

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

Сахарный диабет

Diabetes mellitus

ТОМ 25
выпуск 4 (2022)

научно-практический
медицинский журнал



Эндокринологический
научный центр



РОССИЙСКАЯ
АССОЦИАЦИЯ
ЭНДОКРИНОЛОГОВ

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

УЧРЕДИТЕЛИ и ИЗДАТЕЛЬ:

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

«САХАРНЫЙ ДИАБЕТ»:

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

ИНДЕКСАЦИЯ:

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

Рекомендован ВАК

Импакт-фактор РИНЦ 2020

2,483*

*Первое место в России в разделе "Медицина
и здравоохранение" по двухлетнему импакт-фактору РИНЦ

КОНТАКТЫ РЕДАКЦИИ:

Адрес: 117036, Россия, Москва ул. Дм. Ульянова, 11
E-mail: journal@rae-org.ru
WEB: www.endojournals.ru
Телефон: +7 (495) 668-2079 доб.6004
Факс: +7 (499) 124-6203

Отпечатано в типографии:
ООО "Типография «Печатных Дел Мастер»
109518, г. Москва, 1-й Гривороновский пр-д, дом 4

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

Сдано в набор 22.08.2022 г.
Подписано в печать 28.09.2022 г.
Формат 60X90/8
Печать офсетная
Усл. печ. лист 8. Тираж 5000 экз.
Отпечатано с готовых диапозитивов

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

ПОДПИСКА:

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

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

Сахарный диабет

Том 25, №4

Июль-Август

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)
ХАЛИМОВ Ю.Ш., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)
AVOGARO A., MD, PhD (Падуя, Италия)
BATTILINO TADEJ, MD, PhD (Любляна, Словения)
LEVIT Sh., M.D., PhD (Хадера, Израиль)
RASA I., MD, Lecturer (Рига, Латвия)

FOUNDERS & PUBLISHER

Endocrinology Research Centre,
Russian Association of Endocrinologists

INDEXATION

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

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

*Q3 in "Internal Medicine" category

EDITORIAL CONTACT

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

E-mail: journal@rae-org.ru

WEB: www.endojournals.ru

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

Fax: +7 (499) 124-6203

PRINTING HOUSE

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

SUBSCRIPTION

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

T20795 - subscription index

PUBLICATION ETHICS

The journal is compliant with publication ethics standards by:

ICMJE – International Committee of Medical Journal Editors

WAME – World association of medical editors

COPE – Committee on publication ethics

ORI – The office of research integrity

CSE – Council of science editors

EASE – European Association of Science Editors

See journal's code of conduct:

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

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

Diabetes Mellitus

Vol. 25 Issue 4 July-August 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)
BATELINO T., MD, PhD (Ljubljana, Slovenia)
BERSTEIN L.M., MD, PhD, Professor (Saint-Petersburg, Russia)
BONDAR I.A., MD, PhD, Professor (Novosibirsk, Russia)
DEMIDOVA T.Y., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
DOGADIN S.A., MD, PhD, Professor (Krasnoyarsk, Russia)
GALSTYAN G.R., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
GUSEV E.I., MD, PhD, Professor, Member of RAS* (Moscow, Russia)
KARPOV R.S., MD, PhD, Professor, Member of RAS* (Tomsk, Russia)
KARPOV Yu.A., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
KHALIMOV Yu.Sh., MD, PhD, Professor (Saint-Petersburg, Russia)
KLIMONTOV V.V., MD, PhD, Professor (Novosibirsk, Russia)
KURAEVA T.L., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
LEVIT Sh., M.D., PhD (Hadera, Israel)
LIPATOV D.V., MD, PhD (Moscow, Russia)
MAYOROV A.Yu., MD, PhD (Moscow, Russia)
MEL'NICHENKO G.A., MD, PhD, Professor, Member of RAS* (Moscow, Russia)
MKRTUMYAN A.M., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
MOKHORT T.V., MD, PhD, Professor (Minsk, Belarus)
NELAEVA A.A., MD, PhD, Professor (Tyumen, Russia)
NOSIKOV V.V., Doctor in Biology, Professor (Moscow, Russia)
PALTSEV M.A., MD, PhD, Member of RAS* (Moscow, Russia)
PETERKOVA V.A., MD, PhD, Prof., Member of RAS* (Moscow, Russia)
PETUNINA N.A., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
RASA I., MD, Lecturer (Riga, Latvia)
STAROSTINA E.G., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
SUPLOTOVA L.A., MD, PhD, Professor (Tyumen, Russia)
VALEEVA F.V., MD, PhD, Professor (Kazan, Russia)
VOROBYEV S.V., MD, PhD, Professor (Rostov-on-Don, Russia)
ZALEVSKAYA A.G., MD, PhD, Associate Professor (Saint-Petersburg, Russia)

СОДЕРЖАНИЕ TABLE OF CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		ORIGINAL STUDIES
И.А. Михайлов, В.В. Омеляновский, М.В. Шестакова, Н.Г. Мокрышева ФОРМИРОВАНИЕ СИСТЕМЫ ЦЕЛЕВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДЛЯ РЕЙТИНГОВАНИЯ И ИНТЕГРАЛЬНОЙ ОЦЕНКИ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ОРГАНИЗАЦИИ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В СУБЪЕКТАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ	304	Mikhailov I.A., Omelyanovsky V.V., Shestakova M.V., Mokrysheva N.G. FORMATION OF A SYSTEM OF TARGET INDICATORS FOR RATING AND INTEGRAL EVALUATION OF THE EFFICIENCY OF THE ORGANIZATION OF THE PROVISION OF MEDICAL CARE TO PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS IN THE RUSSIAN FEDERATION REGIONS
А.Д. Пономарев, Г.Ю. Сазанова, М.А. Куницына, Л.М. Терина, А.А. Войтешак АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 И 2 ТИПА, ПРОЖИВАЮЩИХ В ГОРОДСКОЙ И СЕЛЬСКОЙ МЕСТНОСТИ САРАТОВСКОЙ ОБЛАСТИ (ПО ДАННЫМ ФЕДЕРАЛЬНОГО РЕГИСТРА БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ)	313	Ponomarev A.D., Sazanova G.Y., Kunitsyna M.A., Terina L.M., Vojteshak A.A. ANALYSIS OF THE HEALTH STATUS OF PATIENTS WITH TYPE 1 AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS LIVING IN URBAN AND RURAL AREAS OF THE SARATOV REGION (ACCORDING TO THE DATA OF THE FEDERAL REGISTER OF PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS)
Ф.А. Хайдарова, А.В. Алиева, Д.М. Бердыкулова, Н.У. Алимова, Д.З. Халилова, И.М. Тожиева СТРУКТУРА СМЕРТНОСТИ СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН ВО ВРЕМЯ ПАНДЕМИИ COVID-19	322	Khaydarova F.A., Alieva A.V., Berdikulova D.M., Alimova N.U., Khalilova D.Z., Tojjeva I.M. STRUCTURE OF MORTALITY AMONG PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS IN THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN DURING COVID-19 PANDEMIA
Е.Г. Старостина, М.Н. Володина, И.В. Старостин ДЕПРЕССИЯ, КОГНИТИВНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И ДРУГИЕ ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С 5-ЛЕТНЕЙ ОБЩЕЙ СМЕРТНОСТЬЮ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА: ПИЛОТНОЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	327	Starostina E.G., Volodina M.N., Starostin I.V. DEPRESSION, COGNITIVE DYSFUNCTION AND OTHER FACTORS ASSOCIATED WITH 5-YEAR OVERALL MORTALITY IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS: A PILOT PROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY
Р.В. Роживанов, М.О. Чернова, Г.А. Мельниченко, М.В. Шестакова, Н.Г. Мокрышева ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ И ОТЯГОЩАЮЩИЕ ФАКТОРЫ СИНДРОМА ГИПОГОНАДИЗМА У МУЖЧИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА	338	Rozhivanov R.V., Chernova M.O., Mel'nichenko G.A., Shestakova M.V., Mokrysheva N.G. THE INCIDENCE AND AGGRAVATING FACTORS OF MALE HYPOGONADISM IN TYPE 2 DIABETES
В.В. Климонтов, Ю.Ф. Семенова, А.И. Корбут ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ВЫСОКОЙ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬЮ ГЛИКЕМИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА	347	Klimontov V.V., Semenova J.F., Korbut A.I. FACTORS ASSOCIATED WITH HIGH GLUCOSE VARIABILITY IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES
В.М. Анохина, Н.С. Бордан, Ю.И. Яшков, А.С. Орлова ОСОБЕННОСТИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ МОРБИДНОГО ОЖИРЕНИЯ И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА С ПРИМЕНЕНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ МОДИФИКАЦИЙ БИЛИОПАНКРЕАТИЧЕСКОГО ШУНТИРОВАНИЯ С ПРОДОЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИЕЙ ЖЕЛУДКА	358	Anohina V.M., Bordan N.S., Yashkov Y.I., Orlova A.S. CHARACTERISTICS OF CARBOHYDRATE METABOLISM IN THE SURGICAL TREATMENT OF MORBID OBESITY AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS USING VARIOUS MODIFICATIONS OF BILIOPANCREATIC DIVERSION WITH DUODENAL SWITCH
А.С. Судницын, Т.А. Ступина, Т.Н. Варсегова, М.В. Стогов, Е.А. Киреева, И.Н. Мезенцев ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОСТЕОМИЕЛИТИЧЕСКОГО ОЧАГА У ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ОСТЕОАРТРОПАТИЕЙ (СТОПА ШАРКО)	368	Sudnitsyn A.S., Stupina T.A., Varsegova T.N., Stogov M.V., Kireeva E.A., Mezentssev I.N. PATHOMORPHOLOGICAL AND PATHOCHEMICAL CHARACTERISTIC OF THE OSTEOMYELITIS FOCUS IN PATIENTS WITH DIABETIC OSTEOARTHROPATHY (CHARCOT FOOT)
Н.А. Черникова, Л.Л. Камынина, А.С. Аметов, Д.А. Сычев КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТОВ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ С ПОЗИЦИИ КАРДИОПРОТЕКТИВНОГО ПОДХОДА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ПО ДАННЫМ ГЛЮКОКАРДИОМОНИТОРИРОВАНИЯ	378	Chernikova N.A., Kamynina L.L., Ametov A.S., Sychov D.A. THE CLINICAL ASPECTS OF THE SULPHONYLUREA COMPOUNDS FROM THE POSITION OF THE CARDIOPROTECTIVE APPROACH AT PATIENT WITH TYPE 2 DIABETES, USING GLUCOCARDIOMONITORING
ОБЗОР		REVIEW
Т.Н. Маркова, В.О. Яворская РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ТЕРАПИИ ГЕМОДИАЛИЗОМ	388	Markova T.N., Yavorskaya V.O. PREVALENCE OF CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS IN PATIENTS WITH END-STAGE RENAL DISEASE ON HEMODIALYSIS THERAPY
Т.Е. Пылаев, И.В. Смышляева, Э.Б. Попыхова РЕГЕНЕРАЦИЯ В-КЛЕТОК ОСТРОВКОВОГО АППАРАТА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	395	Pylaev T.E., Smyshlyayeva I.V., Poppyhova E.B. REGENERATION OF B-CELLS OF THE ISLET APPARATUS OF THE PANCREAS. LITERATURE REVIEW
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ		CASE REPORT
Е.В. Покровская, Е.С. Жгун, Е.А. Шестакова, И.А. Скляник, И.В. Федюшкина, Е.И. Олехнович, Д.Н. Конанов, Д.А. Кардонский, Ю.В. Кислун, Е.А. Сорокина, Л.И. Зильберман, Н.В. Зайцева, Е.Н. Ильина, В.М. Говорун, М.В. Шестакова ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ФЕКАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА У СИБСОВ С ОЖИРЕНИЕМ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	405	Pokrovskaya E.V., Zhgun E.S., Shestakova E.A., Sklyanik I.A., Fedushkina I.V., Olekhnovich E.I., Konanov D.N., Kardonsky D.A., Kislun Y.V., Sorokina E.A., Zilberman L.I., Zaytseva N.V., Ilina E.N., Govorun V.M., Shestakova M.V. FECAL MICROBIOTA TRANSPLANTATION IN THE FORMAT OF COMPLEX THERAPY IN OBESIVE SIBLINGS: CLINICAL CASE

ФОРМИРОВАНИЕ СИСТЕМЫ ЦЕЛЕВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДЛЯ РЕЙТИНГОВАНИЯ И ИНТЕГРАЛЬНОЙ ОЦЕНКИ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ОРГАНИЗАЦИИ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В СУБЪЕКТАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



© И.А. Михайлов^{1,2*}, В.В. Омеляновский^{1,3}, М.В. Шестакова⁴, Н.Г. Мокрышева⁴

¹Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи, Москва

²Национальный НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко, Москва

³Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва

⁴Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

ЦЕЛЬ. Формирование системы целевых показателей для рейтингования и интегральной оценки результативности и эффективности организации оказания медицинской помощи пациентам с сахарным диабетом (СД) в субъектах Российской Федерации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Исследование проводилось путем экспертного опроса в форме структурированного интервью. На 1-м этапе производился первичный отбор показателей. На 2-м этапе происходил отбор экспертов в соответствии с критериями включения, и уровень компетентности эксперта оценивался на основе опроса самооценки. Далее были сформулированы критерии для экспертной оценки значимости отобранных показателей в соответствии с принципами, используемыми при разработке национальных и федеральных проектов. Показатели были разделены на две группы: дополнительные (процессные) и основные (результатирующие). Для количественной оценки степени совпадения ответов экспертов рассчитывался коэффициент конкордации Кендалла (W). Значимость различий оценивалась с использованием непараметрического критерия Фридмана.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Для использования в качестве целевых показателей рекомендуются показатели с высокой степенью согласованности мнений экспертов и наличием статистической значимости по коэффициенту конкордации. По результатам проведенного исследования данным требованиям удовлетворяют следующие основные и дополнительные показатели: смертность от сердечно-сосудистых осложнений пациентов с СД 2 типа (СД2), человек на 100 тыс. населения; доля пациентов с СД 1 типа (СД1) и СД2, обеспеченных медицинскими изделиями, от общего числа пациентов с СД1 и СД2, процент; доля пациентов с СД1 и СД2 с высокими ампутациями от числа всех пациентов с СД1 и СД2 с любыми ампутациями, процент; и другие показатели.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В ходе проведенного исследования были отобраны показатели (индикаторы), которые могут быть использованы и для интегрального рейтингования субъектов Российской Федерации, и при формировании федеральных проектов или ведомственных целевых программ. Результаты проведенного исследования также могут быть использованы для организации системы мониторинга эффективности реализации данных проектов и программ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: целевые показатели; организация оказания медицинской помощи; сахарный диабет; результативность; эффективность; интегральный рейтинг; федеральный проект

FORMATION OF A SYSTEM OF TARGET INDICATORS FOR RATING AND INTEGRAL EVALUATION OF THE EFFICIENCY OF THE ORGANIZATION OF THE PROVISION OF MEDICAL CARE TO PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS IN THE RUSSIAN FEDERATION REGIONS

© Ilya A. Mikhailov^{1,2*}, Vitaliy V. Omelyanovsky^{1,3}, Marina V. Shestakova⁴, Natalia G. Mokrysheva⁴

¹Center of Expertise and Quality Control, Moscow, Russia

²N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russia

³Russian Medical Academy for Continuous Professional Education, Moscow, Russia

⁴Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

AIM: Formation of a system of target indicators for rating and integral assessment of the effectiveness and efficiency of the organization of medical care for patients with diabetes mellitus in the Russian Federation regions.

