNDROME)

© Yulia V. Tikhonovich^{1,2}, Liudmila G. Chernich³, Igor N. Velikanov³, Valentina M. Polyakova³, Evgeny V. Vasilyev⁴, Vasily M. Petrov⁴, Ekaterina V. Shreder², Elena V. Glavatskich⁵, Anatoliy N. Tyulpakov^{6,7}

¹Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

⁴Morozov children's city hospital, Moscow, Russia

²State Autonomous Healthcare Institution Sverdlovsk Regional children's clinical hospital, Ekaterinburg, Russia

³Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

⁵Children City Hospital, Pervouralsk, Russia

⁶Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁷Academician N.P. Bochkov Research Centre of Medical Genetics (RCMG) of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Mutations in the *GLIS3* gene encoding the *GLIS3* transcription factor are cause of a rare syndromic form of neonatal diabetes mellitus (NDM) with congenital hypothyroidism. Additional features include congenital glaucoma, hepatic fibrosis, polycystic kidneys, developmental delay and other anomalies. This disease in foreign literature is called NDH-syndrome (Neonatal diabetes and Hypothyroidism syndrome).

We present the description of a patient with this syndrome with novel homozygous *GLIS3* mutation.

Our patient is a female, who was born with a weight of 1680 gr, length of 44 cm to consanguineous parents. She developed diabetes on 2 day after birth, requiring continuous intravenous insulin. On day 5 of life hypothyroidism was identified. Thyroid anatomy was normal on ultrasound scan. NDH syndrome was suspected.

Genetic analysis revealed a novel homozygous mutation c.1836delT, p.Ser612ArgfsTer33 in exon 5 in *GLIS3* gene.



To date, the patient is followed up for 4 years in total. Currently, growth retardation, psychomotor and speech development persist. Carbohydrate metabolism and thyroid profile has been subcompensated against the background of replacement therapy. No other components of the syndrome have been identified.

In this report, we have demonstrated the features of the neonatal diabetes mellitus in a patient with a defect in the *GLIS3* gene. Early genetic verification of the diagnosis contributes to the timely starting of personalized therapy, can improve the quality of life of such patients, and, given the nature of inheritance, is necessary for medical genetic counseling of the family.

KEYWORDS: neonatal diabetes mellitus; gene *GLIS3*; *NDH*-syndrome; congenital hypothyroidism

АКТУАЛЬНОСТЬ

Понятие «неонатальный сахарный диабет» (НСД) включает группу гетерогенных по этиопатогенезу и клинической картине заболеваний, основным проявлением которых является персистирующая гипергликемия у детей первых 6 мес жизни [1]. Частота НСД на сегодняшний день составляет 1:90 000–160 000 новорожденных [1].

Выделяют две основные формы заболевания: транзиторный НСД (ТНСД) и перманентный НСД (ПНСД) [2, 3]. Большинство случаев ТНСД связано с аномалиями хромосомы 6q24 [4].

Что касается ПНСД, на сегодняшний день описано около 20 генов, ответственных за развитие данного заболевания [1, 3].

Большинство выявленных мутаций являются спонтанными, часть — передается по наследству. Основные молекулярно-генетические причины возникновения ПНСД можно разделить на три большие группы [5].

Первая группа мутаций приводит к функциональным нарушениям панкреатических β -клеток. Сюда относятся дефекты генов *KCNJ11* [6, 7], *ABCC8* [8], *GCK* [9, 10], *SLC2A2* (синдром Фанкони–Бикеля) [11], *SLC19A2* (синдром Роджерса) [12], а также некоторые случаи ПНСД в результате аутосомно-рецессивных мутаций в гене *INS* [13].

Вторая группа мутаций представлена дефектами генов *INS* [14, 15], *EIF2AK3* [16, 17], *FOXP3* [18, 19], *IER3IP1* [20] и *WFS1* [21], вызывающими развитие ПНСД в результате преждевременного β -клеточного апоптоза.

К третьей группе относят аномалии развития поджелудочной железы (ПЖ) в результате мутаций в генах факторов транскрипции, контролирующей нормальную закладку и дифференцировку эндокринных и в ряде случаев экзокринных панкреатических клеток, а также экспрессию ключевых генов β -клеток, включая ген проинсулина (*INS*) [5].

Пациенты с функциональными дефектами АТФ-зависимых К-каналов в результате мутаций генов *KCNJ11* и *ABCC8*, а также с НСД в результате мутаций гена *INS* достаточно подробно описаны в отечественной литературе [15, 22–24].

НСД в результате дефектов факторов транскрипции чаще встречается в странах с высоким процентом близкородственных браков. В отечественной литературе имеются единичные сообщения о таких пациентах, в частности, краткое описание и фото пациента с *NDH*-синдромом были опубликованы в атласе «Детская эндокринология» в 2016 г. [25].

В данной публикации мы приводим обзор литературы и подробное клиническое описание ПНСД у пациентки с новой гомозиготной мутацией в гене *GLIS3*.

Мутации в *GLI*-подобном 3 (*GLIS3*) гене, кодирующем фактор транскрипции *GLIS3*, являются причиной редкой синдромальной формы НСД, протекающего с врожденным гипотиреозом (ВГ), врожденной глаукомой, фиброзом печени и другими аномалиями. Данное заболевание в зарубежной литературе получило название *NDH*-синдром (*NDH*-синдром: neonatal diabetes and hypothyroidism syndrome) [26].

Молекулярно-генетические исследования

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 полимеразной цепной реакции 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 2018Apr16). 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 проводилась согласно международным рекомендациям [27]. Все единичные нуклеотидные варианты с частотой минорного аллеля более чем 0,001 были исключены из последующего анализа [28]. Обозначение мутаций проводилось в соответствии с рекомендациями den Dunnen и Antonarakis [29].

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

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Ребенок от близкородственного брака, беременности, протекавшей на фоне анемии, фетоплацентарной недостаточности. Роды на 37-й неделе путем кесарева сечения с низкими весо-ростовыми показателями при рождении: масса 1680 г (SDS -3,5), длина тела 44 см (SDS -2,0).

При рождении уровень гликемии составил 4,1 ммоль/л. Со 2-го дня жизни выявлены глюкозурия, гипергликемия до 33,9 ммоль/л. Ребенок переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), где по жизненным показаниям была инициирована инсулинотерапия в микроструйном режиме в дозе 0,015–0,05 Ед/кг/ч. На этом фоне сохранялись колебания гликемии от 9 до 15 ммоль/л.

На 5-й день жизни по результатам неонатального скрининга был выявлен врожденный гипотиреоз: тиреотропный гормон (ТТГ) 1242 мМЕ/л, свободный тироксин (св. Т₄) 2,1 пмоль/л. Назначена заместительная терапия левотироксином натрия в стартовой дозе 25 мкг/сут.

На 10-й день жизни девочка была переведена в отделение патологии новорожденных, где находилась до 2 мес жизни.

При поступлении состояние тяжелое за счет нарушения углеводного обмена, гипотрофии, гипотиреоза, перинатального поражения ЦНС гипоксически-ишемического генеза. Отмечались бледность кожных покровов, мышечная гипотония, гипорефлексия.

При обследовании обнаружено повышение печеночных трансаминаз: аланинаминотрансфераза 48 МЕ/л, аспартатаминотрансфераза 88 МЕ/л; по данным Эхо-КГ: аневризма межпредсердной перегородки без признаков перфорации; месторасположение и размеры щитовидной железы по данным УЗИ соответствовали возрасту.

Ребенку был установлен диагноз НСД, ВГ, пренатальная гипотрофия 3-й степени, реактивный гепатит.

Инициировано подкожное введение инсулина по интенсифицированной схеме (детемир, лизпро) в суточной дозе 1,5–2 Ед/кг с положительным эффектом. Проводились мониторинг гликемии, подбор доз короткого и пролонгированного инсулина, мониторинг тиреоидных гормонов, коррекция заместительной терапии левотироксином.

Кроме того, за период нахождения в отделении дважды была выявлена анемия тяжелой степени, потребовавшая введения эритроцитарной массы.

В 3 мес жизни уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) составил 7,1% на фоне терапии детемиром 0,75 Ед утром и 1 Ед вечером и лизпро по 0,5 Ед перед едой при гликемии выше 12 ммоль/л.

На фоне терапии левотироксином натрия 25 мкг/сут сохранялось повышение уровня ТТГ до 19,9 мМЕ/мл при нормальном уровне св. Т₄ — 15,7 пмоль/л.

Учитывая сочетание НСД, ВГ, задержки внутриутробного развития (ЗВУР) у ребенка, рожденного от близкородственного брака, был заподозрен NDH-синдром. В 2 мес жизни ребенку было проведено молекулярно-генетическое исследование.

В 5 экзоне гена *GLIS3* (NM_001042413.2) выявлен гомо(-гемизиготный) вариант с.1836delT, p.Ser612ArgfsTer33 — делеция 1 нуклеотида в 1836 положении, приводящая к сдвигу рамки считывания и преждевременной термации трансляции.

В соответствии с системой оценки патогенности нуклеотидных вариантов, рекомендованной Американским обществом медицинской генетики (American College of Medical Genetics, ACMG), по совокупности критериев патогенности (PVS1, PM2, PP4) выявленный вариант следует отнести к патогенным. Делеция с.1836delT отсутствует в базах данных аллельных вариантов человека ExAC, gnomAD, ESP6500 и не описана в литературе.

С 11–12 мес жизни родители отметили снижение темпов роста (рис. 1).

При плановом стационарном обследовании в 2 года рост ребенка составил 73 см (SDS -3,68), вес 9,5 кг (SDS веса -2,67, SDS индекса массы тела 1,01), ТТГ 25,83 мМЕ/мл, св. Т₄ — 12,52 пмоль/л, в связи с чем доза левотироксина была увеличена до 50 мкг (5,0 мкг/кг/сут). По данным общего анализа крови сохранялась гипохромная анемия (гемоглобин 87–92 г/л), HbA_{1c} 7,4%.

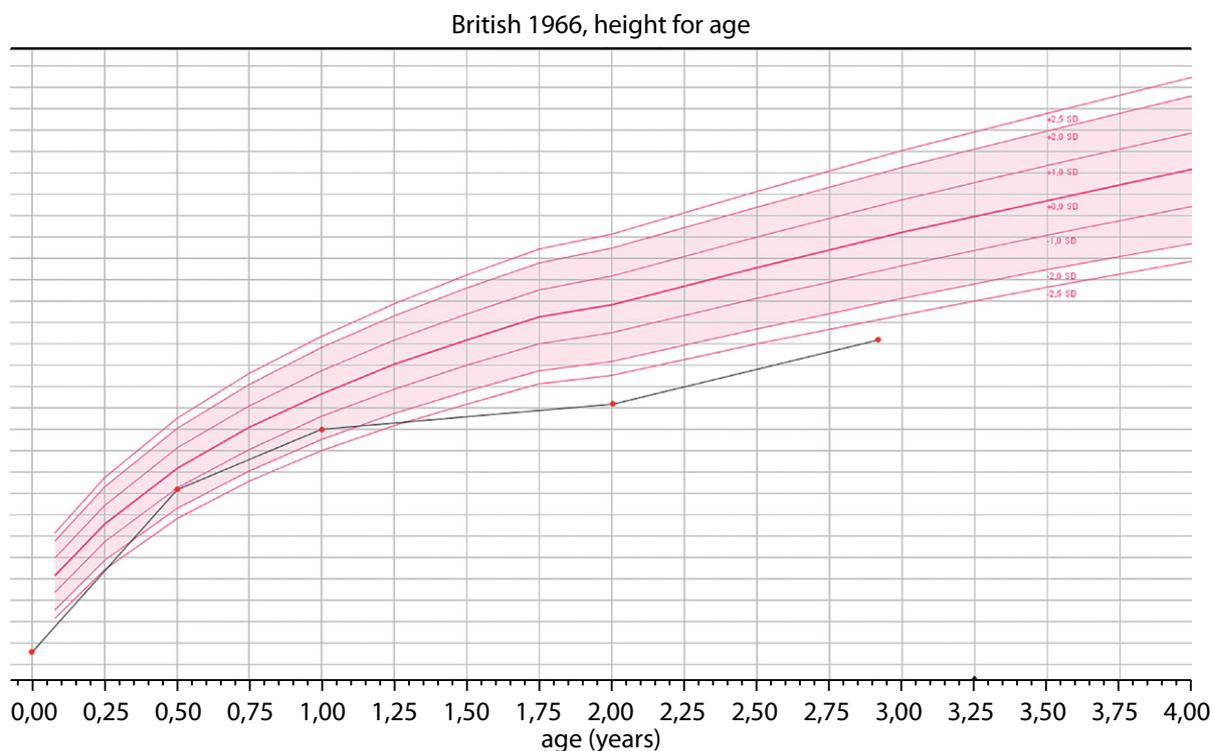


Рисунок 1. Кривая роста пациентки.

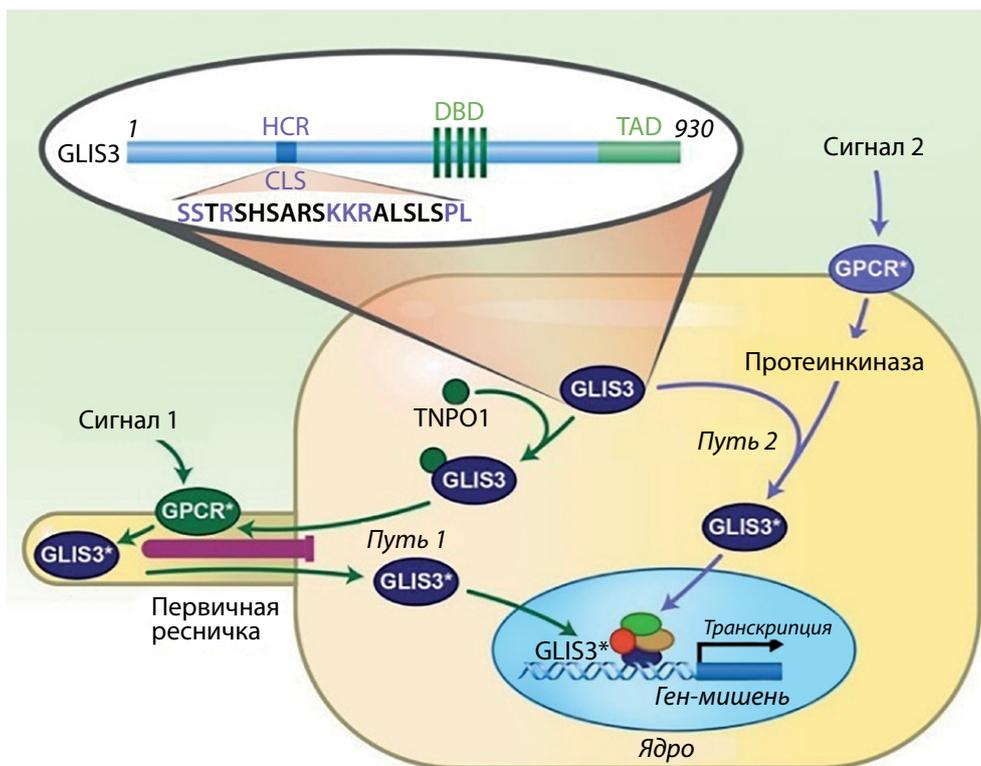


Рисунок 2. Структура и функция *GLIS3* (адаптирован из D.W. Scoville, H.S. Kang, A.M. Jetten, 2020) [35].

В настоящее время ребенку 3 года. Сохраняется задержка роста (SDS -3,12), дефицит веса (SDS индекса массы тела -2,55), задержка моторного (ребенок сидит, но самостоятельно не ходит), речевого развития (говорит отдельные слоги). Тиреоидный профиль компенсирован на фоне приема 50 мкг левотироксина натрия; HbA_{1c} 7,8%. Клинико-лабораторные признаки поражения печени, почек, а также нарушения слуха и зрения не выявлены.

ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение транскрипционной регуляции внутриутробного развития ПЖ в клинической практике необходимо для понимания этиологии, патогенеза и выбора терапии моногенного СД.

Формирование ПЖ происходит на ранних этапах эмбрионального развития путем слияния дорсального и вентрального выпячиваний энтодермы первичной кишки под влиянием каскада факторов транскрипции [30].

Дорсальный зачаток появляется раньше вентрального — на 3-й неделе эмбриогенеза, из него в дальнейшем образуются тело и хвост ПЖ. Вентральный зачаток развивается на 4–5-й неделе и в последующем образует головку ПЖ. Уже на 8–9-й неделе эмбриогенеза в ПЖ определяются все типы дифференцированных клеток: эндокринные, экзокринные и клетки протоков [30, 31].

К ключевым генам, контролирующим развитие и дифференцировку клеток ПЖ, относят *PDX1*, *PAX6*, *ISL1*, *NEUROD*, *NGN3*, *MAFA*, *GLIS3*, а также гены семейства ядерных факторов гепатоцитов *HNF* [31–33].

Белок *GLIS3* относится к *GLI*-подобному (*Gli*-similar) подсемейству факторов транскрипции, входящих в семью Круппель-подобных протеинов цинковых пальцев (*Kruppel-like zinc finger proteins*). Семейство Круппель-подобных протеинов цинковых пальцев

формирует одну из самых больших семей факторов транскрипции, играющих ключевую роль не только в эмбриональном развитии, но и оказывающих влияние на множество других физиологических процессов (рис. 2, 3) [34, 35].

Экспрессия белка *GLIS3* (*GLI 3* подобный пептид), или *ZNF515* (белок цинкового пальца 515), происходит на ранних стадиях эмбриогенеза, где он функционирует как активатор и супрессор транскрипции через *GLIS3*-связывающие сайты таргетных генов.