MATERIALS AND METHODS: The study was an expert survey in the form of a structured interview. At the first stage, we performed the primary selection of indicators. At the second stage, the selection of experts took place in accordance with the inclusion criteria, and the assessment of the level of expert competence was assessed based on a self-assessment survey. Further, criteria we formulated for expert evaluation of the significance of the selected indicators in accordance with the principles used in the development of national and federal projects. The indicators were divided into two groups: additional (process) and main (outcome). To quantify the degree of agreement between the experts' answers, Kendall's concordance coefficient (W) was calculated. The significance of differences was assessed using the nonparametric Friedman test.



RESULTS: Only indicators with a high degree of agreement between experts and the presence of statistical significance in terms of the concordance coefficient are recommended as target indicators. The following main and additional indicators satisfy these requirements: mortality from cardiovascular complications of type 2 diabetes (people per 100,000 population); the proportion of patients with type 1 and 2 diabetes mellitus provided with medical devices out of the total number of patients with type 1 and 2 diabetes mellitus (percentage); the proportion of patients with type 1 and 2 diabetes mellitus with high amputations of all patients with type 1 and 2 diabetes mellitus with any amputations (percentage); and other indicators.

CONCLUSION: We selected indicators that can be used both for the integral rating of the constituent entities of the Russian Federation, and in the formation of federal projects or departmental target programs. The results of the study can also be used to organize a system for monitoring the effectiveness of the implementation of these projects and programs.

KEYWORDS: target indicators; organization of medical care; diabetes mellitus; effectiveness; efficiency; integral rating; federal project

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) относится к категории социально значимых неинфекционных заболеваний с эпидемическими темпами роста распространенности. Согласно опубликованным оценкам ВОЗ, в 2019 г. диабет стал девятой ведущей причиной смерти в мире и непосредственной причиной 1,5 миллиона случаев смерти [1–3]. В Российской Федерации, как и во всех странах мира, отмечается значимый рост распространенности СД. По данным Федерального регистра СД в России на 1 января 2021 года состояло на диспансерном учете 4 799 552 человека (3,23% населения), из них: 92,5% (4 434 876) — пациенты с СД 2 типа (СД2), 5,5% (265 400) — пациенты с СД 1 типа (СД1) и 2% (99 276) — пациенты с другими типами СД, в том числе 9 400 женщин с гестационным СД [4]. Однако эти данные недооценивают реальное количество пациентов, поскольку учитывают только выявленные и зарегистрированные случаи заболевания. Так, результаты масштабного российского эпидемиологического исследования NATION подтверждают, что диагностируется лишь 54% случаев СД2. Таким образом, реальная численность пациентов с СД в Российской Федерации не менее 10 млн человек (около 7% населения) [5]. В 70–80% случаев СД приводит к развитию сердечно-сосудистых, цереброваскулярных заболеваний, патологии органа зрения, что повышает риск развития заболеваний сердца в 2 раза, слепоты в 10 раз, гангрены и ампутаций нижних конечностей в 15–40 раз [6].

Показано, что для принятия эффективных управленческих решений на национальном уровне, способствующих повышению результативности оказания медицинской помощи пациентам с СД, необходимо выстраивание системы соответствующих индикаторов. Так, на национальном уровне эффективными индикаторами эффективности оказания медицинской помощи пациентам с СД являются как процессные показатели — доля пациентов, которым выполнено хотя бы одно исследование уровня гликированного гемоглобина за год, и доля пациентов, которым ежегодно выполняется хотя бы одно исследование на уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), так и результирующие показатели — доля пациентов с самым последним уровнем холестерина ЛПНП менее 130 мг/дл и доля пациентов с последним уровнем артериального давления менее 140/90 мм рт.ст. [7, 8].

Перечисленные выше факты свидетельствуют о необходимости разработки системы оперативного мониторинга показателей эффективности и результативности медицинской помощи, оказываемой пациентам с СД, как на уровне субъектов Российской Федерации, так

и на федеральном уровне. Однако отбор таких показателей (индикаторов) сопряжен с целым рядом сложностей, а именно с большим количеством осложнений СД и необходимостью оценки вклада СД в развитие сердечно-сосудистых, цереброваскулярных заболеваний, болезней почек и иных болезней, в том числе вклада СД в смертность от этих причин.

В настоящее время в Российской Федерации используется множество разнородных показателей (индикаторов), связанных с СД, которые мониторируются различными ведомствами. В связи с этим крайне актуальными являются формирование и экспертная оценка (валидация) единой системы показателей, характеризующих эффективность и результативность оказания медицинской помощи пациентам с СД на уровне субъекта Российской Федерации, которая, в том числе, может быть использована при формировании федеральных проектов или ведомственных целевых программ, направленных на совершенствование оказания медицинской помощи пациентам с СД.

Таким образом, целью нашего исследования являлось формирование системы целевых показателей для рейтингования и интегральной оценки результативности и эффективности организации оказания медицинской помощи пациентам с СД в субъектах Российской Федерации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось путем экспертного опроса в форме структурированного интервью, которое проходило в несколько этапов. На первом этапе производился первичный отбор показателей на основании анализа аналитических отчетов по результатам выездных мероприятий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в субъекты РФ за 2020 и 2021 гг., а также годовых публичных отчетов ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России за 2020 и 2021 гг.

На втором этапе происходил отбор экспертов на основании следующих критериев включения:

- наличие добровольного информированного согласия эксперта на участие в исследовании;
- наличие высшего медицинского образования по анализируемому профилю медицинской помощи;
- трудовой стаж по анализируемому профилю медицинской помощи от 10 лет и более;
- опыт работы на руководящих, административных или управленческих должностях от 10 лет и более;
- «высокий» уровень компетентности экспертов, оцененный на основании коэффициента уровня компетентности.

Уровень компетентности эксперта оценивался на основе опроса самооценки [9], который позволил рассчитать суммарный индекс компетентности (k) каждого эксперта. Каждому эксперту предлагалось оценить уровень своих компетенций по трем направлениям: k_1 — численное значение самооценки экспертом уровня теоретических знаний предмета исследования; k_2 — численное значение самооценки экспертом уровня практических знаний (опыта) предмета исследования; k_3 — числовое значение самооценки экспертом уровня способности прогнозировать будущее развитие или состояние предмета исследования. Каждое из трех направлений оценивается экспертами по следующей шкале: «высокий уровень» — 1 балл; «средний уровень» — 0,5 балла; «низкий уровень» — 0 баллов. Коэффициент компетентности эксперта (k) рассчитывался путем вычисления среднего арифметического от значений k_1 , k_2 и k_3 . В исследование включались только эксперты, после опроса которых коэффициент компетентности составил от 0,8 до 1 балла.

Далее были сформулированы критерии для экспертной оценки значимости отобранных показателей в соответствии с принципами, используемыми при разработке национальных и федеральных проектов*. В частности, показатели были разделены на две группы: дополнительные (процессные) и основные (результатирующие). В первую группу по результатам первичного отбора вошло 16 показателей; во вторую группу — 5 показателей.

Дополнительные (процессные) показатели оценивались каждым экспертом от 1 до 5 баллов по следующим критериям:

- степень детализации основного показателя дополнительным показателем (степень количественного вклада дополнительного показателя в достижение основного показателя) (критерий 1.1);
- степень общественной значимости результата (ОЗР) от достижения показателя (критерий 1.2);
- возможность точного количественного измерения показателя (соответствие показателя критериям счетности) (критерий 1.3);
- возможность формирования помесечного или поквартального плана достижения дополнительного показателя (критерий 1.4).

Основные (результатирующие) показатели оценивались каждым экспертом от 1 до 5 баллов по следующим критериям:

- степень вклада основного показателя в достижение показателей национального проекта (критерий 2.1);
- возможность детализации основного показателя через дополнительные показатели (критерий 2.2);
- степень общественной значимости результата (ОЗР) от достижения показателя (критерий 2.3);
- возможность точного количественного измерения показателя — соответствие показателя критериям счетности (критерий 2.4);
- возможность формирования помесечного или поквартального плана достижения основного показателя (критерий 2.5).

* «Методические указания по разработке национальных проектов (программ)» (утв. президиумом Совета при Президенте РФ по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол от 14.10.2019 № 12).

После проведения экспертного опроса (анкетирования) оценивалась согласованность экспертных мнений. Для количественной оценки степени совпадения ответов экспертов применяется коэффициент конкордации Кендалла (W) [10], который представляет собой число от 0 до 1, характеризующее степень согласованности мнений экспертов (в виде рангов) по совокупности критериев. При значении коэффициента $W < 0,3$ согласованность мнений экспертов считается неудовлетворительной, при значениях $0,3 < W < 0,7$ согласованность мнений экспертов считается средней и при $W > 0,7$ согласованность ранжирования мнений экспертов считается высокой. Значимость различий оценивалась с использованием непараметрического критерия Фридмана. Статистическая обработка производилась в программе Statistica 10 (StatSoft, USA).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего в экспертном опросе (анкетировании) приняло участие 10 экспертов ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, каждый из которых соответствовал всем критериям включения, изложенным выше. Средний коэффициент компетентности экспертов составил 0,97.

Из выбранных на этапе первичного отбора 16 дополнительных показателей и 5 основных показателей минимально допустимый коэффициент конкордации Кендалла $W > 0,1$ был получен для 8 дополнительных показателей и всех 5 основных показателей, для которых далее будут представлены подробные результаты анализа.

Сводные результаты экспертного опроса по отбору дополнительных (процессных) показателей представлены в таблице 1 и на рисунке 1. Показатели ранжировались по двум индикаторам: итоговому рейтингу показателя, который представляет собой сумму средних значений оценок экспертов по критериям 1.1–1.4.

По результатам исследования установлено, что наибольшим итоговым рейтингом характеризуется показатель «доля пациентов с СД2, обеспеченных инновационными неинсулиновыми сахароснижающими препаратами с доказанным кардиопротективным эффектом, от общего числа пациентов с СД2, процент» — 18,833 баллов.

Показатель «доля пациентов с СД1 и СД2, обеспеченных медицинскими изделиями (тест-полосками для определения уровня глюкозы в крови, или системами непрерывного мониторингов уровня глюкозы в крови, или инсулиновыми помпами и расходных материалов для них), от общего числа пациентов с СД1 и СД2, процент» характеризуется итоговым рейтингом 18,125 балла; показатель «доля пациентов с СД1 и СД2 с высокими ампутациями от всех пациентов с СД1 и СД2, процент» — 17,500 балла; показатель «доля пациентов с СД1 и СД2, достигших уровня HbA_{1c} менее или равного 7% на конец года, от числа пациентов с СД1 и СД2, охваченных исследованием HbA_{1c} с помощью лабораторных методов, процент» — 17,000 балла; показатель «доля пациентов с СД1 и СД2, нуждающихся в заместительной почечной терапии, от числа всех пациентов с СД1 и СД2, имеющих хроническую болезнь почек (ХБП), процент» — 17,000 балла.