ДНК-связывающий домен (*DBD*) состоит из 5 регионов *C2H2* участков «цинковых пальцев», трансактивирующего домена (*TAD*) и высококонсервативной области (*HCR*). *HCR* состоит из ресничко-локализованных сигналов (*CLS*), которые взаимодействуют с *TNPO1* и способствуют входу *GLIS3* в первичную ресничку. Транскрипционная активность *GLIS3* регулируется множественными путями, включающими зависимый от первичной реснички и независимый пути (пути 1 и 2 соответственно), через активацию различных рецепторов G белка (*GPCRs*) при помощи соответствующих входящих сигналов и участие протеинкиназ.

В частности, *GLIS3* играет ключевую роль в пролиферации и созревании β-клеток ПЖ, взаимодействуя с регуляторными генами *ONECUT1* и *NEUROGENIN3*, экспрессии гена инсулина (*INS*), биосинтезе тиреоидных гормонов, обеспечивает нормальную функцию почек [34, 35].

Изучение экспрессии генов у мышей с дефектом *GLIS3* и мутациями дикого типа показало, что *GLIS3* регулирует экспрессию определенного ряда генов, критичных для биосинтеза тиреоидных гормонов, особенно *NIS* (*SLC5a5*) и пендрина (*Pds*, *Slc26a4*) [36, 37].

GLIS3 экспрессируется в фолликулярных клетках щитовидной железы, где он напрямую регулирует экспрессию генов, отвечающих за биосинтез некоторых тиреоидных

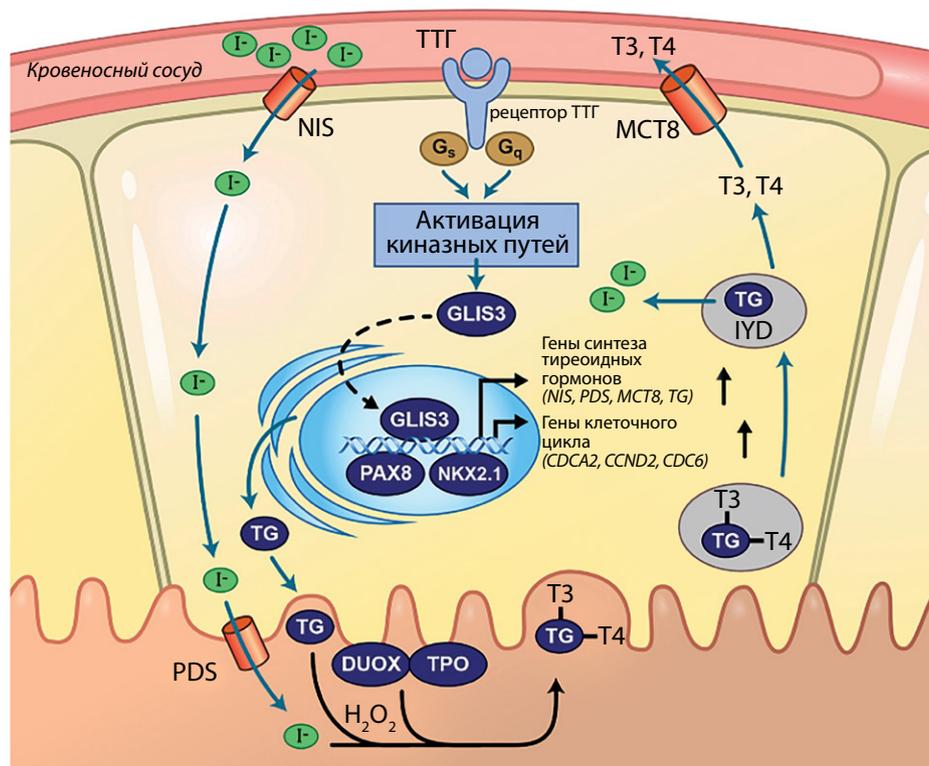


Рисунок 3. Роль *GLIS3* в биосинтезе тиреоидных гормонов (адаптирован из D.W. Scoville, H.S. Kang, A.M. Jetten, 2020) [35].

гормонов, включающих *NIS*, *PDS*, *MCT8* и *TG*. Он также играет роль в пролиферации фолликулярных клеток щитовидной железы и регулирует некоторые гены клеточного цикла, такие как *CDCA2*, *CCND2*, *CDC6*. Низкие уровни тиреоидных гормонов приводят к повышению в крови ТТГ, который благодаря своей связи с рецептором ТТГ способствует активации некоторых киназных путей через рецептор ТТГ, связанный с G белком, Gs и Gq. Считается, что эти киназы посттрансляционно модифицируют *GLIS3*, тем самым значительно повышая его транскрипционную активность, что приводит к индукции генов, участвующих в биосинтезе тиреоидных гормонов. *GLIS3* регулирует транскрипцию этих генов вместе с другими факторами тиреоидной транскрипции, включающими *PAX8* и *NKX2-1*.

Ген *GLIS3* локализован на хромосоме 9p24.2 и содержит 11 экзонов [34, 35]. Белок *GLIS3* состоит из 930 аминокислот и содержит 3 высококонсервативных функциональных домена.

На сегодняшний день в гене *GLIS3* описаны гомозиготные миссенс-мутации, делеции, мутации со сдвигом рамки считывания.

Впервые сочетание НСД с ВГ было описано D. Таһа и соавт. в 2003 г. у двух сиблингов из Саудовской Аравии, рожденных от близкородственного брака [26].

Помимо основных проявлений синдрома, у обоих пациентов отмечались ЗВУР, прогрессирующий фиброз печени, кистозная дисплазия почек и врожденная глаукома. Оба ребенка умерли в младенчестве.

В 2006 г. у данных пациентов V. Senee и соавт. была выявлена гомозиготная мутация со сдвигом рамки считывания (с.1873dupC) в гене *GLIS3* [39].

В последующие годы появлялись новые публикации, демонстрирующие широкую вариабельность клинических проявлений у пациентов с *GLIS3* мутациями [40, 41]. Самая большая серия клинических случаев (12 пациен-

тов) была описана P. Dimitri и соавт. в 2015 г. [41]. Суммируя данные литературы, можно сделать вывод, что к ключевым клиническим проявлениям НДН-синдрома относятся НСД, ВГ и ЗВУР, отражающая дефицит инсулина во внутриутробном периоде.

НСД описан у всех пациентов с гомозиготными *GLIS3* мутациями, дебютирует с первых дней до первых месяцев жизни ребенка, является инсулинозависимым с потребностью в экзогенном инсулине от 0,4 до 2 Ед/кг/сут. Полиморфизмы в гене *GLIS3* ассоциированы с повышенным риском сахарного диабета 1 и 2 типов [41].

ВГ является вторым по частоте проявлением заболевания. На сегодняшний день описан только один пациент P. Dimitri и соавт. (2015 г) с компаунд-гетерозиготной мутацией в *GLIS3* (делеция 1–11 экзонов и миссенс-мутация (p.Arg589Trp) в 5 экзоне) и нормальной функцией щитовидной железы [41].

ВГ чаще всего диагностируется по результатам скрининга на 1-й неделе жизни ребенка и может быть связан как с дисгенезией щитовидной железы, так и с дисгормоногенезом.

У некоторых пациентов, описанных P. Dimitri и соавт., сохранялось выраженное повышение уровня ТТГ на фоне заместительной терапии левотироксином натрия, несмотря на нормализацию св. Т4 и св. Т3. Причина данного феномена на сегодняшний день остается неизвестной.

К частым проявлениям синдрома также относятся почечная и печеночная дисфункции. Поражение почек чаще представлено кистозной почечной дисплазией. Нарушение функции печени варьирует от бессимптомного повышения печеночных трансаминаз до цирроза печени, являющегося одной из причин неблагоприятного исхода у данной группы больных. Дополнительные компоненты синдрома могут включать врожденную глаукому, экзокринную панкреатическую недостаточность,

сенсоневральную тугоухость, задержку психомоторного развития, скелетные аномалии, врожденный порок сердца (ВПС), лицевой дисморфизм.

В 2017 г. К. Alghamdi и соавт. у пациента с кариотипом 46XY и новой гомозиготной мутацией (дупликация 2 нуклеотидов в положении с.2313_2314dupTC) в 9 экзоне *GLIS3* впервые было описано нарушение строения наружных гениталий (микропенис, двусторонний крипторхизм и мошоночная форма гипоспадии) как еще одно проявление синдрома [36].

Такая вариабельность клинических проявлений связана с различной экспрессией множества *GLIS3* транскриптов. Основные транскрипты широко экспрессируются в β -клетках ПЖ, тиреоцитах и почках. В меньшей степени *GLIS3* экспрессируется в сердце, скелетной мускулатуре, гладкой мускулатуре желудочно-кишечного тракта, клетках головного мозга, надпочечников, костной ткани.