Таблица 1. Результаты экспертного опроса (анкетирования) по отбору дополнительных (процессных) показателей

Наименование показателя	Итоговый рейтинг показателя (баллы)	Коэффициент конкордации Кендалла (W)	p-значение (критерий Фридмана)	Критерий 1.1 (баллы)	Критерий 1.2 (баллы)	Критерий 1.3 (баллы)	Критерий 1.4 (баллы)
Доля пациентов с СД2, обеспеченных инновационными неинсулиновыми сахароснижающими препаратами с доказанным кардиопротективным эффектом, от общего числа пациентов с СД2 , процент	18,833	0,16667	0,39163	4,333	5,000	4,833	4,667
Доля пациентов с СД1 и СД2, обеспеченных медицинскими изделиями (тест-полосками для определения уровня глюкозы в крови, или системами непрерывного мониторингов уровня глюкозы в крови, или инсулиновыми помпами и расходных материалов для них), от общего числа пациентов с СД1 и СД2 , процент	18,125	0,51894	0,00598	3,750	5,000	4,750	4,625
Доля пациентов с СД1 и СД2 с высокими ампутациями от всех пациентов с СД1 и СД2 с любыми ампутациями , процент	17,500	0,67754	0,00674	4,667	5,000	4,333	3,500
Доля пациентов с СД1 и СД2, достигших уровня HbA_{1c} менее или равного 7% на конец года , от числа пациентов с СД1 и СД2, охваченных исследованием HbA_{1c} с помощью лабораторных методов , процент	17,000	0,33929	0,04315	4,750	4,125	4,000	4,125
Доля пациентов с СД1 и СД2, нуждающихся в заместительной почечной терапии , от числа всех пациентов с СД1 и СД2, имеющих ХБП , процент	17,000	0,625	0,01045	4,667	5,000	3,833	3,500
Доля пациентов с СД1 и СД2, охваченных исследованием HbA_{1c} с помощью лабораторных методов , от общего числа пациентов с СД1 и СД2 , процент	16,250	0,61667	0,002	3,250	3,375	4,750	4,875
Доля пациентов со слепотой, от числа всех пациентов с СД1 и СД2 с диабетической ретинопатией , процент	16,167	0,66981	0,00719	3,333	5,000	4,333	3,500
Доля с СД1 и СД2, которые прошли обучение в «школах для больных с СД» , от общего числа пациентов с СД1 и СД2 , процент	15,500	0,14423	0,32579	4,000	4,000	3,500	4,000

Еще три дополнительных показателя характеризовались итоговым рейтингом менее 17 баллов.

Среди перечисленных показателей наибольшим коэффициентом конкордации характеризовался показатель «доля пациентов с СД1 и СД2 с высокими ампутациями от всех пациентов с СД1 и СД2 с любыми ампутациями, процент» ($W=0,67754$), что соответствует средней согласованности мнений экспертов с выраженной тенденцией к высокой согласованности. Для этого же пока-

зателя была получена статистически значимая разница по коэффициенту конкордации в сравнении со всеми другими показателями ($p=0,00674$).

На второй позиции по коэффициенту конкордации оказался показатель «доля пациентов со слепотой, от всех пациентов с СД1 и СД2 с диабетической ретинопатией, процент» ($W=0,66981$), что также соответствует средней согласованности мнений экспертов с выраженной тенденцией к высокой согласованности. Для этого

Доля пациентов с СД1 и СД2, обеспеченных медицинскими изделиями (в том числе диагностическими средствами самоконтроля), от общего числа пациентов с СД1 и СД2, процент

Доля пациентов со слепотой (диабетической ретинопатией), от всех пациентов с СД1 и СД2, процент



Доля пациентов с СД1 и СД2 с высокими ампутациями от всех пациентов с СД1 и СД2, процент

Доля пациентов с СД1 и СД2, нуждающихся в заместительной почечной терапии, от всех пациентов с СД1 и СД2, имеющих ХБП, процент



Рисунок 1. Лепестковые диаграммы, иллюстрирующие согласованность мнений экспертов для дополнительных (процессных) показателей).

ФП — Федеральный проект; ОЗР — общественный значимый результат; ХБП — хроническая болезнь почек; СД — сахарный диабет

же показателя была получена статистически значимая разница по коэффициенту конкордации в сравнении со всеми другими показателями ($p=0,00719$).

Для всех остальных основных показателей была констатирована преимущественно средняя согласованность мнений экспертов и отсутствие статистической значимости различий.

Показатель «доля пациентов с СД1 и СД2, нуждающихся в заместительной почечной терапии, от всех пациентов с СД1 и СД2, имеющих ХБП, процент» характеризовался коэффициентом конкордации $W=0,625$, что соответствует средней согласованности мнений экспертов и статистической значимостью различий ($p=0,01045$).

Показатель «доля пациентов с СД1 и СД2, охваченных исследованием HbA_{1c} с помощью лабораторных

методов, от общего числа пациентов с СД1 и СД2, процент» характеризовался коэффициентом конкордации $W=0,61667$, что соответствует средней согласованности мнений экспертов и статистической значимостью различий ($p=0,002$).

Показатель «доля пациентов с СД1 и СД2, обеспеченных медицинскими изделиями (тест-полосками для определения уровня глюкозы в крови, или системами непрерывного мониторингирования уровня глюкозы в крови, или инсулиновыми помпами и расходных материалов для них), от общего числа пациентов с СД1 и СД2, процент» характеризовался коэффициентом конкордации $W=0,51894$, что соответствует средней согласованности мнений экспертов с тенденцией к низкой согласованности и статистической значимостью различий ($p=0,00598$).

Таблица 2. Результаты экспертного опроса (анкетирования) по отбору основных (результатирующих) показателей

Наименование показателя	Итоговый рейтинг показателя (баллы)	Коэффициент конкордации Кендалла (W)	p-значение (критерий Фридмана)	Критерий 2.1 (баллы)	Критерий 2.2 (баллы)	Критерий 2.3 (баллы)	Критерий 2.4 (баллы)	Критерий 2.5 (баллы)
Смертность от острых осложнений пациентов с СД1 и СД2 (от диабетических ком, терминальной стадии ХБП (ХБП С5), диабетической гангрены), человек на 100 тыс. населения	21,250	0,18406	0,20754	3,625	4,750	4,375	4,375	4,125
Смертность от острых осложнений пациентов с СД1 (от диабетических ком, терминальной стадии ХБП (ХБП С5), диабетической гангрены), от диабетической гангрены, человек на 100 тыс. населения	20,875	0,24891	0,09286	3,625	4,875	4,375	4,125	3,875
Смертность от сердечно-сосудистых осложнений пациентов с СД2, человек на 100 тыс. населения	20,667	0,72157	0,00168	5,000	4,500	5,000	3,333	2,833
Смертность от острых осложнений СД (от диабетических ком, терминальной стадии ХБП (ХБП С5), диабетической гангрены), человек на 100 тыс. населения	19,833	0,26974	0,16646	3,167	4,333	4,167	4,333	3,833
Смертность от сердечно-сосудистых осложнений пациентов с СД1, человек на 100 тыс. населения	19,167	0,52456	0,01347	4,167	4,167	4,833	3,333	2,667

Примечательно, что дополнительный показатель «доля пациентов с СД2, обеспеченных инновационными неинсулиновыми сахароснижающими препаратами с доказанным кардиопротективным эффектом, от общего числа пациентов с СД2, процент», получивший наибольший итоговый рейтинг, характеризовался низким коэффициентом конкордации ($W=0,16667$) и отсутствием статистической значимости ($p=0,39163$), а следовательно, несмотря на высокий итоговый рейтинг данного показателя, его использование в качестве целевого показателя для рейтингования и интегральной оценки результативности и эффективности организации оказания медицинской помощи пациентам с СД в субъектах Российской Федерации не рекомендуется.

Остальные дополнительные (процессные) показатели также характеризовались низкой согласованностью мнений экспертов (рис. 2).

Сводные результаты экспертного опроса по отбору основных (результатирующих) показателей представлены в табл. 2 и на рис. 2. Показатели ранжировались по двум индикаторам: итоговому рейтингу показателя, который представляет собой сумму средних значений оценок экспертов по критериям 2.1–2.5.

По результатам исследования установлено, что наибольшим итоговым рейтингом характеризуется показате-

тель «смертность от острых осложнений пациентов с СД1 и СД2 (от диабетических ком, терминальной стадии ХБП (ХБП С5), диабетической гангрены), человек на 100 тыс. населения» — 21,250 балла.

Показатель «смертность от острых осложнений СД1 (от диабетических ком, терминальной стадии ХБП (ХБП С5), диабетической гангрены), человек на 100 тыс. населения» характеризуется итоговым рейтингом 20,875 балла; показатель «смертность от сердечно-сосудистых осложнений пациентов с СД2, человек на 100 тыс. населения» — 20,667 балла; показатель «смертность от острых осложнений СД (от диабетических ком, терминальной стадии ХБП (ХБП С5), диабетической гангрены), человек на 100 тыс. населения» — 19,833 балла; показатель «смертность от сердечно-сосудистых осложнений СД1, человек на 100 тыс. населения» — 19,167 баллов.

Среди перечисленных показателей наибольшим коэффициентом конкордации характеризовался показатель «смертность от сердечно-сосудистых осложнений пациентов с СД2, человек на 100 тыс. населения» ($W=0,72157$), что соответствует высокой согласованности мнений экспертов. Для этого же показателя была получена статистически значимая разница по коэффициенту конкордации в сравнении со всеми другими показателями ($p=0,00168$).

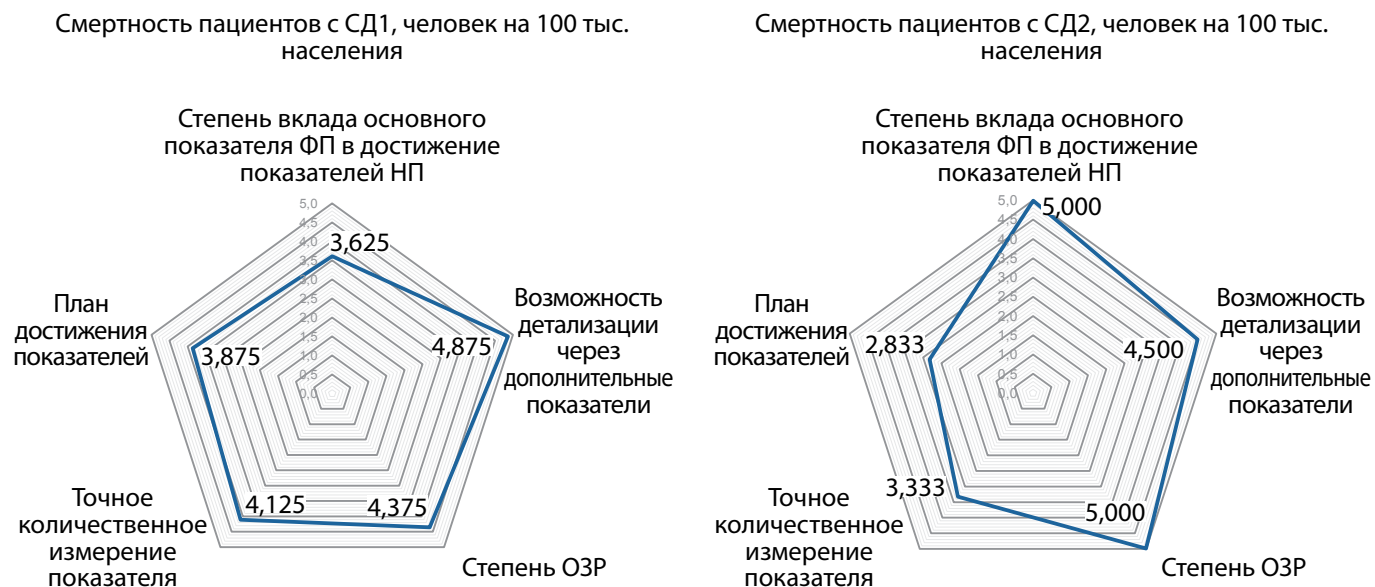


Рисунок 2. Лепестковые диаграммы, иллюстрирующие согласованность мнений экспертов для основных (результатирующих) показателей. ОЗР — общественный значимый результат; ФП — федеральный проект; НП — национальный проект

На второй позиции по коэффициенту конкордации оказался показатель «смертность от сердечно-сосудистых осложнений СД1, человек на 100 тыс. населения» ($W=0,52456$), что соответствует средней согласованности мнений экспертов. Для этого же показателя была получена статистически значимая разница по коэффициенту конкордации в сравнении со всеми другими показателями ($p=0,01347$).

Для всех остальных основных показателей были констатированы низкая согласованность мнений экспертов и отсутствие статистической значимости различий. Примечательно, что показатель «смертность от острых осложнений СД1 и СД2 (от диабетических ком, терминальной стадии ХБП (ХБП С5), диабетической гангрены), человек на 100 тыс. населения», получивший наибольший итоговый рейтинг, характеризовался низким коэффициентом конкордации ($W=18406$) и отсутствием статистической значимости ($p=0,20754$), а, следовательно, несмотря на высокий итоговый рейтинг данного показателя, его использование в качестве целевого показателя для рейтингования и интегральной оценки результативности и эффективности организации оказания медицинской помощи пациентам с СД в субъектах Российской Федерации не рекомендуется.

Показатель «смертность от острых осложнений пациентов с СД1 (от диабетических ком, терминальной стадии ХБП (ХБП С5), диабетической гангрены), человек на 100 тыс. населения» характеризовался низкой согласованностью мнений экспертов ($W=0,24891$) и отсутствием статистической значимости различий ($p=0,24891$).

Таким образом, для использования в качестве целевых показателей для рейтингования и интегральной оценки результативности и эффективности организации оказания медицинской помощи пациентам с СД в субъектах Российской Федерации рекомендуются показатели с высокой степенью согласованности мнений экспертов и наличием статистической значимости по коэффициенту конкордации относительно всех остальных показателей. По результатам проведенного исследования данным требованиям удовлетворяют следующие основные и дополнительные показатели.

- Смертность от сердечно-сосудистых осложнений пациентов с СД2, человек на 100 тыс. населения.
- Смертность от сердечно-сосудистых осложнений пациентов с СД1, человек на 100 тыс. населения.
- Доля пациентов с СД1 и СД2, обеспеченных медицинскими изделиями (тест-полосками для определения уровня глюкозы в крови, или системами непрерывного мониторингирования уровня глюкозы в крови, или инсулиновыми помпами и расходных материалов для них), от общего числа пациентов с СД1 и СД2, процент.
- Доля пациентов с СД1 и СД2 с высокими ампутациями от числа всех пациентов с СД1 и СД2 с любыми ампутациями, процент.
- Доля пациентов с СД1 и СД2, нуждающихся в заместительной почечной терапии, от всех пациентов с СД1 и СД2, имеющих ХБП, процент.
- Доля пациентов с СД1 и СД2, охваченных исследованием HbA_{1c} с помощью лабораторных методов, от общего числа пациентов с СД1 и СД2, процент.
- Доля пациентов со слепотой от всех пациентов с СД1 и СД2 с диабетической ретинопатией, процент.

Таким образом, перечисленные выше показатели могут быть рекомендованы в качестве целевых показателей при формировании федеральных проектов или ведомственных целевых программ, направленных на совершенствование оказания медицинской помощи пациентам с СД.

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе данного исследования была предложена и апробирована методика отбора показателей, характеризующих эффективность и результативность оказания медицинской помощи пациентам с СД на уровне субъекта Российской Федерации, и которые могут быть использованы как для интегрального рейтингования субъектов Российской Федерации, так и при формировании федеральных проектов или ведомственных целевых программ, направленных на совершенствование оказания медицинской помощи пациентам с СД.

Примечательно, что в сравнении с данными других исследований по отбору показателей для оценки организации оказания медицинской помощи пациентам с СД, в нашем исследовании высокую оценку со стороны опрошенных экспертов получили показатели, характеризующие обеспеченность пациентов медицинскими изделиями и лекарственными препаратами. А в случае зарубежных исследований предпочтение отдается преимущественно клиническим диагностическим показателям, таким как доля пациентов, которым проведены один или несколько тестов на гликированный гемоглобин ежегодно; доля пациентов с положительными тестами на микроальбуминурию в течение года; доля пациентов, ежегодно выполняющих хотя бы один тест на ЛПНП и иные показатели [7, 8].

Такое расхождение результатов может быть связано с низкой реальной обеспеченностью пациентов в Российской Федерации медицинскими изделиями и лекарственными препаратами, в том числе тест-полосками для определения уровня глюкозы в крови, системами непрерывного мониторинга уровня глюкозы в крови, или инсулиновыми помпами и расходных материалов для них, а также инновационными неинсулиновыми сахароснижающими препаратами с доказанным кардиопротективным эффектом.

Обращает на себя внимание, что среди отобранных по результатам исследования основных показателей отсутствуют показатели смертности от острых осложнений СД, что связано с крайне низким уровнем смертности пациентов с СД непосредственно и только от диабетической комы, диабетической гангрены и терминальной стадии ХБП. Эксперты отдали предпочтение показателям смертности от сердечно-сосудистых осложнений пациентов с СД1 и СД2, несмотря на большие сложности с кодированием причин смерти в случаях смерти пациентов от осложнений СД. Вероятно, в данном случае мнение экспертов связано с крайне высокой распространенностью сердечно-сосудистых осложнений СД и необходимостью оценки реального числа случаев смерти именно от осложнений СД.

Среди дополнительных показателей со средними или высокими уровнями согласованности мнений экспертов первую позицию по итоговому рейтингу занял показатель, характеризующий обеспеченность пациентов с СД, в том числе диагностическими средствами самоконтроля, что может быть связано с необходимостью предотвращения системных инвалидизирующих осложнений

СД за счет постоянного мониторинга уровня глюкозы в крови и своевременного приема пациентами сахароснижающих препаратов.

Также показательно, что большую часть дополнительных показателей со средними или высокими уровнями согласованности мнений экспертов составляют показатели, характеризующие распространенность инвалидизирующих осложнений СД, а именно: высоких ампутаций нижних конечностей, терминальных стадий ХБП с необходимостью заместительной почечной терапии и слепоты вследствие диабетической ретинопатии. Это может быть объяснено тем, что данные дополнительные показатели во многом являются результирующими, то есть показывают реальную результативность всех диагностических и лечебных мероприятий непосредственно для пациента с СД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного исследования были отобраны показатели (индикаторы), характеризующие эффективность и результативность оказания медицинской помощи пациентам с СД на уровне субъекта Российской Федерации, которые могут быть использованы и для интегрального рейтингования субъектов Российской Федерации, и при формировании федеральных проектов или ведомственных целевых программ, направленных на совершенствование оказания медицинской помощи пациентам с СД.

Результаты проведенного исследования также могут быть использованы для организации системы мониторинга эффективности реализации данных проектов и программ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Финансирование. Работа выполнена в рамках бюджетного финансирования по месту работы авторов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Михайлов И.А. — концепция, получение, анализ данных, интерпретация результатов, написание статьи; Омеляновский В.В. — концепция, редактирование; Шестакова М.В. — концепция, получение данных, редактирование; Мокрышева Н.Г. — концепция, редактирование. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Steinmetz JD, Bourne RRA, Briant PS, et al. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Heal*. 2021;9(2):e144-e160. doi: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30489-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30489-7)
2. Lin X, Xu Y, Pan X, et al. Global, regional, and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: an analysis from 1990 to 2025. *Sci Rep*. 2020;10(1):14790. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-71908-9>
3. Sarwar N, Gao P, Seshasai SRK, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215-2222. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60484-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60484-9)
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клиничко-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>
5. Dedov II, Shestakova MV, Benedetti MM, et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the adult Russian population (NATION study). *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;115:90-95. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.02.010>

6. Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., и др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? // *Терапевтический архив*. — 2019. — Т. 91. — №10. — С. 4-13. [Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Diabetes epidemiology in Russia: what has changed over the decade? *Therapeutic Archive*. 2019;91(10):4-13. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.10.000364>
7. Nicolucci A, Greenfield S, Matke S. Selecting indicators for the quality of diabetes care at the health systems level in OECD countries. *Int J Qual Heal Care*. 2006;18(S1):26-30. doi: <https://doi.org/10.1093/intqhc/mzl023>
8. Attal S, Mahmoud MH, Aseel MT, et al. Indicators of Quality of Clinical Care for Type 2 Diabetes Patients in Primary Health Care Centers in Qatar: A Retrospective Analysis. *Int J Endocrinol*. 2019;2019:1-9. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/3519093>
9. Горшков МК, Шереги ФЭ. *Прикладная социология: методология и методы*. М.: Альфа-М, ИНФРА-М; 2009. 416 с. [Gorshkov MK, Sheregi FE. *Prikladnaya sotsiologiya: metodologiya i metody*. Moscow: Al'fa-M, INFRA-M; 2009. 416 p. (In Russ.)].
10. Willerman B. The adaptation and use of Kendall's Coefficient of Concordance (W) to sociometric-type rankings. *Psychol Bull*. 1955;52(2):132-133. doi: <https://doi.org/10.1037/h0041665>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Михайлов Илья Александрович [Ilya A. Mikhailov, MD]**; адрес: Россия, 109028, Москва, Хохловский переулок, вл. 10, стр. 5 [address: Russia, 109028, Moscow, Khokhlovsky lane, vl. 10, page 5]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8020-369X>; eLibrary SPIN: 5798-0749; e-mail: mikhailov@rosmedex.ru

Омельяновский Виталий Владимирович, д.м.н., проф. [Vitaly V. Omelyanovsky, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1581-0703>; eLibrary SPIN: 1776-4270; e-mail: office@rosmedex.ru

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

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; eLibrary SPIN: 5624-3875; e-mail: parathyroid.enc@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Михайлов И.А., Омельяновский В.В., Шестакова М.В., Мокрышева Н.Г. Формирование системы целевых показателей для рейтингования и интегральной оценки результативности и эффективности организации оказания медицинской помощи пациентам с сахарным диабетом в субъектах Российской Федерации // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №4. — С. 304-312. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12925>

TO CITE THIS ARTICLE:

Mikhailov IA, Omelyanovsky VV, Shestakova MV, Mokrysheva NG. Formation of a system of target indicators for rating and integral evaluation of the efficiency of the organization of the provision of medical care to patients with diabetes mellitus in the Russian Federation regions. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(4):304-312. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12925>

АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 И 2 ТИПА, ПРОЖИВАЮЩИХ В ГОРОДСКОЙ И СЕЛЬСКОЙ МЕСТНОСТИ САРАТОВСКОЙ ОБЛАСТИ (ПО ДАННЫМ ФЕДЕРАЛЬНОГО РЕГИСТРА БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ)



© А.Д. Пономарев¹, Г.Ю. Сазанова^{1*}, М.А. Куницына¹, Л.М. Терина², А.А. Войтешак¹

¹Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов

²Областной медицинский эндокринологический центр, Саратов

ОБОСНОВАНИЕ. Всемирная организация здравоохранения рассматривает сахарный диабет (СД) как значимую проблему общественного здравоохранения, считая это заболевание одной из четырех приоритетных неинфекционных болезней. В течение последних нескольких десятилетий распространенность СД неуклонно растет и представляет собой существенную угрозу общественному здоровью мирового населения. В связи с территориальными особенностями проживания и доступностью медицинской помощи жителям городской и сельской местности исследования, включающие анализ заболеваемости СД, инвалидности и смертности городского и сельского населения от осложнений этого заболевания, являются одним из важных механизмов мониторинга состояния здоровья населения, что предопределяет совершенствование и реализацию стратегий, направленных на улучшение демографической ситуации. **ЦЕЛЬ.** Провести сравнительный ретроспективный анализ показателей здоровья больных СД 1 и 2 типа (СД1 и СД2), проживающих в городской и сельской местности Саратовской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Сведения о продолжительности жизни, заболеваемости, осложнениях, причинах инвалидности, непосредственных причинах смерти больных СД1 и СД2, проживающих на территории Саратовской области в городской и сельской местности, получены из Федерального регистра больных СД; сведения о численности городского и сельского населения Саратовской области получены из официальных статистических источников, опубликованных на сайте Федеральной службы государственной статистики. Использовались математический, статистический и аналитический методы исследования. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Microsoft Excel 2019. Проводилась оценка достоверности разности средних и относительных величин с помощью t-критерия Стьюдента. Наличие связи между признаками определялось с применением коэффициента Пирсона. Для сравнения совокупностей по количественным признакам использовался U-критерий Манна-Уитни. Уровень значимости определен при $t > 2$ и $p < 0,05$. Данные представлялись в виде $P \pm m$, где P — относительная величина, а m — ее стандартная ошибка, и $M \pm m$, где M — средняя величина, а m — ее стандартная ошибка.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Отмечена более высокая средняя продолжительность жизни у лиц с СД2 независимо от места проживания в сравнении с аналогичным показателем по Саратовской области. Средняя продолжительность жизни больных СД1 ниже аналогичного показателя в Саратовской области на 18 лет у проживающих в городской местности и на 17 лет — у сельских жителей. Отмечается превышение уровней первичной и общей заболеваемости у лиц, страдающих СД1 и СД2 и проживающих в сельской местности над аналогичными показателями городских жителей. Основными причинами смерти как у городских, так и сельских пациентов с СД1 и СД2 являются: хроническая сердечно-сосудистая недостаточность, нарушение мозгового кровообращения и острые сердечно-сосудистые заболевания. Показатели инвалидности у больных СД2, проживающих в городской местности, ниже, чем у сельских жителей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Анализ данных Федерального регистра больных СД в Саратовской области показал высокие уровни первичной и общей заболеваемости, инвалидности и смертности у больных СД1 и СД2, проживающих в сельской местности. Также выявлены часто возникающие осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы у всех больных СД1 и СД2 независимо от места проживания. Взаимосвязь между уровнями заболеваемости, смертности, инвалидности, частотой развития осложнений и местом жительства пациентов с СД1 и СД2 статистически незначима.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 1 и 2 типа; показатели здоровья, городское и сельское население

ANALYSIS OF THE HEALTH STATUS OF PATIENTS WITH TYPE 1 AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS LIVING IN URBAN AND RURAL AREAS OF THE SARATOV REGION (ACCORDING TO THE DATA OF THE FEDERAL REGISTER OF PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS)

© Artem D. Ponomarev¹, Galina Yu. Sazanova^{1*}, Marina A. Kunitsyna¹, Ljudmila M. Terina², Aleksandr A. Vojteshak¹

¹Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russia

²Regional Medical Endocrinology Center, Saratov, Russia

BACKGROUND: The World Health Organization considers diabetes mellitus as a significant public health problem, including this disease as one of the four priority noncommunicable diseases. Over the past few decades, the prevalence of diabetes has been steadily increasing and represents a significant threat to the public health of the world's population. In connection with the territorial features of residence and the availability of medical care to residents of urban and rural areas, studies that include an analysis of the incidence of diabetes mellitus, disability and mortality of the urban and rural population from complications of this disease are one of the important mechanisms for monitoring the health status of the population, which predetermines the improvement and implementation strategies aimed at improving the demographic situation.

AIM: To conduct a comparative retrospective analysis of the health indicators of patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus living in urban and rural areas of the Saratov region.

MATERIALS AND METHODS: Information on life expectancy, morbidity, complications, causes of disability, direct causes of death in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus living in the Saratov region in urban and rural areas was obtained from the Federal Register of Patients with Diabetes; information on the urban and rural population of the Saratov region was obtained from official statistical sources published on the website of the Federal State Statistics Service. Mathematical, statistical and analytical research methods were used. Statistical data processing was carried out using the Microsoft Excel 2019 program. The significance of the difference between the average and relative values was assessed using the Student's t-test. The presence of a relationship between the signs was determined using the Pearson coefficient. The Mann-Whitney U-test was used to compare populations by quantitative characteristics. The significance level was determined at $t > 2$ and $p < 0.05$. Data were presented as $P \pm m$, where P is the relative value and m is its standard error, and $M \pm m$, where M is the mean value and m is its standard error.

RESULTS: A higher average life expectancy was noted for people with type 2 diabetes, regardless of place of residence, in comparison with the same indicator in the Saratov region. The average life expectancy of patients with type 1 diabetes is 18 years lower than in the Saratov region for those living in urban areas and 17 years for rural residents. There is an excess of the levels of primary and general morbidity in people suffering from type 1 and 2 diabetes and living in rural areas over the same indicators of urban residents. The main causes of death in both urban and rural patients with type 1 and 2 diabetes are: chronic cardiovascular insufficiency, cerebrovascular accident and acute cardiovascular diseases. Disability rates in patients with type 2 diabetes living in urban areas are lower than in rural areas.