Описанный нами клинический случай демонстрирует классическое течение NDH-синдрома с ЗВУР, нарушением моторного и психоречевого развития, поражением поджелудочной и щитовидной желез. Прогрессирующее снижение темпов роста с 10–11 мес жизни может быть как одним из проявлений синдрома, так и носить соматогенный характер в связи с недостаточным комплаенсом родителей, редким обращением за медицинской помощью и несвоевременной коррекцией дозы левотироксина натрия. Отсутствие вовлечения в патологический процесс других органов и систем на сегодняшний день может быть связано с ранним возрастом ребенка и требует динамического наблюдения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем сообщении мы продемонстрировали особенности течения НСД у пациентки с дефектом гена *GLIS3*. Ранняя генетическая верификация диагноза спо-

собствует своевременному назначению персонализированной терапии, улучшению качества жизни таких пациентов, а также, учитывая характер наследования, необходима для проведения медико-генетического консультирования семьи.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Молекулярно-генетическое исследование было проведено при содействии Фонда поддержки и развития филантропии «КАФ», клинико-лабораторное обследование — за счет бюджетных средств лечебно-профилактических учреждений — участников исследования.

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

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи. Тихонович Ю.В., Тюльпаков А.Н., Черных Л.Г., Великанов И.Н., Полякова В.М., Васильев Е.В., Петров В.М., Шрёдер Е.В. — концепция и дизайн исследования; Тихонович Ю.В., Тюльпаков А.Н., Шрёдер Е.В. — написание текста; Тихонович Ю.В., Тюльпаков А.Н., Черных Л.Г., Великанов И.Н., Полякова В.М., Глататских Е.В., Васильев Е.В., Петров В.М., Шрёдер Е.В., Глататских Е.В. — сбор материала, анализ полученных данных; Тюльпаков А.Н., Васильев Е.В., Петров В.М. — проведение молекулярно-генетического исследования. 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. Получено информированное согласие пациента на проведение молекулярно-генетического исследования и публикацию персональных медицинских данных в обезличенной форме.

Благодарности. Авторы выражают благодарность Фонду поддержки и развития филантропии «КАФ» за помощь в проведении генетического исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Lemelman MB, Letourneau L, Greeley SAW. Neonatal Diabetes Mellitus. *Clin Perinatol*. 2018;45(1):41–59. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clp.2017.10.006>
- Fosel S. Transient and permanent neonatal diabetes. *Eur J Pediatr*. 1995;154(12):944–948. doi: <https://doi.org/10.1007/BF01958635>.
- De Franco E, Flanagan SE, Houghton JA, et al. The effect of early, comprehensive genomic testing on clinical care in neonatal diabetes: an international cohort study. *Lancet*. 2015;386(9997):957–963. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60098-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60098-8).
- Temple IK, Shield JPH. 6q24 transient neonatal diabetes. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010;11(3):199–204. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-010-9150-4>.
- Rubio-Cabezas O, Ellard S. Diabetes mellitus in neonates and infants: genetic heterogeneity, clinical approach to diagnosis, and therapeutic options. *Horm Res Paediatr*. 2013;80(3):137–46. doi: <https://doi.org/10.1159/000354219>.
- Flanagan SE, Patch AM, Mackay DJ, et al. Mutations in ATP-sensitive K⁺ channel genes cause transient neonatal diabetes and permanent diabetes in childhood or adulthood. *Diabetes* 2007;56(7):1930–1937. doi: <https://doi.org/10.2337/db07-0043>.
- Gloyn AL, Pearson ER, Antcliff JF, et al. Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. *N Engl J Med*. 2004;350(18):1838–1849. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032922>.
- Babenko AP, Polak M, Cavé H, et al. Activating mutations in the *ABCC8* gene in neonatal diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2006;355(5):456–66. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa055068>.
- Njolstad PR, Sovik O, Cuesta-Munoz A, et al. Neonatal diabetes mellitus due to complete glucokinase deficiency. *N Engl J Med*. 2001;344(21):1588–1592. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM200105243442104>.
- Gloyn AL. Glucokinase (GCK) mutations in hyper- and hypoglycemia: maturity-onset diabetes of the young, permanent neonatal diabetes and hyperinsulinemia of infancy. *Hum Mutat*. 2003;22(5):353–362. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.10277>.
- Yoo HW, Shin YL, Seo EJ, Kim GH. Identification of a novel mutation in the GLUT2 gene in a patient with Fanconi-Bickel syndrome presenting with neonatal diabetes mellitus and galactosaemia. *Eur J Pediatr*. 2002;161(6):351–353. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-002-0931-y>.
- Mandel H, Berant M, Hazani A, Naveh Y. Thiamine-dependent beriberi in the «thiamine-responsive anemia syndrome». *N Engl J Med*. 1984;311(13):836–838. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM198409273111307>.
- 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>.
- 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 USA*. 2007;104(38):15040–15044. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0707291104>.

15. 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 YuV, 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>
16. Delepine M. EIF2AK3, encoding translation initiation factor-2 alpha kinase 3, is mutated in patients with Wolcott-Rallison syndrome. *Nat. Genet* 2000;25(4):406-409. doi: <https://doi.org/10.1038/78085>.
17. Тихонович Ю.В., Стотикова О.В., Рубцов П.М., Тюльпаков А.Н. Редкая форма неонатального сахарного диабета (НСД), обусловленного дефектом гена EIF2AK3 (синдром Уолкотта-Раллисона) // *Проблемы эндокринологии*. — 2015. — Т. 61. — №6. — С. 31-35. [Tikhonovich YuV, Stotikova OV, Rubtsov PM, Tjulpakov AN. Rare form of Permanent Neonatal Diabetes Mellitus (PNDM) due to novel mutation in EIF2AK3 gene (Wolcott-Rallison syndrome). *Problems of Endocrinology*. 2015;61(6):31-35. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/probl201561631-35>
18. Powell BR, Buist NR, Stenzel P. An X-linked syndrome of diarrhea, polyendocrinopathy, and fatal infection in infancy. *J Pediatr* 1982;100(5):731-737. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(82\)80573-8](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(82)80573-8).
19. Bennett CL, Yoshioka R, Kiyosawa H, et al. X-Linked syndrome of polyendocrinopathy, immune dysfunction, and diarrhea maps to Xp11.23-Xq13.3. *Am. J. Hum. Genet.* 2000;66(2):461-468. doi: <https://doi.org/10.1086/302761>.
20. Abdel-Salam GM, Schaffer AE, Zaki MS, et al. A homozygous IER3IP1 mutation causes microcephaly with simplified gyral pattern, epilepsy, and permanent neonatal diabetes syndrome (MEDS). *Am J Med Genet A*. 2012;158A(11):2788-96. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35583>.
21. Rigoli L, Lombardo F, Di Bella C. Wolfram syndrome and WFS1 gene. *Clin Genet*. 2011;79(2):103-117. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2010.01522.x>
22. Тихонович Ю.В., Петрайкина Е.Е., Рыбкина И.Г., и др. Особенности клинических проявлений, диагностики и лечения неонатального сахарного диабета, ассоциированного с активирующими мутациями в гене KCNJ11 // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2011. — Т. 90. — №1. — С. 48-55. [Tikhonovich YuV, Petraykina EE, Rybkina IG, et al. Osobennosti klinicheskikh proyavlenii, diagnostiki i lecheniya neonatal'nogo sakharnogo diabeta, assotsirovannogo s aktiviruyushchimi mutatsiyami v gene KCNJ11. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2011;90(1):48-55. (In Russ.)].
23. Дедов И.И., Тихонович Ю.В., Петрайкина Е.Е., и др. Молекулярно-генетическая верификация и лечение неонатального сахарного диабета, обусловленного дефектами АТФ-зависимых каналов: данные наблюдения 9 больных и первое описание мутаций гена ABCC8 в России // *Проблемы эндокринологии*. — 2011. — Т. 57. — №2. — С. 3-8. [Dedov II, Tikhonovich IV, Petraykina EE, et al. Molecular-genetic verification and treatment of neonatal diabetes mellitus related to the defects in ATP-dependent potassium channels: Results of the observation of 9 patients and the first description of ABCC8 gene mutations in Russia. *Problems of Endocrinology*. 2011;57(2):3-8. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl20115723-8>
24. Кураева Т.Л., Емельянов А.О. Клиническая и генетическая гетерогенность неонатального сахарного диабета // *Сахарный диабет*. — 2009. — Т. 3. — С.10-15. [Kuraeva TL, Emelyanov AO. Clinical and genetic heterogeneity of neonatal diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2009;3:10-15. (In Russ.)].
25. Дедов И.И. Детская эндокринология. Атлас / Под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 240 с. [Dedov II. Detskaia endokrinologiya. Atlas / Pod red. II Dedova, VA Peterkovi. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. 240 s. (In Russ.)].
26. Taha D, Barbar M, Kanaan H, et al. Neonatal diabetes mellitus, congenital hypothyroidism, hepatic fibrosis, polycystic kidneys, and congenital glaucoma: a new autosomal recessive syndrome? *Am J Med Genet A*. 2003;122A(3):269-273. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20267>.
27. 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>
28. Lek M, Karczewski KJ, Minikel EV, et al. Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans. *Nature*. 2016;536(7616):285-291. doi: <https://doi.org/10.1038/nature19057>.
29. 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>
30. Молдавская А.А., Савищев А.В. Современные тенденции в изучении морфологии поджелудочной железы в эмбриогенезе // *Фундаментальные исследования*. — 2011. — Т. 5. — С. 211-217. [Moldavskaya AA, Savishchev AV. Sovremennyye tendentsii v izuchenii morfologii podzheludochnoi zhelezy v embriogeneze. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2011;5:211-217. (In Russ.)].
31. Habener JF, Kemp DM, Thomas MK. Minireview: transcriptional regulation in pancreatic development. *Endocrinology* 2005;146(3):1025-1034. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2004-1576>.
32. Cerf ME. Transcription factors regulating beta-cell function. *Eur J Endocrinol*. 2006; 155(5):671-679. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.1.02277>.
33. Oliver-Krasinski JM, Stoffers DA. On the origin of the beta cell. *Genes Dev*. 2008; 22(15):1998-2021. doi: <https://doi.org/10.1101/gad.1670808>.
34. Jetten AM. Glis 1-3 transcription factors: critical roles in the regulation of multiple physiological processes and diseases. *Cell Mol Life Sci*. 2018;75(19):3473-3494. doi: <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2841-9>.
35. Scoville DW, Kang HS, Jetten AM. Transcription factor Glis3: Critical roles in thyroid hormone biosynthesis, hypothyroidism, pancreatic beta cells and diabetes. *Pharmacol Ther*. 2020;215:107632. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107632>.
36. Alghamdi KA, Alsaedi AB, Aljasser A, et al. Extended clinical features associated with novel Glis3 mutation: a case report. *BMC Endocrine disorders*. 2017;17(1):14 doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-017-0160-z>.
37. Kim YS, Nakanishi G, Lewandoski M, Jetten AM. GLIS3, a novel member of the GLIS subfamily of Krüppel-like zinc finger proteins with repressor and activation functions. *Nucleic Acids Res*. 2003;31(19):5513-5525. doi: <https://doi.org/10.1093/nar/gkg776>.
38. Beak JY, Kang HS, Kim YS, Jetten AM. Functional analysis of the zinc finger and activation domains of Glis3 and mutant Glis3 (NDH1). *Nucleic Acids Res*. 2008;36(5):1690-1702. doi: <https://doi.org/10.1093/nar/gkn009>.
39. Senée V, Chelala C, Duchatelet S, et al. Mutations in GLIS3 are responsible for a rare syndrome with neonatal diabetes mellitus and congenital hypothyroidism. *Nat Genet*. 2006;38(6):682-687. doi: <https://doi.org/10.1038/ng1802>.
40. Dimitri P, Warner JT, Minton JA, et al. Novel GLIS3 mutations demonstrate an extended opicli multisystem phenotype. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(3):437-443. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-10-0893>.
41. Dimitri P, Habeb AM, Garbuz F, et al. Expanding the Clinical Spectrum Associated With GLIS3 Mutations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(10):E1362-E1369. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1827>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Тихонович Юлия Викторовна, к.м.н. [Yulia V. Tikhonovich, MD, PhD]; адрес: Россия, 119435 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 2 [address: 19c2, Bol'shaya Pirogovskaya st., Moscow, 119435, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7747-6873>; eLibrary SPIN: 6492-6790; e-mail: yuliatikhonovich@mail.ru