CONCLUSION: Analysis of data from the Federal Register of Patients with Diabetes Mellitus in the Saratov Region showed high levels of primary and general morbidity, disability and mortality in patients with type 1 and 2 diabetes living in rural areas. Also, frequently occurring complications from the cardiovascular system were identified in all patients with type 1 and type 2 diabetes, regardless of the place of residence. The relationship between the levels of morbidity, mortality, disability, the incidence of complications and the place of residence of patients with type 1 and type 2 diabetes is not statistically significant.

KEYWORDS: *diabetes mellitus type 1 and 2; health indicators; urban and rural population*

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рассматривает сахарный диабет (СД) как значимую проблему общественного здравоохранения, включив это заболевание в перечень четырех приоритетных неинфекционных болезней [1, 2]. В течение последних нескольких десятилетий распространенность СД неуклонно растет и представляет собой существенную угрозу общественному здоровью мирового населения [3–5].

По данным ВОЗ, за период с 2000 по 2019 гг. в мире фиксируется рост смертности от СД на 70%. СД является одной из причин максимального количества потерянных лет здоровой жизни. В 2020 г. СД впервые вошел в список 10 ведущих причин смертности [6].

В большинстве случаев течение диабета сопровождается проявлением осложнений со стороны различных органов и систем, которые являются основными причинами инвалидности и смерти этой группы пациентов [7]. В связи с территориальными особенностями проживания и доступностью медицинской помощи жителям городской и сельской местности исследования, включающие анализ заболеваемости СД, инвалидности и смертности городского и сельского населения от осложнений этого заболевания, являются одним из важных механизмов мониторинга состояния здоровья населения, что предопределяет совершенствование и реализацию стратегий, направленных на улучшение демографической ситуации.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

ЦЕЛЬ. Провести сравнительный ретроспективный анализ показателей здоровья больных СД 1 и 2 типа (СД1 и СД2), проживающих в городской и сельской местности Саратовской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

При проведении исследования изучены сведения о продолжительности жизни, заболеваемости, осложнениях, причинах инвалидности, непосредственных причинах смерти больных СД1 и СД2, проживающих на территории Саратовской области в городской и сельской местности, включенных в Федеральный регистр больных СД, предназначенный для мониторингирования эпидемиологической ситуации по диабетической патологии в пределах каждого региона, а также для ежегодного сбора и обработки статистического материала, касающегося динамики заболеваемости, смертности и инвалидности больных СД, за период с 2015 по 2020 г. Регистр содержит сведения о численности больных СД в зависимости от типа диабета и места проживания, их поло-возрастной структуре, средней продолжительности жизни, длительности течения СД на момент регистрации в Регистре, первичной заболеваемости и распространенности заболевания, наличии осложнений, непосредственных

причинах смерти, причинах инвалидности, проводимой терапии основного и сопутствующих заболеваний, результатах лабораторных исследований [8]. Сведения о численности городского и сельского населения Саратовской области получены из официальных статистических источников, опубликованных на сайте Федеральной службы государственной статистики [9]. Из Регистра в исследовании были задействованы следующие критерии включения:

- регион — Саратовская область;
- пациенты, стоящие на учете с СД1 и СД2 старше 18 лет. Критерии исключения из исследования:
- больные в возрасте до 18 лет;
- наличие иных типов диабета, кроме СД1 и СД2.

Сравнительный анализ состояния здоровья проводился по следующим показателям:

- распределение пациентов по полу и возрасту;
- распределение пациентов по месту проживания (городская или сельская местность);
- продолжительность жизни больных;
- длительность СД;
- осложнения СД, к которым относятся поражения органов – мишеней: сердца, центральной и периферической нервной системы, глаза, почек, нижних конечностей (острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, нейропатия, ретинопатия, нефропатия, ампутация конечности) и иные сосудистые заболевания (цереброваскулярные болезни, не приводящие к инфаркту мозга и болезни вен);
- причины инвалидности у больных СД в зависимости от места проживания;
- непосредственные причины смерти больных СД в зависимости от места проживания.

При анализе полученных результатов использовались математический, статистический и аналитический методы исследования. Расчеты данных проводились на 1000 чел. соответствующего населения (городское или сельское). Статистическая обработка данных реализовалась с использованием программы Microsoft Excel 2019. Для оценки достоверности разности средних и относительных величин использовался t-критерий Стьюдента. Наличие связи между признаками определялось с применением коэффициента Пирсона. Для сравнения совокупностей по количественным признакам использовался U-критерий Манна-Уитни. Уровень значимости определен при $t > 2$ и $p < 0,05$. Данные представлялись в виде $P \pm m$, где P — относительная величина, а m — ее стандартная ошибка, и $M \pm m$, где M — средняя величина, а m — ее стандартная ошибка [10].

РЕЗУЛЬТАТЫ

На территории Саратовской области на 01.01.2021 зарегистрировано 92 817 больных СД старше 18 лет, среди них 29,2% мужчин и 70,8% женщин. В городской местности проживают 38,3% пациентов, в сельской — 61,7%.

СД1 страдают 3898 чел. (4,2%), из них — 55% мужчин и 45% женщин. В городской местности проживают 1676 чел. (43%) — 53% мужчин и 47% женщин; в сельской местности проживают 2222 чел. (57%) — 29% мужчин и 71% женщин. 64% пациентов относятся к возрастной группе 30–60 лет. Средняя продолжительность жизни больных СД1, проживающих в городской местности, составила $52,74 \pm 1,03$ года, проживающих в сельской местности — $52,79 \pm 0,94$ года, что ниже аналогичного показателя в Саратовской области на 18 лет у проживающих в городской местности и на 17 лет — у сельских жителей. Средняя продолжительность жизни с момента начала заболевания у больных СД1, проживающих в городской местности, — $26,23 \pm 0,46$ года, у проживающих в сельской местности — $24,70 \pm 2,82$ года. На момент регистрации в Федеральном регистре средняя длительность заболевания СД1 у городских жителей составляла $16,46 \pm 0,28$ года, у сельских — $16,50 \pm 0,38$ года.

СД2 страдают 88 919 чел. (95,8%), из них — 29% мужчин и 71% женщин. В городской местности проживают 36 457 чел. (41%) — 29% мужчин и 71% женщин; в сельской местности — 52 462 чел. (59%) — 28% мужчин и 72% женщин. 65% пациентов относятся к возрастной группе 60–80 лет. Средняя продолжительность жизни больных СД2, проживающих в городской местности, составила $74,99 \pm 0,16$ года, статистически значимо больше на 1,9 года, чем у лиц, проживающих в сельской местности, — $73,11 \pm 0,22$ года ($t > 2$, $p < 0,05$). Средняя продолжительность жизни с момента начала заболевания у больных СД2, проживающих в городской местности, — $11,50 \pm 0,15$ года, для проживающих в сельской местности — $11,27 \pm 0,02$ года. На момент регистрации в Федеральном регистре средняя длительность заболевания СД2 у городских жителей составляла $8,17 \pm 0,19$ года, у сельских — $8,03 \pm 0,22$ года.

В Саратовской области в течение 6 лет отмечается значимое, более чем в 5 раз, превышение уровня заболеваемости СД1 у лиц, проживающих в сельской местности над аналогичными показателями заболеваемости городского населения. Мужчины заболевают значимо чаще, чем женщины ($t > 2$; $p < 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1. Сравнительная характеристика уровней заболеваемости сахарным диабетом 1 типа городского и сельского населения Саратовской области (на 1000 чел. соответствующего населения)

Год	Городское население*			Сельское население*		
	всего*	мужчины*	женщины*	всего*	мужчины*	женщины*
2015	0,034±0,0047	0,046±0,0082	0,025±0,0054	0,17±0,019	0,24±0,032	0,11±0,020
2016	0,010±0,0026	0,012±0,0042	0,009±0,0032	0,025±0,0072	0,022±0,01	0,027±0,010
2017	0,026±0,0041	0,039±0,0076	0,016±0,0043	0,13±0,016	0,17±0,027	0,09±0,019
2018	0,030±0,0045	0,044±0,0081	0,020±0,0048	0,13±0,017	0,16±0,027	0,10±0,020
2019	0,027±0,0043	0,037±0,0075	0,020±0,0049	0,099±0,014	0,12±0,023	0,080±0,018
2020	0,031±0,0046	0,046±0,0084	0,019±0,0048	0,14±0,017	0,17±0,028	0,10±0,020

* $t > 2$; $p < 0,05$, для всех показателей.

Таблица 2. Сравнительная характеристика уровней распространенности сахарного диабета 1 типа у городского и сельского населения Саратовской области (на 1000 чел. соответствующего населения)

Год	Городское население*			Сельское население*		
	всего*	мужчины*	женщины*	всего*	мужчины*	женщины*
2015	1,01±0,02	1,23±0,04	0,84±0,03	4,92±0,06	5,74±0,09	4,19±0,07
2016	1,03±0,03	1,25±0,04	0,85±0,03	4,83±0,06	5,61±0,09	4,14±0,06
2017	1,05±0,03	1,28±0,05	0,87±0,04	4,44±0,05	5,15±0,76	3,80±0,06
2018	0,99±0,02	1,20±0,04	0,82±0,02	4,29±0,05	5,11±0,08	3,56±0,06
2019	1,02±0,03	1,23±0,04	0,85±0,03	4,21±0,04	4,98±0,08	3,50±0,06
2020	1,12±0,03	1,39±0,05	0,92±0,04	4,66±0,06	5,52±0,09	3,88±0,06

* t>2; p<0,05, для всех показателей.

Наибольшее число случаев заболеваемости СД1 как у городского, так и сельского населения выявлено в возрастных группах 18–29 лет (среднее значение показателя у городского и сельского населения соответственно 0,07±0,01 и 0,24±0,06 на 1000 жителей соответствующего возраста) и 30–39 лет (среднее значение показателя у городских больных соответственно — 0,05±0,01, у сельских — 0,25±0,05 на 1000 населения).

Отмечается статистически значимое превышение уровня распространенности СД1 в сельской местности над указанными показателями у лиц, проживающих в городской местности. Распространенность заболевания выше у мужчин как в городской, так и сельской местности (табл. 2).

Наибольшее число случаев заболеваемости СД1 у городских и сельских жителей регистрируется в возрастных группах 18–29 лет (среднее значение показателя у городского и сельского населения соответственно 1,66±0,07 и 6,82±0,30 на 1000 жителей соответствующего возраста), 30–39 лет (среднее значение показателя у городского и сельского населения соответственно 1,53±0,06 и 7,24±0,18 на 1000 жителей соответствующего возраста), 40–49 лет (среднее значение показателя у городского и сельского населения соответственно 1,33±0,01 и 5,58±0,07 на 1000 жителей соответствующего возраста) — p<0,05.

Уровень первичной заболеваемости СД2 статистически значимо выше у мужчин и женщин, проживающих в сельской местности региона. Также значимы рост этих показателей в 2018 г. у сельских жителей и их снижение в 2020 г. (табл. 3).

Наибольшее число случаев заболеваемости СД2 выявлено у лиц в возрастных группах 50–59 лет, (среднее

значение показателя у городского и сельского населения соответственно — 2,1±0,09 и 10,86±0,31 на 1000 жителей соответствующего возраста), 60–69 лет (среднее значение показателя у городского и сельского населения соответственно — 3,39±0,12 и 17,71±0,44 на 1000 жителей соответствующего возраста), 70–79 лет (среднее значение показателя у городского и сельского населения соответственно — 3,45±0,15 и 14,71±0,55 на 1000 жителей).

Отмечается значимое превышение уровней распространенности СД2 среди сельского населения над аналогичными показателями у жителей, проживающих в городской местности. Также выявлен статистически значимый рост общей заболеваемости жителей региона, независимо от места проживания, за период с 2015 по 2020 гг. (табл. 4).

Наиболее высокие показатели распространенности СД2 в возрастных группах 40–49 лет (среднее значение показателя у городского и сельского населения — 5,01±0,18 и 33,10±1,33 на 1000 жителей соответствующего возраста соответственно), 50–59 лет (среднее значение показателя у городского и сельского населения — 19,31±0,47 и 109,09±4,05 на 1000 жителей соответствующего возраста соответственно), 60–69 лет (среднее значение показателя у городского и сельского населения — 45,47±0,84 и 254,44±8,68 на 1000 жителей соответствующего возраста в городской и сельской местности соответственно), 70–79 лет (среднее значение показателя у городского и сельского населения — 69,05±1,71 и 315,31±12,22 на 1000 жителей соответствующего возраста соответственно) и в группе населения 80 лет и старше (среднее значение показателя у городского и сельского населения — 61,38±2,10 и 216,48±7,74 на 1000 жителей соответствующего возраста соответственно), p<0,05.

Таблица 3. Сравнительная характеристика уровней заболеваемости сахарным диабетом 2 типа городского и сельского населения Саратовской области (на 1000 чел. соответствующего населения)

Год	Городское население*			Сельское население*		
	всего	мужчины	женщины	всего	мужчины	женщины
2015	1,72±0,03	1,28±0,04	2,06±0,05	9,46±0,14	7,03±0,17	11,59±0,21
2016	0,40±0,02	0,30±0,02	0,48±0,02	0,95±0,04	0,62±0,05	1,25±0,07
2017	1,62±0,03	1,21±0,04	1,94±0,05	8,90±0,14	6,17±0,16	11,32±0,21
2018	1,70±0,03	1,26±0,04	2,04±0,05	9,55±0,14	6,74±0,17	12,07±0,22
2019	1,65±0,03	1,36±0,04	1,88±0,05	9,17±0,14	6,21±0,16	11,85±0,22
2020	1,57±0,03	1,38±0,05	1,72±0,05	9,14±0,14	6,95±0,18	11,14±0,21

* t>2; p<0,05, для всех показателей.

Таблица 4. Сравнительная характеристика уровней распространенности сахарного диабета 2 типа городского и сельского населения Саратовской области (на 1000 чел. соответствующего населения)

Год	Городское население*			Сельское население*		
	всего	мужчины	женщины	всего	мужчины	женщины
2015	19,97±0,11	12,97±0,14	25,42±0,17	112,77±0,45	65,25±0,51	154,46±0,71
2016	19,21±0,11	12,39±0,13	24,52±0,16	107,99±0,44	61,80±0,50	148,72±0,69
2017	19,32±0,11	12,50±0,14	24,62±0,16	103,51±0,46	59,22±0,49	142,81±0,69
2018	19,48±0,11	12,65±0,14	24,79±0,16	105,61±0,45	61,59±0,51	144,87±0,70
2019	20,69±0,12	13,67±0,4	26,13±0,17	105,12±0,44	60,93±0,50	145,24±0,71
2020	22,26±0,12	14,99±0,15	27,90±0,18	119,62±0,47	71,41±0,54	163,56±0,74

* $t>2$; $p<0,05$, для всех показателей.

В процессе исследования не выявлено значимой связи между уровнями первичной заболеваемости и распространенности СД2 и местом жительства пациентов ($p>0,05$).

В Саратовской области у пациентов с СД1 и СД2 независимо от места проживания (городская или сельская местность) среди осложнений 1-е ранговое место занимает нейропатия, 2-е — ретинопатия и 3-е — нефропатия. Согласно представленным данным, эти осложнения в большинстве случаев регистрируются у больных СД1: у пациентов, проживающих в городской местности, чаще развивается нейропатия, у пациентов, проживающих в сельской местности, — ретинопатия и нефропатия. У городских пациентов также более часто регистрируются такие осложнения, как инфаркт миокарда и инсульт. Необходимость в ампутации

конечности чаще возникает у больных, проживающих в сельской местности ($t>2$; $p<0,05$). У больных СД2, проживающих в городе, чаще, чем у сельских жителей, развиваются инфаркт миокарда, инсульт, нейропатия и необходимость ампутации конечности ($t>2$; $p<0,05$) (табл. 5). В то же время статистически незначима взаимосвязь между частотой развития осложнений у пациентов с СД1 и СД2 и их местом жительства — $p>0,05$.

У пациентов с СД1 и СД2, проживающих в сельской местности, чаще, чем у больных, проживающих в городской местности, развивается стойкая утрата трудоспособности ($t>2$; $p<0,05$). За период с 2015 по 2020 г. отмечается статистически значимое снижение показателей общей инвалидности у пациентов с СД1 и СД2, проживающих в сельской местности: СД1 — на 14%, СД2 — на 21% (табл. 6).

Таблица 5. Сравнительная характеристика средних показателей частоты развития осложнений у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа, проживающих в городской и сельской местности (число случаев на 1000 больных СД)

Тип СД	Тип населения	Осложнения*					
		инфаркт миокарда	инсульт	нейропатия	ретинопатия	нефропатия	ампутация конечности
СД1	Городское население	16,3±10,27	22,6667±10,23	713,6±5,54	607,9±6,48	437±7,76*	24,01±10,2
	Сельское население	13,2±8,7	21,85±8,7	668,01±5,0	657,6±5,13	465,6±6,	39,36±8,
СД2	Городское население	56,8±2,3	51,8±2,2	320,3±1,9	189,7±2,12	89,9±7,1	189,7±2,12
	Сельское население	34,65±1,8	43,5±2,11	286,95±1,9	245,03±2,3	104,4±2,39	15,65±2,5

* $t>2$; $p<0,05$, для всех показателей.**Таблица 6.** Сравнительная характеристика показателей общей инвалидности у пациентов сахарным диабетом, проживающих в городской и сельской местности (число случаев на 1000 больных сахарным диабетом 1 и 2 типа)

Годы	СД1*		СД2*	
	городское население	сельское население	городское население	сельское население
2015	0,37±0,015	2,13±0,065	4,15±0,051	21,55±0,21
2016	0,40±0,017	2,10±0,065	3,90±0,050	20,12±0,20
2017	0,41±0,017	1,90±0,062	3,77±0,049	18,97±0,9
2018	0,35±0,015	1,81±0,061	3,47±0,048	17,4±0,19
2019	0,37±0,015	1,77±0,06	3,49±0,048	16,5±0,18
2020	0,38±0,016	1,83±0,062	3,29±0,047	17,08±0,18

* $t>2$; $p<0,05$, для всех показателей.

У больных СД1 независимо от места проживания среди причин инвалидности 1-е ранговое место занимают осложнения СД с нарушениями функций органов-мишеней (городские жители — $0,28 \pm 0,013$, сельские жители — $1,48 \pm 0,055$ на 1000 больных СД1). В качестве основной причины стойкой утраты трудоспособности 2-е и 3-е ранговое место (в данных случаях диабет является фоновым заболеванием) занимают иные сосудистые заболевания (городские жители — $0,01 \pm 0,003$, сельские жители — $0,04 \pm 0,01$ на 1000 больных) и отсутствие зрения (городские жители — $0,008 \pm 0,002$, сельские — $0,04 \pm 0,01$ на 1000 больных). Стойкая утрата трудоспособности в результате ампутации конечности и инфаркта миокарда возникает у пациентов, проживающих в городе, в $0,003 \pm 0,0015$ и $0,003 \pm 0,001$ на 1000 больных соответственно; у проживающих в сельской местности — в $0,04 \pm 0,01$ и $0,01 \pm 0,005$ на 1000 больных соответственно, инсульт и нефропатия — в $0,01 \pm 0,004$ и $0,04 \pm 0,01$ на 1000 больных соответственно ($t > 2$; $p < 0,05$).

У больных СД2, проживающих в сельской местности, 1-е ранговое место среди причин стойкой утраты трудоспособности приходится на иные сосудистые заболевания ($2,27 \pm 0,07$ на 1000 больных СД2). Второе ранговое место занимают осложнения СД с нарушениями функций органов-мишеней ($1,4 \pm 0,055$ на 1000 больных), 3-е — инфаркт миокарда ($1,35 \pm 0,05$ на 1000 больных). 4–7-е места распределились между инсультом, нефропатией, ампутацией конечности и отсутствием зрения: $1,17 \pm 0,05$, $0,065 \pm 0,01$, $0,52 \pm 0,03$ и $0,45 \pm 0,03$ на 1000 больных соответственно ($t > 2$; $p < 0,05$).

Показатели инвалидности у больных СД2, проживающих в городской местности, ниже, чем у сельских жителей. Так, 1-е ранговое место в качестве основной причины стойкой утраты трудоспособности занимает инфаркт миокарда ($0,37 \pm 0,015$ на 1000 больных), 2-е — инсульт ($0,28 \pm 0,013$ на 1000 больных), 3-е — иные сосудистые заболевания ($0,26 \pm 0,13$ на 1000 больных). Осложнения СД с нарушениями функций органов-мишеней как причина инвалидности занимают 4-е ранговое место ($0,17 \pm 0,01$ на 1000 больных). Причины стойкой утраты трудоспособности вследствие ампутации конечности ($0,065 \pm 0,0065$ на 1000 больных), отсутствия зрения ($0,059 \pm 0,006$ на 1000 больных) и нефропатии ($0,01 \pm 0,003$ на 1000 больных) занимают соответственно 5–7-е ранговые места ($t > 2$; $p < 0,05$).

На уровень и причины инвалидности больных СД1 и СД2 не влияет их проживание в городской или сельской местности ($p > 0,05$).

Средние значения показателей смертности больных от осложнений СД1 и СД2, проживающих в сельской местности, за период с 2015 по 2020 г. ($0,11 \pm 0,015$ и $4,98 \pm 0,011$ на 1000 больных СД1 и СД2, проживающих в сельской местности соответственно) достоверно выше показателей смертности городских пациентов: $0,017 \pm 0,003$ и $0,85 \pm 0,023$ на 1000 больных СД1 и СД2, проживающих в городской местности соответственно ($t > 2$; $p < 0,05$).

Основными причинами смерти больных СД1, проживающих в городской местности, за исследуемый период являются: нарушение мозгового кровообращения (среднее значение показателя — $1,93 \pm 1,27$ на 1000 больных СД1), хроническая сердечно-сосудистая недостаточ-

ность (среднее значение показателя — $1,83 \pm 0,98$), острые сердечно-сосудистые заболевания (среднее значение показателя — $1,81 \pm 1,05$), хроническая почечная недостаточность (среднее значение показателя — $1,45 \pm 0,95$). На долю причин смерти от СД, инфаркта миокарда, инфекций и сепсиса приходится в среднем соответственно $1,3 \pm 0,89$, $0,89 \pm 0,69$, $0,77 \pm 0,69$ случая на 1000 больных СД1, проживающих в городе.

Основными причинами смерти сельских больных СД1 также являются: хроническая сердечно-сосудистая недостаточность (среднее значение показателя — $4,1 \pm 1,37$ на 1000 больных СД1), нарушение мозгового кровообращения (среднее значение показателя — $2,7 \pm 1,11$), острые сердечно-сосудистые заболевания (среднее значение показателя — $2,56 \pm 1,03$), СД (среднее значение показателя — $2,12 \pm 1,03$), хроническая почечная недостаточность (среднее значение показателя — $1,53 \pm 0,82$). На долю причин смерти от инфаркта миокарда, инфекций и сепсиса, гангрены приходится соответственно $0,93 \pm 0,65$, $0,65 \pm 0,55$ и $0,49 \pm 0,49$ случая на 1000 больных СД1, проживающих в сельской местности.

Среди причин смерти больных СД2, проживающих как в городе, так и селе, чаще встречается хроническая сердечно-сосудистая недостаточность (городское население — $13,39 \pm 0,65$, сельское население — $15,5 \pm 0,65$ на 1000 больных СД2, проживающих в городской или сельской местности), нарушение мозгового кровообращения (городское население — $9,11 \pm 0,54$, сельское население — $8,02 \pm 0,38$ на 1000 больных СД2, проживающих в городской или сельской местности), острые сердечно-сосудистые заболевания (городское население — $3,14 \pm 0,3$, сельское население — $2,2 \pm 0,16$ на 1000 больных СД2, проживающих в городской или сельской местности), СД (городское население — $0,28 \pm 0,08$, сельское население — $1,4 \pm 0,13$ на 1000 больных СД2, проживающих в городской или сельской местности), хроническая почечная недостаточность (городское население — $0,32 \pm 0,10$, сельское население — $0,68 \pm 0,11$ на 1000 больных СД2, проживающих в городской или сельской местности).

На уровень смертности и ее причины не влияет место проживания больных СД1 и СД2 ($p > 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В первой половине XXI в. ученые разных регионов РФ (Дедов И.И. и соавт., Аникина Н.В. и соавт., Елсукова О.С. и соавт., Первышин Н.А. и соавт., Ревазов А.Т. и др.) изучали и продолжают изучать эпидемиологические характеристики состояния здоровья больных СД по данным Федерального регистра больных СД в зависимости от пола и возраста [11–15]. По результатам проведенного исследования нами представлен ретроспективный анализ состояния здоровья пациентов с СД1 и СД2 в зависимости от места проживания (городская или сельская местность) по данным Федерального регистра больных СД, проживающих в Саратовской области. Отмечена более высокая средняя продолжительность жизни у лиц с СД2 независимо от места проживания в сравнении с аналогичным показателем по Саратовской области. Средняя продолжительность жизни больных СД1 ниже аналогичного показателя в Саратовской области на 18 лет у проживающих в городской местности и на 17 лет — у сельских

жителей. Такие же данные были получены Осокиной И.В. и соавт. при изучении состояния здоровья больных СД1 в Хакасии [16]. Отмечается превышение уровней первичной и общей заболеваемости у лиц, страдающих СД1 и СД2 и проживающих в сельской местности, над аналогичными показателями городских жителей. Среди возникших осложнений у больных СД1 и СД2 наиболее часто встречаются нейропатия, ретинопатия и нефропатия. В то же время выявлены более высокие показатели развития этих осложнений у пациентов с СД1 независимо от места проживания. Также у больных независимо от типа СД и места проживания часто развиваются такие осложнения, как острый инфаркт миокарда, инсульт или необходимость ампутации конечности.

Согласно оценкам ВОЗ, чаще всего причинами смерти и инвалидности населения являются сердечно-сосудистые заболевания, злокачественные новообразования, хронически респираторные заболевания и диабет. Сердечно-сосудистые заболевания являются одной из первостепенных угроз здоровью и жизни для пациентов с СД. В своих работах исследователи отмечают, что риск развития болезней системы кровообращения у пациентов с СД2 намного выше, чем у здоровых лиц. Они являются ведущими причинами смерти у этой категории пациентов [17–19]. Негативное воздействие на продолжительность жизни у данных больных несут острое нарушение мозгового кровообращения, возникновение тромбозов, аритмии, отек мозга и кардиогенный шок. Результаты нашего исследования также показали, что основными причинами смерти как у городских, так и сельских пациентов с СД1 и СД2 являются хроническая сердечно-сосудистая недостаточность, нарушение мозгового кровообращения и острые сердечно-сосудистые заболевания.

Если у больных СД1 независимо от места проживания среди причин инвалидности 1-е ранговое место занимают осложнения СД с нарушениями функций органов-мишеней, 2-е и 3-е ранговые места занимают иные сосудистые заболевания и отсутствие зрения, то у больных СД2, проживающих в сельской местности, первые 3 места приходятся на иные сосудистые заболевания, осложнения СД с нарушениями функций органов-мишеней и инфаркт миокарда. Показатели инвалидности у больных СД2, проживающих в городской местности, ниже, чем у сельских жителей; основными причинами стойкой утраты трудоспособности у них являются инфаркт миокарда, инсульт и иные сосудистые заболевания. Возможно, причиной этого является низкая доступность специализированной медицинской помощи сельскому населению. Данное явление требует дальнейшего изучения.