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

Великанов Игорь Николаевич [Igor N. Velikanov, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0082-8724>;
eLibrary SPIN: 7541-3301; e-mail: ivelikanov@mail.ru

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

Полякова Валентина Михайловна, врач детский эндокринолог [Valentina M. Polyakova, MD];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8123-9181>; eLibrary SPIN: 1830-3491; e-mail: valencia9403@gmail.com

Черных Людмила Геннадьевна, к.м.н. [Liudmila G. Chernich, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2975-2869>;
eLibrary SPIN: 3172-2252; e-mail: Igchern@mail.ru

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

Главатских Елена Владимировна, врач детский эндокринолог [Elena V. Glavatskich, MD];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7626-3750>, e-mail: glavatskich-ev@mis66.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: anatolytiulpakov@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Тихонович Ю.В., Черных Л.Г., Великанов И.Н., Полякова В.М., Васильев Е.В., Петров В.М., Шрёдер Е.В., Главатских Е.В., Тюльпаков А.Н. Неонатальный сахарный диабет в сочетании с врожденным гипотиреозом у пациентки с новой гомозиготной мутацией гена *GLIS3* // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №1. — С. 81-88. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12826>

TO CITE THIS ARTICLE:

Tikhonovich YV, Chernich LG, Velikanov IN, Polyakova VM, Vasilyev EV, Petrov VM, Shreder EV, Glavatskich EV, Tyulpakov AN. Novel *GLIS3* mutation in patient with neonatal diabetes mellitus and congenital hypothyroidism (NDH-syndrome). *Diabetes Mellitus*. 2022;25(1):81-88. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12826>

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ MODY, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ ИНСУЛИНА



© Е.А. Сечко*, Т.Л. Кураева, Е.А. Андрианова, Л.И. Зильберман, А.О. Емельянов, Д.Н. Лаптев, О.Б. Безлепкина

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

MODY10 — это редкий подтип MODY-диабета, развитие которого обусловлено гетерозиготными мутациями в гене инсулина *INS*. В литературе имеются единичные описания семей с MODY-INS или MODY10, клиническое течение его мало изучено. Мы представляем случай MODY10 у мальчика с отягощенной наследственностью по сахарному диабету (СД) в трех поколениях (у отца и бабушки по отцовской линии). СД у пробанда был диагностирован в возрасте 7 лет. Уровень глюкозы крови при манифестации заболевания 10,2 ммоль/л, гликированного гемоглобина — 7,6%, антитела к островковым клеткам (ICA), инсулиновые (IAA), к глутаматдекарбоксилазе (GADA) и к тирозинфосфатазе (IA2) не обнаружены. По результатам перорального глюкозотолерантного теста отмечалось повышение уровня глюкозы крови натощак до 6,5 ммоль/л, на 120-й минуте — до 10,3 ммоль/л, что соответствовало диагнозу «нарушение толерантности к глюкозе». Рекомендовано соблюдение диеты с ограничением легкоусвояемых углеводов, затем в терапию добавлен гликлазид, который пробанд получал в течение 3 лет. С 10-летнего возраста стало отмечаться ухудшение показателей углеводного обмена, потребовавшее назначения инсулинотерапии. При обследовании в возрасте 12 лет выявлено снижение секреции С-пептида. У отца ребенка аналогичный фенотип — медленно прогрессирующие нарушения углеводного обмена с 6 лет, с 10 лет — инсулинотерапия. При молекулярно-генетическом исследовании у ребенка и его отца выявлена ранее не описанная гетерозиготная мутация в гене инсулина *INS* p.C31W. Таким образом, в нашем клиническом случае MODY10 характеризовался более мягким, чем СД 1 типа, течением, однако приводящим со временем к развитию потребности в инсулине, что отличает его от наиболее распространенных форм MODY. В настоящее время не существует специфической терапии, и выявление мутации в гене *INS* не оказывает влияния на терапевтическую тактику, однако правильный генетический диагноз позволяет прогнозировать течение диабета и проводить генетическое консультирование семьи.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ген *INS*; моногенный сахарный диабет; MODY; сахарный диабет у детей и подростков

MODY CAUSED BY A MUTATION IN THE INSULIN GENE

© Elena A. Sechko*, Tamara L. Kuraeva, Ekaterina A. Andrianova, Lyubov I. Zilberman, Andrey O. Emelyanov, Dmitry N. Laptev, Olga B. Bezlepkina

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

MODY10 is a rare subtype of MODY diabetes, which caused by heterozygous mutations in the insulin gene *INS*. There are single descriptions of families with MODY-INS or MODY10 in the literature, its clinical course is not well understood. We present a case of MODY10 in a boy with a history of diabetes mellitus (DM) in three generations (father and paternal grandmother). Proband was diagnosed with diabetes mellitus at the age of 7 years. The glycaemia at the onset of the diabetes was 10.2 mmol/l, HbA_{1c} — 7.6%, islet cell autoantibodies (ICA), insulin autoantibodies (IAA), glutamic acid decarboxylase antibodies (GADA) and islet tyrosine phosphatase 2 (IA2) antibodies (IA2) were not detected. According to the results of the oral glucose tolerance test, fasting blood glucose was 6.5 mmol/l, in 120 minutes 10.3 mmol/l, which corresponded to the diagnosis of impaired glucose tolerance. Diet with restriction of easily digestible carbohydrates was recommended, then gli-clazide was added to the therapy, which the proband received for 3 years. At the age of 10, a deterioration in the parameters of carbohydrate metabolism was noted, which insulin therapy was added. Examination at the age of 12 revealed a decrease in C-peptide secretion. The child's father has a similar phenotype — slowly progressive disorders of carbohydrate metabolism from 6 years old, from 10 years old — insulin therapy. A genetic test was provided, in the child and his father was detected a previously undescribed heterozygous mutation in the *INS* p.C31W. Thus, in our clinical case, MODY10 was characterized by a milder course than T1DM, but eventually leading to the development of insulin demand, which distinguishes it from the most common forms of MODY. Currently, there is no specific therapy, and the detection of a mutation in the *INS* gene does not affect therapeutic tactics, however, a correct genetic diagnosis makes it possible to predict the course of diabetes and provide genetic counseling to the family.