Статистически незначима взаимосвязь между уровнями средней продолжительности жизни, заболеваемости, распространенности СД1 и СД2, смертности, инвалидности, частотой развития осложнений вследствие этого заболевания и местом жительства пациентов.

Для снижения этих показателей Правительством РФ на период до 2024 г. реализуется утвержденный Национальный проект «Здравоохранение», включающий в себя Федеральный проект «Развитие системы оказания первичной медико-санитарной помощи», направленный на борьбу с хроническими неинфекционными заболеваниями и формирование приверженности населения к здоровому образу жизни [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сравнительный ретроспективный анализ данных Федерального регистра больных СД в Саратовской области показал более высокие уровни заболеваемости и распространенности, инвалидности и смертности у больных СД1 и СД2, проживающих в сельской местности. Основными причинами смерти как у городских, так и сельских пациентов с СД1 и СД2 являются хроническая сердечно-сосудистая недостаточность, нарушение мозгового кровообращения и острые сердечно-сосудистые заболевания. Установлена высокая частота развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы у всех больных и СД1 и СД2 независимо от места проживания. Для выявления причин низких показателей здоровья у больных СД1 и СД2, проживающих в сельской местности, необходимо проведение дополнительного исследования.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Конфликт интересов. Работа выполнена в соответствии с НИОКТР от 01.09.2021 г. № 121090200094-8 «Формирование условий для применения современных организационных технологий при оказании медицинской помощи пациентам с социально-значимыми болезнями».

Участие авторов. Пономарев А.Д., Терина Л.М., Войтешак А.А. — анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста статьи; Куницына М.А., Сазанова Г.Ю. — 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, 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. Шулаев А.В., Китаева Э.А., Китаев М.Р. Показатели заболеваемости основными социально значимыми неинфекционными болезнями населения Республики Татарстан // *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. — 2020. — Т. 28. — № 6. — С. 1265-1269. [Shulaev AV, Kitaeva EA, Kitaev MR. The indices of morbidity of main socially significant noninfectious diseases of population of the Republic of Tatarstan. *Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine*. 2020;28(6):1265-1269 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.32687/0869-866X-2020-28-6-1265-1269>
2. Глобальный доклад по диабету ВОЗ, 2016. Доступно по: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204874/WHO_NMH_NVI_16.3_rus.pdf. Ссылка активна на 25.03.2022. [WHO Global report on diabetes, 2016. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204874/WHO_NMH_NVI_16.3_rus.pdf. Accessed: 25.03.2022. (In Russ.)].
3. World health organization. Diabetes. Available at: https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1. Accessed: 20.10.2021.
4. Вольнкина А.П., Горшков И.П., Мананникова В.И. Сахарный диабет — опасный вызов мировому сообществу // *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья*. — 2016. — № 63. — С. 166-171. [Volynkina AP, Gorshkov IP, Manannikova VI. Diabetes as dangerous challenge to world community. *Scientific Medical Bulletin of the Central Chernozem Region*. 2016;(63):166-171 (In Russ.)].

5. Струков Е.Л., Похлебкина А.А. Сахарный диабет. Некоторые современные эпидемиологические, генетические и онтогенетические аспекты // *University Therapeutic Journal*. — 2020. — Т. 2. — № 3. — С. 42-48. [Strukov EL, Pokhlebkina AA. Diabetes. Some modern epidemiological, genetic and ontogenetic aspects. *University Therapeutic Journal*. 2020;2(3):42-48. (In Russ.)].
6. ВОЗ публикует статистику о ведущих причинах смертности и инвалидности во всем мире за период 2000–2019 гг. Доступно по: <https://www.who.int/ru/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019>. Ссылка активна на 20.10.2021. [WHO publishes statistics on the leading causes of death and disability worldwide for the period 2000–2019. Available at: <https://www.who.int/ru/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019>. Accessed: 20.10.2021. (In Russ.)].
7. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клиничко-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>
8. Федеральный Регистр больных сахарным диабетом Российской Федерации. Доступно по: <http://diaregistry.ru/> Ссылка активна на: 20.10.2021. [Federal Register of Patients with Diabetes Mellitus of the Russian Federation. Available at: <http://diaregistry.ru/> Accessed: 20.10.2021. (In Russ.)].
9. Российский статистический ежегодник. 2016–2021. — М.: Росстат, 2021. — 705 с. [Электронный ресурс]. Доступно по: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781>. Ссылка активна на: 20.12.2021. [Russian Statistical Yearbook. 2016–2021. Moscow: Rosstat, 2021. 705 p. Available at: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> Accessed: 20.12.2021. (In Russ.)].
10. Паниотто В.И. Количественные методы в социологических исследованиях. — Киев, 2003. — 170 с. [Paniotto VI. Quantitative methods in sociological research. Kyiv, 2003. 170 p. (In Russ.)].
11. 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. — № S2-2. — С. 4-61. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Atlas of diabetes register in Russian Federation, status 2018. *Diabetes mellitus*. 2019;22(S2-2): 4-61 (In Russ.)].
12. Аникина Н.В. Эпидемиология сахарного диабета в Пермском крае по данным государственного регистра сахарного диабета за последние 3 года / Сахарный диабет — пандемия XXI: сборник тезисов VIII (XXV) Всероссийского диабетологического конгресса с международным участием, Москва, 28–03 февраля 2018 г. — М.: УП Принт, 2018. — 20 с. [Anikina NV. Epidemiology of diabetes mellitus in the Perm region according to the state register of diabetes mellitus over the past 3 years. Diabetes mellitus — pandemic XXI: collection of abstracts VIII (XXV) All-Russian Diabetology Congress with international participation, Moscow, February 28-03, 2018. Moscow: UP Print, 2018. 20 p. (In Russ.)].
13. Елсукова О. С. Эпидемиология сахарного диабета в Кировской области: анализ данных регистра за 5 лет. — М.: Общество с ограниченной ответственностью «Типография «Печатных Дел Мастер»», 2021. — 53с. [Elsukova OS. Epidemiology of diabetes mellitus in the Kirov region: analysis of register data for 5 years. Moscow: Limited Liability Company «Printing House Printing Matters Master», 2021. 53 p. (In Russ.)].
14. Первышин Н.А., Лебедева И.В., Лебедева Е.А., и др. Анализ смертности пациентов с сахарным диабетом в Самарской области // *Социальные аспекты здоровья населения*. — 2021. — Т. 67. — № 6. [Pervyshin NA, Lebedeva IV, Lebedeva EA, et al. Analysis of mortality of patients with diabetes mellitus in the Samara region. *Social aspects of population health*. 2021;67(6). (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2021-67-6-13>
15. Ревазов А.Т. Эпидемиология сахарного диабета в Республике Северная Осетия — Алания: клиничко-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. — Чебоксары: Общество с ограниченной ответственностью «Центр научного сотрудничества «Интерактив плюс»», 2017. — С. 99-102. [Revazov AT. Epidemiology of diabetes mellitus in the Republic of North Ossetia-Alania: clinical and statistical analysis according to the data of the Federal Register of Diabetes Mellitus. Cheboksary: Limited Liability Company «Center for Scientific Cooperation «Interactive Plus»; 2017:99-102. (In Russ.)].
16. Осокина И.В., Манчук В.Т., Шоева К.А. Эпидемиология сахарного диабета 1 типа в Республике Хакасия по данным Государственного регистра сахарного диабета // *Евразийское Научное Объединение*. — 2017. — Т. 2. — № 11(33). — С. 116-119. [Osokina IV, Manchouk VT, Shoeva KA. Epidemiology of type 1 diabetes mellitus in the Republic of Khakassia according to the state register of diabetes mellitus. *Eurasian Scientific Association*. 2017;2(11(33)):116-119 (In Russ.)].
17. Consentino F, Grant P, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal*. 2020;41(2):255-323. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>
18. Kang YM, Kim YJ, Park JY, et al. Mortality and causes of death in a national sample of type 2 diabetic patients in Korea from 2002 to 2013. *Cardiovascular Diabetology*. 2016;15(1):131. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0451-0>
19. Асфандиярова Н.С. Смертность при сахарном диабете 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2015. — Т. 18. — № 4. — С. 12-21. [Asfandiyarova NS. A review of mortality in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2015;18(4):12-21 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM6846>
20. Еругина М.В., Кром И.Л., Еремина М.Г., и др. Анализ направлений преодоления кризиса регионального здравоохранения (по результатам фокус-группового исследования) // *Саратовский научно-медицинский журнал*. — 2020. — Т. 16. — № 4. — С. 963-967. [Yerugina MV, Krom IL, Yeremina MG, et al. Analyzing strategies for overcoming personnel crisis in regional healthcare settings: the results of a focus group study. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2020;16(4):963-967 (In Russ.)].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Сазанова Галина Юрьевна, д.м.н., профессор [Galina Yu. Sazanova, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 410012, Приволжский федеральный округ, Саратовская область, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112 [address: Bolshaya Kazachia st., 112, 410012 Saratov, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3916-8532>; eLibrary SPIN: 3919-4070; e-mail: sazanovagu@yandex.ru

Пономарев Артем Данилович, аспирант [Artem D. Ponomarev, Postgraduate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1634-6500>; eLibrary SPIN: 3026-4865; e-mail: artem-ponomarev1994@mail.ru

Куницына Марина Алексеевна, д.м.н., профессор [Marina A. Kunitsyna, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1397-1327>; eLibrary SPIN: 6444-2033; e-mail: kounitsyna@mail.ru

Терина Людмила Максимовна, врач-эндокринолог [Ljudmila M. Terina, Endocrinologist]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6346-3139>; e-mail: terinalm@yandex.ru

Войтешак Александр Анатольевич, к.м.н., доцент [Aleksandr A. Vojteshak, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9438-4492>; eLibrary SPIN: 2181-2133; e-mail: voyteshak.a@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Пономарев А.Д., Сазанова Г.Ю., Куницына М.А., Терина Л.М., Войтешак А.А. Анализ состояния здоровья больных сахарным диабетом 1 и 2 типа, проживающих в городской и сельской местности Саратовской области (по данным Федерального регистра больных сахарным диабетом) // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №4. — С. 313-321. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12824>

TO CITE THIS ARTICLE:

Ponomarev AD, Sazanova GYu, Kunitsyna MA, Terina LM, Vojteshak AA. Analysis of the health status of patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus living in urban and rural areas of the Saratov region (according to the data of the federal register of patients with diabetes mellitus). *Diabetes Mellitus*. 2022;25(4):313-321. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12824>

СТРУКТУРА СМЕРТНОСТИ СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН ВО ВРЕМЯ ПАНДЕМИИ COVID-19



© Ф.А. Хайдарова, А.В. Алиева*, Д.М. Бердыкулова, Н.У. Алимова, Д.З. Халилова, И.М. Тожиева

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии имени академика Ё.Х. Туракулова МЗ РУз, Ташкент, Узбекистан

АКТУАЛЬНОСТЬ. Пандемия COVID-19 нанесла огромный урон всем без исключения странам мира. Пациенты с сахарным диабетом (СД) составляют отдельную группу риска в отношении последствий COVID-19 как в остром, так и в отдаленном периоде.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ. Изучить, как изменилась структура смертности среди пациентов с СД в Республике Узбекистан в период пандемии COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведен анализ данных отчетных форм эндокринологических диспансеров по причинам летальных исходов, зарегистрированных среди пациентов с СД в 2020 г., и сравнили эти показатели с данными 2019 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В 2020 г. смертность среди пациентов с СД возросла в 1,5 раза по сравнению с 2019 г. и составила 4,3% (по сравнению с 2,8% в 2019 г.). Среди причин летальных исходов преобладали сердечно-сосудистые катастрофы: 57,9% в 2020 г. (48,0% в 2019 г.), острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) (15,6% в 2020 г. и 24,2% в 2019 г.), хроническая болезнь почек (ХБП) (12,0% и 15,1%), гангрена, сепсис (1,2 и 1,8%), частота гипер- и гипогликемических ком как причин летальных исходов составила по 0,6% в 2019 и в 2020 гг., однако абсолютное число возросло в 2020 г. Среди «других» причин смертности (12,8% в 2020 г. по сравнению с 10,2% в 2019 г.) непосредственно COVID-19 составил 52,3%, пневмонии — 17,2%, тромбоэмболии легочной артерии — 1%, онкологические заболевания — 12%, цирроз печени — 12%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Несмотря на то что новая коронавирусная инфекция COVID-19 явилась причиной летальных исходов в 6,7% случаев, пандемия COVID-19 явилась причиной значительного повышения летальности — в 1,5 раза — среди пациентов с СД, в основном за счет острых сердечно-сосудистых катастроф, ОНМК, а также ускорения прогрессирования хронических осложнений СД, в частности ХБП.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19; сахарный диабет; смертность

STRUCTURE OF MORTALITY AMONG PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS IN THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN DURING COVID-19 PANDEMIA

© Feruza A. Khaydarova, Anna V. Alieva*, Dilfuza M. Berdikulova, Nasiba U. Alimova, Dilovar Z. Khalilova, Iroda M. Tojieva

Republican Specialized Scientific-Practical Medical Centre of Endocrinology named after academician Ya.Kh.Turakulov under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan

BACKGROUND. The COVID-19 pandemic has caused enormous damage to all countries of the world. Patients with diabetes mellitus are a separate risk group for the consequences of COVID-19, both in the acute and in the long-term period.

AIM. To study change in the structure of mortality among patients with diabetes in the Republic of Uzbekistan during the COVID-19 pandemic.

MATERIALS AND METHODS. We analyzed the data of the report forms of endocrinological dispensaries for reasons of deaths registered among patients with 2 diabetes mellitus in 2020 and compared these indicators with the data of 2019.