KEYWORDS: gene *INS*; monogenic diabetes mellitus; MODY; diabetes mellitus in children and adolescents

Сахарный диабет (СД) — большая группа заболеваний, которая характеризуется хронической гипергликемией, возникающей в результате нарушения секреции или действия инсулина либо обоих факторов. У подавляющего большинства пациентов заболевание представлено мультифакторными формами — СД 1 типа (СД1) и СД 2 типа (СД2), в развитии которых участвуют генетические факторы и факторы окружающей среды. С развитием молекулярной генетики стало очевидно, что у ряда пациентов причиной СД является дефект одного гена — это моногенный СД. Наиболее распространенными формами моногенного диабета являются MODY и неонатальный СД, на долю которых приходится 1–6% всех случаев диабета в детском возрасте [1].

MODY (maturity-onset diabetes of the young — диабет взрослого типа у молодых лиц) — общее название моногенных дисфункций β -клеток поджелудочной железы, которые характеризуются аутосомно-доминантным наследованием, началом в молодом возрасте (преимущественно во втором или третьем десятилетиях), отсутствием аутоантител (АТ), специфичных для СД1, отсутствием признаков метаболического синдрома, а также сохранной секрецией эндогенного инсулина [2]. К настоящему времени известно 14 генов, мутации в которых приводят к MODY [1]. Наиболее распространенными являются MODY1 (*HNF4a*), MODY2 (*GCK*), MODY3 (*HNF1a*), на долю которых приходится до 99% всех MODY [3]. Наиболее частыми причинами перманентного неонатального СД являются мутации в генах *KCNJ11*, *ABCC8* и *INS*. Однако в настоящее время стало известно, что мутации в данных генах также могут приводить к развитию MODY (до 1% всех случаев MODY): мутация в гене *INS* обуславливает развитие MODY10, *ABCC8* — MODY12, *KCNJ11* — MODY13 [4]. В литературе имеются единичные описания семей с MODY-INS или MODY10.

Представляем наше наблюдение пациента с мутацией в гене *INS*.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пробанд, мальчик, от второй беременности, протекавшей физиологически. Роды самостоятельные, срочные. При рождении масса тела составляла 4000 г (SDS=0,95), длина тела — 51 см (SDS=0,16). Раннее психомоторное развитие без особенностей.

Семейный анамнез. У отца пробанда, 44 года, СД диагностирован в возрасте 6 лет случайно в ходе планового обследования, когда выявлено повышение уровня глюкозы крови до 12 ммоль/л. Рекомендовано соблюдение диеты с ограничением углеводов и инициирована терапия препаратом сульфонилмочевины. В возрасте 10 лет на фоне регулярного нарушения рекомендованной диеты стало отмечаться повышение уровня глюкозы крови, в связи с чем была начата инсулинотерапия пролонгированным инсулином. К возрасту 26 лет получал 25 ЕД пролонгированного инсулина в сутки. На протяжении всего периода заболевания уровень гликированного инсулина (HbA_{1c}) находился в пределах 7,5–8,5%. В настоящее время получает 32 ЕД инсулина гларгин в сутки, уровень HbA_{1c} — 9%. Из осложнений СД выявлена непролиферативная диабетическая ретинопатия. У бабушки по линии отца, 68 лет, СД2 на фоне избытка массы тела диагностирован в возрасте 65 лет, уровень HbA_{1c} — 6,0%, получает гликвидон 60 мг/сутки.

Родословная семьи представлена на рис. 1.

Анамнез заболевания. В связи с отягощенной наследственностью по СД ребенку с рождения проводили периодические измерения гликемии с помощью глюкометра и в лаборатории. Единичные эпизоды повышения гликемии натощак до 6,0 ммоль/л отмечались в возрасте 3 лет и до 7 ммоль/л — в возрасте 6 лет.

В возрасте 7 лет впервые выявлено повышение постпрандиальной гликемии до 10,2 ммоль/л при отсутствии симптомов СД. При обследовании выявлено повышение уровня HbA_{1c} до 7,6%, снижение базального уровня С-пептида до 0,73 нг/мл (референсные значения 1,1–4,4 нг/мл), нормальный уровень эндогенного инсулина — 3,1 мкЕд/мл (референсные значения 2,3–26,4 мкЕд/мл), отсутствие антител к островковым клеткам (ICA), инсулину (IAA), глутаматдекарбоксилазе (GADA) и тирозинфосфатазе (IA2). Ребенок строго соблюдал диету с ограничением легкоусвояемых углеводов, сахароснижающую терапию не получал.

В ФБГУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ впервые был обследован спустя 4 мес. На фоне строгого соблюдения диеты отмечалось снижение массы тела на 2 кг за 4 мес при отсутствии жалоб на полиурию и полидипсию. Рост 128 см (SDS 1,01), масса тела 26 кг, ИМТ 15,8 кг/м² (SDS 0,14). При обследовании: уровень HbA_{1c} — 6,2%, общий анализ крови — без особенностей, в общем анализе мочи — аглюкозурия, в биохимическом анализе крови отмечалась дислипидемия (повышенный уровень липопротеидов

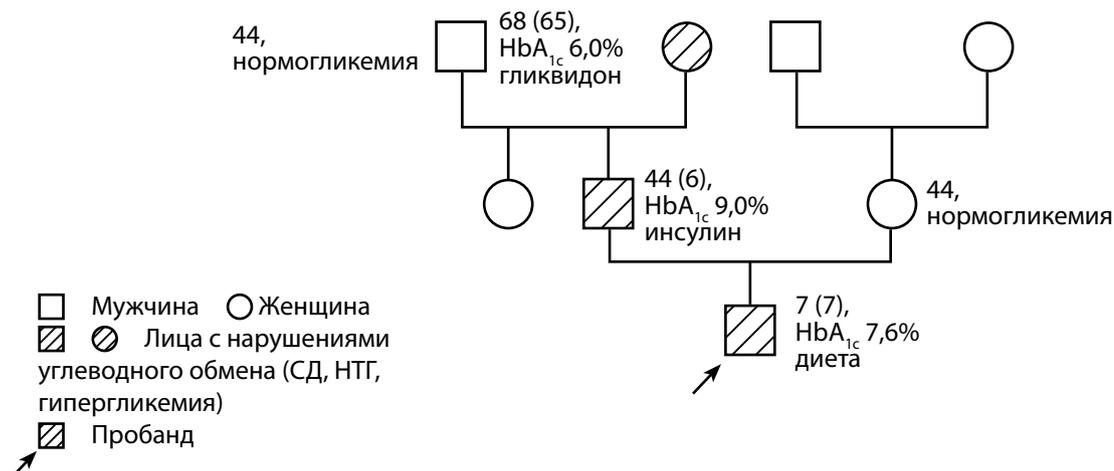


Рисунок 1. Родословная семьи. НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе.

низкой плотности — 3,3 ммоль/л (норма 1,1–3,0)). В ходе перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) отмечалось повышение гликемии натощак до 6,5 ммоль/л, на 120-й минуте уровень гликемии соответствовал нарушению толерантности к глюкозе — 10,3 ммоль/л. Базальный уровень инсулина находился в пределах нормальных значений — 3,23 Ед/л (2,3–26,4), базальный уровень С-пептида был снижен и составлял 0,7 нг/мл, на 120-й минуте уровень инсулина составил 12,53 Ед/л, С-пептида — 2,5 нг/мл (1,1–4,4 нг/мл). Индекс НОМА 0,92 (норма <3,2). Данные ПГТТ представлены в табл. 1. На фоне соблюдения диеты гликемия в пределах 5,6–8,1 ммоль/л. Сахароснижающая терапия не назначалась.

Молекулярно-генетическое исследование. Учитывая медленное прогрессирование нарушений углеводного обмена, отсутствие специфических антител, отягощенную наследственность по СД у отца, сохранную секрецию эндогенного инсулина, заподозрен диабет MODY. По результатам молекулярно-генетического исследования генов *GCK* и *HNF1A* мутаций не выявлено, что исключило MODY2 и MODY3. При проведении параллельного секвенирования генов *GCG*, *GLUD1*, *WFS1*, *HNF1A*, *GCK*, *INS*, *HNF1B*, *ABCC8*, *HNF4A*, *RFX6*, *PTF1A*, *NEUROD1*, *AKT2*, *ZFP57*, *INSR*, *EIF2AK3*, *PPARG*, *PAX4*, *PDX1*, *GLIS3*, *KCNJ11*, *SLC16A1*, *FOXP3*, *BLK*, *CEL*, *KLF11*, *SCHAD*, *GCGR* (платформа Ion Torrent) у ребенка и отца выявлена ранее не описанная гетерозиготная мутация в гене инсулина *INS* p.C31W.

Повторное динамическое обследование проведено в возрасте 10 лет. В межгоспитальный период уровень HbA_{1c} находился в пределах от 6,3 до 7,6%. С целью стаби-

лизации показателей гликемии инициирована терапия гликлазидом в начальной дозе 15 мг/сут с дальнейшим увеличением до 120 мг/сут. При обследовании: уровень HbA_{1c} 8,1%, антитела ZnT8A и IA2 не обнаружены, ИМТ 15,9 кг/м² (SDS -0,5). При проведении ПГТТ выявлен диабетический уровень гликемии натощак — 10,7 ммоль/л и на 120-й минуте — 14 ммоль/л при сохранной секреции инсулина и С-пептида (базальный уровень инсулина — 6,7 Ед/л, базальный уровень С-пептида — 1,19 нг/мл, на 120-й минуте — 17,21 Ед/л и 2,5 нг/мл соответственно). От рекомендованной инсулинотерапии мать отказалась.

При повторном обследовании в возрасте 12 лет на фоне терапии гликлазидом в дозе 120 мг/сут в комбинации с инсулином гларгин (назначен в поликлинике по месту жительства) отмечалось ухудшение показателей гликемии в ходе проведенного ПГТТ в виде повышения уровня гликемии натощак до 8,8 ммоль/л, на 120-й минуте до 21,9 ммоль/л, снижения базального уровня С-пептида до 0,57 нг/мл, на 120-й минуте до 1,33 нг/мл. Уровень HbA_{1c} — 8,5%.

Учитывая данные обследования, терапия гликлазидом была отменена, пациент переведен на интенсифицированную инсулинотерапию инсулинами гларгин и глулизин в суточной дозе 0,5–0,6 Ед/кг/сут. Динамика результатов ПГТТ представлена в табл. 1.

Таким образом, у пробанда наблюдается мягкое течение заболевания с медленным прогрессированием нарушений углеводного обмена от нарушенной толерантности к глюкозе до явного СД, с постепенным медленным снижением секреции инсулина и С-пептида через 5 лет.

Табл. 1. Динамика основных показателей углеводного обмена и функции β -клеток

Параметр	7 лет	10 лет	12 лет
Терапия	диета, гликлазид	гликлазид	инсулин
ИМТ, кг/м ²	15,8	15,9	15,8
SDS ИМТ	0,14	-0,5	0,14
HbA_{1c} , %	6,2	8,1	8,5
Данные ПГТТ			
Глюкоза, ммоль/л			
0 мин	6,5	10,7	8,9
30 мин	-	15,9	14,3
60 мин	12,6	16,4	17,6
90 мин	-	16,2	20,5
120 мин	10,3	14	21,9
Инсулин, Ед/л			
0 мин	3,2	6,7	
30 мин	-	17,5	
60 мин	13,4	24,2	
90 мин	-	31,8	
120 мин	12,5	17,2	
С-пептид, нг/мл			
0 мин	0,7	1,2	0,6
30 мин	-	2,1	0,9
60 мин	2,25	2,5	1
90 мин	-	3,1	1,4
120 мин	2,49	2,5	1,3

ОБСУЖДЕНИЕ

Верификация типа СД оказывает существенное влияние на выбор терапевтической тактики, прогнозирования течения заболевания и развития осложнений, а также определение риска развития СД у родственников.

Ген *INS* кодирует препроинсулин и состоит из трех экзонов и двух интронов. Препроинсулин — это одноцепочечный белок, который состоит из сигнальной последовательности, А-цепи, В-цепи и С-пептида. В эндоплазматическом ретикулуме посттрансляционно от препроинсулина отщепляется сигнальная последовательность, в результате образуется проинсулин. Молекула проинсулина сворачивается с образованием двух дисульфидных мостиков [5]. Мутации в гене *INS* влияют на отщепление сигнального пептида и/или нарушают сворачивание проинсулина. Проинсулин с нарушенной конформационной структурой накапливается в эндоплазматическом ретикулуме, вызывая его стресс, что в конечном итоге приводит к апоптозу β -клеток [6].

Мутации в гене инсулина могут быть выявлены у пациентов с различными фенотипами СД: неонатальным, MODY, СД1 и СД2. J. Støy и соавт. впервые установили, что мутации в гене *INS* являются причиной перманентного неонатального СД [7]. Гетерозиготные и гомозиготные мутации в гене инсулина составляют 15–23% всех случаев перманентного неонатального СД [7–9]. Большинство мутаций являются спорадическими de novo. Лишь в 20% случаев прослеживается наследование СД по ауто-доминантному типу [9].

Случаи СД, обусловленные гетерозиготными мутациями в гене *INS*, были выявлены среди пациентов с идиопатическим СД. В работе R. Bonfanti исследование гена *INS* проведено у 7 пациентов с заболеванием, клинически классифицированным как СД1, однако не имевших антитела (GADa, ICA, IAA, IA2, ZnT8A). У двух пациентов были выявлены гетерозиготные мутации в гене *INS* [10].

A. Molven и соавт. предположили, что мутации в гене *INS* могут приводить к MODY. Молекулярно-генетическое исследование гена *INS* было проведено 92 пациентам из Норвежского регистра MODY. У 1 пациента с клиническим диагнозом MODY (отрицательный уровень специфических диабетических антител,отягощенная наследственность по СД, определяемый уровень С-пептида) выявлена гетерозиготная мутация в гене *INS* p.R46Q. У пробанда СД диагностирован в 20 лет, в течение года от диагностики СД терапию не получал. В связи с увеличением ИМТ до 29,6 кг/м² и декомпенсацией углеводного обмена потребовалось назначение инсулина. После нормализации ИМТ терапия инсулином была отменена. У отца пробанда и тети по отцовской линии также диагностирован СД в 18 и 17 лет соответственно. Отец находился на диетотерапии до 20 лет, затем инициирована терапия препаратами сульфонилмочевины. Тетя терапию не получала [11, 12].

В исследовании TODAY проведено молекулярно-генетическое исследование 488 пациентов с диагнозом СД2 в возрасте 10–17 лет, мутации в гене *INS* выявлены у 2 пациентов. 12-летняя девочка с мутацией p.R6H получала метформин, 15-летний мальчик с мутацией p.R46Q находился на терапии метформином в комбинации с тиазолидиндионами [13].

Возраст диагностики нарушения углеводного обмена при гетерозиготных мутациях в гене *INS* варьирует в широком диапазоне — от новорожденности (при неонатальном СД) до 50 лет. Средний возраст диагностики MODY10 составляет 13,7 года [14]. Чаще всего MODY-INS диагностирован у пациентов с отягощенной наследственностью, однако в единичных случаях описано возникновение мутаций de novo [15]. В нашем клиническом случае у пробанда в возрасте 7 лет был заподозрен MODY в связи с мягкой манифестацией и отсутствием потребности в инсулине при диагностике СД, отсутствием специфических для СД1 антител, наличием отягощенной наследственности по СД. Учитывая наибольшую распространенность среди MODY у детей в разных странах, включая Россию, MODY2 и MODY3 [3, 16, 17] были исключены при молекулярно-генетическом исследовании остальных известных генов, приводящих к MODY, выявило ранее не описанную мутацию в гене *INS* p.C31W. Выявление данной мутации у 2 членов семьи с одинаковыми фенотипами может быть косвенным подтверждением ее патогенности. Описана подобная мутация в p.C31Y при семейном неиммунном инсулинозависимом СД. Известно, что цистеин в положении 31 участвует в образовании дисульфидной связи, которая образуется в процессе сворачивания проинсулина в эндоплазматическом ретикулуме. При мутации гена инсулина в положении 31, вероятно, нарушается конформация проинсулина, что приводит к апоптозу β -клеток [18].

У бабушки СД диагностирован позже, чем у пробанда и отца, и интерпретирован как СД2, молекулярно-генетическое исследование гена *INS* у нее не проводилось, поэтому мы не можем утверждать, что нарушения углеводного обмена у всех членов семьи обусловлены одной причиной. По данным литературы, клиническое течение СД, обусловленного гетерозиготными мутациями в гене инсулина, даже в пределах одной семьи отличается выраженной гетерогенностью — от бессимптомного носительства мутаций до инсулинозависимого СД с диабетическим кетоацидозом при манифестации. Например, в семье с мутацией L30M диабет диагностирован у 5 членов в возрасте 17–38 лет. Все они находятся на терапии пероральными сахароснижающими препаратами, однако у матери пробанда выявлено бессимптомное носительство мутации (последнее обследование проведено в 68 лет) [6].

В настоящее время нет специфического лечения для пациентов с мутациями в гене *INS*, в большинстве описанных в литературе случаев пациенты с мутациями в гене *INS* получали инсулин с момента диагностики СД или были переведены на инсулин с диеты или пероральных сахароснижающих препаратов по мере прогрессирования заболевания. Длительность инсулиннезависимого периода варьировала от 1 года до 20 лет [14]. Отмечено прогрессирование дисфункции β -клеток с течением времени со снижением уровня С-пептида [15]. Углеводный обмен у нашего пациента был компенсирован на фоне диеты и приема препаратов сульфонилмочевины в течение 3 лет. К 10 годам по мере прогрессирования дисфункции β -клеток потребовалась терапия инсулином. В возрасте 12 лет выявлено снижение базального и стимулированного уровней инсулина и С-пептида. У отца пробанда в аналогичном возрасте потребовалось назначение инсулина после 4 лет применения пероральных сахароснижающих препаратов.

Микрососудистые осложнения описаны в нескольких семьях с MODY10. Ретинопатия описана у 29-летней женщины с длительностью заболевания 12 лет. У ее матери пролиферативная ретинопатия диагностирована в 23 года, при длительности СД 17 лет [19]. А также описаны ретинопатия, полинейропатия у 22-летней женщины при длительности заболевания 7 лет на фоне декомпенсации углеводного обмена [20]. У пробанда в нашем наблюдении осложнений СД не выявлено. У отца пробанда диагностирована непролиферативная диабетическая ретинопатия в возрасте 44 лет при HbA_{1c} 9%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, MODY10 характеризуется более мягким, чем СД1, течением, однако приводящим со временем к развитию потребности в инсулине, что отличает его от наиболее распространенных форм MODY. В настоящее время не существует специфической терапии, и выявление мутации в гене *INS* не оказывает влияния на терапевтическую тактику, однако правильный генетический диагноз позволяет проводить генетическое консультирование. Исследования гена инсулина необходимо проводить у пациентов с подозрением на MODY, у которых наиболее частые подтипы MODY исключены, а также у пациентов с инсулинозависимым СД без специфических панкреатических антител. Каждый случай СД, обусловленный мутацией в гене *INS*, уникален и расширяет знания о клиническом полиморфизме данного заболевания. При увеличении числа пациентов с MODY10 будет возможно установление корреляции генотип-фенотип при различном расположении мутаций в гене *INS*.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания «Персонализированный подход к прогнозированию развития и дифференциальной диагностике сахарного диабета 1 типа у детей и подростков», регистрационный номер АААА-А20-120012190131-9, национальной благотворительной программы помощи детям с эндокринными заболеваниями «Альфа-Эндо» при финансовой поддержке фонда «КАФ».

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

Участие авторов. Сечко Е.А. — концепция, получение, анализ данных, интерпретация результатов, написание статьи; Кураева Т.Л. — концепция, получение, анализ данных, интерпретация результатов, написание статьи; Андрианова Е.А. — концепция, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Зильберман Л.И. — концепция, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Емельянов А.О. — концепция, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Лаптев Д.Н. — концепция, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Безлепкина О.Б. — концепция, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности 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.

Согласие пациента. Законный представитель пациентов добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Hattersley AT, Greeley SAW, Polak M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(S27):47-63. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12772>
- Thanabalasingham G, Owen KR. Diagnosis and management of maturity onset diabetes of the young (MODY). *BMJ*. 2011;343(3):d6044-d6044. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.d6044>
- Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, et al. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? *Diabetologia*. 2010;53(12):2504-2508. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1799-4>
- Kavvoura FK, Owen KR. Maturity onset diabetes of the young: clinical characteristics, diagnosis and management. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2012;10(2):234-242.
- Беловалова И.М., Кандрор В.И. *Основы регуляции обмена веществ в норме и при сахарном диабете*. В кн.: *Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика* / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. — М.: Изд-во МИА; 2011. С. 41-93. [Belovalova IM, Kandror VI. *Osnovy regulyacii obmena veshestv v norme i pri sakharnom diabete*. In: *Sakharnyi diabet: daignistika, lechenie, profilaktika*. Ed. by Dedova II, Shestakovoi MV. Moscow: MIA; 2011. P. 41-93. (In Russ.)].
- Meur G, Simon A, Harun N, et al. Insulin gene mutations resulting in early-onset diabetes: marked differences in clinical presentation, metabolic status, and pathogenic effect through endoplasmic reticulum retention. *Diabetes*. 2010;59(3):653-661. doi: <https://doi.org/10.2337/db09-1091>
- Støy J, Edghill EL, Flanagan SE, et al. 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>
- Slingerland AS, Shields BM, Flanagan SE, et al. Referral rates for diagnostic testing support an incidence of permanent neonatal diabetes in three European countries of at least 1 in 260,000 live births. *Diabetologia*. 2009;52(8):1683-1685. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1416-6>
- 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>
- 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):123-125. doi: <https://doi.org/10.2337/dc08-0783>
- Molgen A, Ringdal M, Nordbø 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>
- Rajan S, Eames SC, Park SY, et al. In vitro processing and secretion of mutant insulin proteins that cause permanent neonatal diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010;298(3):E403-E410. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00592.2009>
- Kleinberger JW, Copeland KC, Gandica RG, et al. Monogenic diabetes in overweight and obese youth diagnosed with type 2 diabetes: the TODAY clinical trial. *Genet Med*. 2018;20(6):583-590. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2017.150>
- Aarthy R, Aston-Mourney K, Mikocka-Walus A, et al. Clinical features, complications and treatment of rarer forms of maturity-onset diabetes of the young (MODY) - A review. *J Diabetes Complications*. 2021;35(1):107640. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2020.107640>

15. Boesgaard TW, Pruhova S, Andersson EA, et al. Further evidence that mutations in *INS* can be a rare cause of Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY). *BMC Med Genet*. 2010;11:42. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2350-11-42>
16. Кураева Т.Л., Сечко Е.А., Зильберман Л.И., и др. Молекулярно-генетические и клинические варианты MODY2 и MODY3 у детей в России // *Проблемы эндокринологии*. — 2015. — Т. 61. — №5. — С. 14-25. [Kuraeva TL, Sechko EA, Zilberman LI, et al. Molecular genetic and clinical variants MODY2 and MODY3 in children in Russia. *Problems of Endocrinology*. 2015;61(5):14-25. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201561514-25>
17. Зубкова Н.А., Гюева О.А., Тихонович Ю.В., и др. Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика случаев MODY1–3 в Российской Федерации, выявленных по результатам NGS // *Проблемы эндокринологии*. — 2017. — Т. 63. — №6. — С. 369-378. [Zubkova NA, Gyoeva OA, Tikhonovich YuV, et al. Clinical and molecular genetic characteristics of MODY1–3 cases in the Russian Federation as shown by NGS. *Problems of Endocrinology*. 2017;63(6):369-378. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl2017636369-378>
18. Liu M, Sun J, Cui J, et al. *INS*-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>
19. Dusatkova L, Dusatkova P, Vosahlo J, et al. Frameshift mutations in the insulin gene leading to prolonged molecule of insulin in two families with Maturity-Onset Diabetes of the Young. *Eur J Med Genet*. 2015;58(4):230-234. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2015.02.004>
20. Xiao X, Liu L, Xiao Y, et al. Novel frameshift mutation in the insulin (*INS*) gene in a family with maturity onset diabetes of the young (MODY). *J Diabetes*. 2019;11(1):83-86. doi: <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12849>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Сечко Елена Александровна**, к.м.н. [**Elena A. Sechko**, MD, PhD]; адрес: Россия, 117292, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, Moscow 117292, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8181-5572>; eLibrary SPIN: 4608-5650; e-mail: elena.sechko@bk.ru

Кураева Тамара Леонидовна, д.м.н., профессор [Tamara L. Kuraeva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4950-3920>; eLibrary SPIN: 8206-0406; e-mail: diabetkuraeva@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

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

Емельянов Андрей Олегович, к.м.н. [Andrey O. Emelyanov, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3742-0231>; eLibrary SPIN: 8110-5540; e-mail: endiab@mail.ru

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

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Сечко Е.А., Кураева Т.Л., Андрианова Е.А., Зильберман Л.И., Емельянов А.О., Лаптев Д.Н., Безлепкина О.Б. Сахарный диабет MODY, обусловленный мутацией в гене инсулина // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №1. — С. 89-94. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12807>

TO CITE THIS ARTICLE:

Sechko EA, Kuraeva TL, Andrianova EA, Zilberman LI, Emelyanov AO, Laptev DN, Bezlepkina OB. MODY caused by a mutation in the insulin gene. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(1):89-94. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12807>

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.