RESULTS. In 2020, mortality among patients with diabetes increased 1.5 times compared to 2019 and was 4.3% (compared to 2.8% in 2019). Among the causes of deaths, cardiovascular accidents prevailed: 57.9% in 2020 (48.0% in 2019), cerebrovascular accidents (15.6% in 2020 and 24.2% in 2019), chronic kidney disease (12.0% and 15.1%), gangrene, sepsis (1.2% and 1.8%), the frequency of hyper- and hypoglycemic comas as causes of death was 0.6% both in 2019 and in 2020, however, the absolute number increased in 2020. Among the «other» causes of death (12.8% in 2020 and 10.2% in 2019), COVID-19 itself was 52.3%, pneumonia 17.2%, pulmonary embolism 1%, oncological diseases 12%, liver cirrhosis 12%.

CONCLUSIONS. Despite the fact that COVID-19 caused deaths in 6.7% of patients with diabetes, the COVID-19 pandemic caused a significant increase in mortality — 1.5 times — among patients with diabetes, mainly due to acute cardiovascular accidents, stroke, as well as accelerating the progression of chronic complications of diabetes, in particular chronic kidney disease.

KEYWORDS: COVID-19; diabetes mellitus; mortality

В конце 2019 г. в Китайской Народной Республике (КНР) произошла вспышка новой коронавирусной инфекции с эпицентром в городе Ухань (провинция Хубэй), возбудителем которой было дано временное название 2019-nCoV. 11 февраля 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) присвоила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, — COVID-19 (Coronavirus disease 2019). Международный комитет по таксономии вирусов 11 февраля 2020 г. присвоил официальное название возбудителю инфекции — SARS-CoV-2. 9 марта 2020 г. ВОЗ была объявлена пандемия COVID-19 [1]. Пандемия COVID-19 нанесла огромный урон всем без исключения странам мира. Пациенты с сахарным диабетом (СД) составляют отдельную группу риска в отношении последствий COVID-19 как в остром, так и в отдаленном периоде [2–7].

На 6 декабря 2021 г., согласно данным ВОЗ (covid19.who.int), зарегистрировано 265 194 191 подтвержденных случаев COVID-19, 5 254 116 пациентов погибли [8].

Летальность от COVID-19 прямо коррелирует с возрастом пациента, уровнем гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и степенью ожирения. Основными причинами смерти при COVID-19 являются острая дыхательная недостаточность на фоне острого респираторного дистресс-синдрома и тромбоэмболический синдром [2, 9]. Данные эпидемиологических наблюдений показали, что среди умерших пациентов СД является сопутствующим заболеванием в 21,9% случаев. В Великобритании среди всех случаев смерти от COVID-19 СД 2 типа (СД2) зарегистрирован в 31,4%, СД 1 типа (СД1) — в 1,5% случаев [5]. У 59% пациентов, скончавшихся от коронавирусной инфекции, диагностирована артериальная гипертензия. Лица с СД и артериальной гипертензией — самая тяжелая когорта пациентов с COVID-19 с высокой летальностью. Риск летального исхода на 50% выше у пациентов с СД и у пациентов с впервые выявленной гипергликемией на фоне COVID-19 [4, 7, 10].

ЦЕЛЬ

Целью нашей работы было изучение динамики структуры смертности среди пациентов с СД в Республике Узбекистан в период пандемии COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для проведения исследования послужили данные отчетных форм (Форма 13, одобренная Министерством здравоохранения Республики Узбекистан и Государственным комитетом статистики) эндокринологических диспансеров (ЭД) Республики Каракалпакстан, города Ташкента и всех областей по распространенности,

заболеваемости и причинам летальных исходов, зарегистрированных среди пациентов с СД в 2019 и 2020 гг. [2]. Отчетная форма содержит информацию о причинах смерти среди пациентов с СД1 и СД2, состоящих на диспансерном учете на момент окончания отчетного периода в региональном эндокринологическом диспансере/филиале Республиканского центра эндокринологии с перечислением основных причин смерти и градацией по возрасту: дети до 14 лет, 15–17 лет и взрослые, без разделения по полу и стажу СД.

Регистрация причин смерти проводилась в соответствии с концепцией «первоначальной причины смерти» по кодировке МКБ-10. При этом в качестве непосредственной причины смерти указывалось заболевание, непосредственно приведшее к смерти (пункт 1а свидетельства о смерти), в пп. б и в указывались соответственно предшествующая причина смерти и первоначальная (основная) причина смерти. Данные о наличии у умерших СД были получены на основании пофамильных отчетов региональных эндокринологических диспансеров. В данный анализ не были включены лица, диагноз СД которым был выставлен в стационаре незадолго до смерти, и лица, которые не состояли на диспансерном учете с диагнозом СД. В зависимости от непосредственной причины смерти диагноз СД в свидетельстве о смерти мог фигурировать в качестве основного или фонового заболевания. С целью защиты персональных данных все данные перед проведением анализа были закодированы. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы Microsoft Excel на персональном компьютере с вычислением относительных величин в процентах для каждого изучаемого показателя.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Статистические данные по распространенности СД, летальности и структуре смертности среди лиц с СД представлены в табл. 1 и на рис. 1.

Прирост заболеваемости отражает общемировую тенденцию и составляет 7,9%, в основном за счет СД2. Для сравнения: прирост случаев СД в Республике в 2017, 2018 и 2019 гг. составил 11, 13,6 и 11,6% соответственно (отчеты областных ЭД). Однако летальность повысилась более чем в 1,5 раза в 2020 г. Для сравнения: прирост летальных исходов составил 1,8, 0,7 и 13,3% соответственно в 2017, 2018 и 2019 гг.

Среди причин летальных исходов преобладали сердечно-сосудистые катастрофы, острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), хроническая болезнь почек (ХБП), гангрена, септические осложнения. Частота гипер- и гипогликемических ком как причин летальных исходов

Таблица 1. Статистические данные по распространенности сахарного диабета и летальности среди лиц с сахарным диабетом

Показатели	2019 г.	2020 г.	Прирост, %
Общее число больных СД, n	257 457	277 926	7,9
СД1, n	17 892	18 178	1,6
СД2, n	239 565	259 748	8,4
Число летальных исходов среди пациентов с СД, n	7234	11 853	63,9
Летальные исходы среди пациентов с СД (по отношению к общему числу больных СД), %	2,8	4,3	53,6

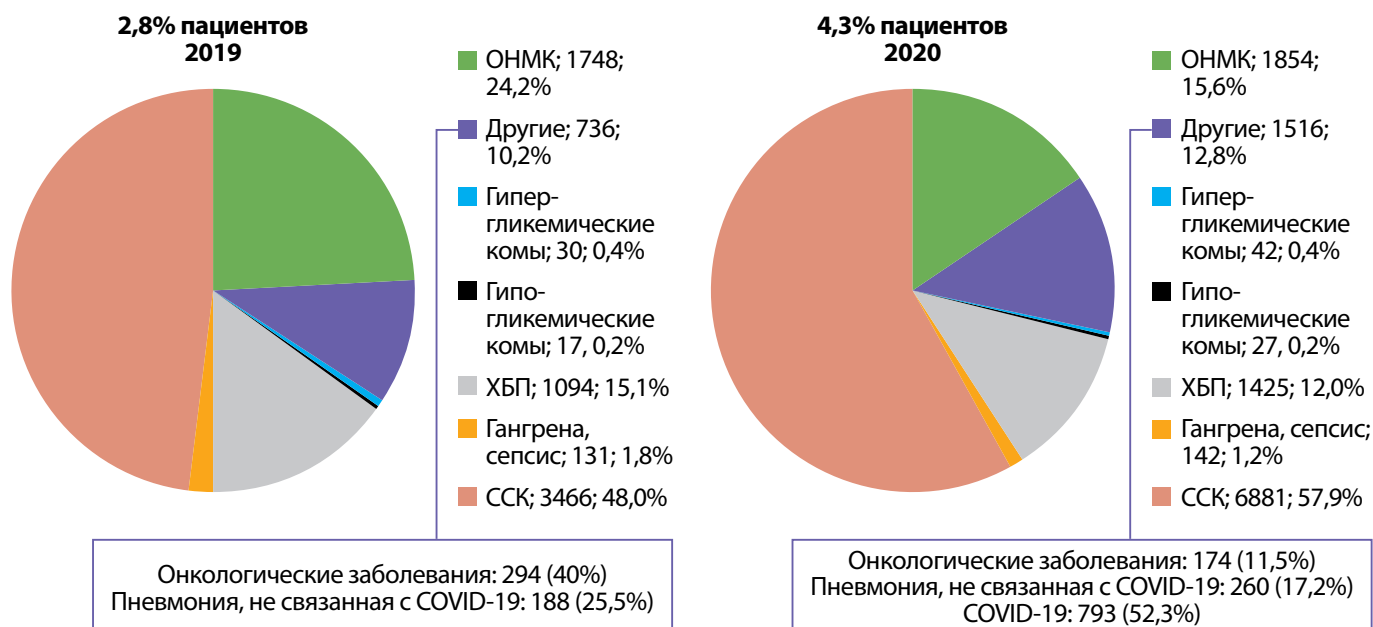


Рисунок 1. Структура смертности среди пациентов с сахарным диабетом в 2019 и в 2020 гг. (ССК — сердечно-сосудистые катастрофы*, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ХБП — хроническая болезнь почек; проценты умерших от онкологических заболеваний и пневмоний приведены по отношению к категории «Другие»).

* сердечно-сосудистые катастрофы — острый инфаркт миокарда, внезапная коронарная смерть, острая сердечно-сосудистая недостаточность, желудочковые аритмии, приведшие к летальному исходу.

составила по 0,6% в 2019 и в 2020 гг., однако абсолютное число возросло в 2020 г. Среди других причин смертности непосредственно COVID-19 составил 52,3%, пневмонии — 17,2%, тромбоэмболии легочной артерии — 1%, онкологические заболевания — 12%, цирроз печени — 12%.

Рост других причин смертности обусловлен в основном COVID-19 и пневмониями.

ОБСУЖДЕНИЕ

11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила глобальную пандемию новой коронавирусной инфекции COVID-19, которая не обошла стороной ни одну из стран мира. В Узбекистане (РУз) на 31.12.2020 официально зафиксировано 76 985 подтвержденных случаев COVID-19 [1], к декабрю 2021 г. эта цифра достигла 194 556 [8].

СД как сопутствующее заболевание при COVID-19 рассматривается в качестве одного из значимых факторов риска развития неблагоприятных исходов [10]. Доля больных СД среди заболевших COVID-19 колеблется от 16,2% в Китае [9] до 25% в РФ [4]. Высокая смертность среди данной категории пациентов (риск летального исхода увеличивается на 50% при наличии СД) определяет актуальность анализа факторов риска неблагоприятных исходов заболевания при СД для обоснования тактики лечения [4, 11].

Больные СД относятся к наиболее уязвимой категории лиц, пострадавших от вирусной пандемии COVID-19. По предварительным оценкам, летальность больных СД от нового коронавируса значимо выше, чем лиц без СД: в Китае — 7,8 против 2,7%, в США — 28,8 против 6,2%, в Англии — 31,4 против 14,2% соответственно [1, 5, 6].

В свою очередь, диабет является основным фактором риска развития тяжелой пневмонии и септического течения, вызванного вирусными инфекциями, и встречается

примерно у 20% пациентов с COVID-19. При COVID-19 происходит повышение экспрессии ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа, что вызывает повреждение клеток, гипервоспаление и дыхательную недостаточность [12, 13].

По опубликованным нами ранее данным, каждый пятый пациент, госпитализированный в стационар со среднетяжелым течением COVID-19, и каждый четвертый пациент ОРИТ имели гипергликемию [14].

Текущее исследование представляет первый анализ летальности больных СД в период пандемии COVID-19, выполненный на основе статистических отчетов ЭД регионов. В нашем исследовании 793 пациента с СД погибли по причине COVID-19. Однако обращает на себя внимание также рост сердечно-сосудистых причин смертности (на 99%). Кроме того, отмечен рост непосредственно острых осложнений СД, в качестве причин летального исхода — это гипер- и гипогликемические комы. Логично, что COVID-19 может спровоцировать тяжелые проявления СД, включая кетоацидотическую и гипергликемическую гиперосмолярную кому [15]. N. Goldman и соавт. сообщают о том, что 1,8% пациентов с COVID-19 были госпитализированы в состоянии диабетического кетоацидоза [16]. При этом R. Pal и соавт. сообщают, что уровень смертности при наличии кетоацидотической комы и COVID-19 приближается к 50% [17]. Ухудшение контроля гликемии связано как непосредственно с перенесенным COVID-19, так и, возможно, с нарушением доступности медицинской помощи в силу ограничений территориальных перемещений/болезни самих врачей, закрытия специализированных стационаров и других парамедицинских причин.

Ограничением нашего исследования является отсутствие достоверных данных о факте перенесенной COVID-19 инфекции у всех пациентов. В отчет были введены данные только пациентов, умерших по причине

COVID-19. Поэтому о прямой связи повышения летальности по сердечно-сосудистым причинам, а также прогрессирования осложнений СД мы сделать вывод не можем. Однако очевидна роль самой пандемии COVID-19 в увеличении смертности среди пациентов с СД. Также отчет не содержит данных о длительности СД у пациентов, умерших по причине сердечно-сосудистых катастроф. Относительно малая доля ХБП как причины смерти в общей структуре смертности может быть связана с тем, что в качестве непосредственной причины смерти у лиц с ХБП были указаны сердечно-сосудистые катастрофы и ОНМК.

Авторы допускают, что при кодировании острого инфаркта миокарда или ОНМК в качестве первоначальной причины смерти могла быть упущена часть пациентов, у которых в качестве причины смерти мог быть указан СД. Однако учитывая, что регистрация причин смерти проводилась в 2019 и 2020 гг. одними и теми же лечебными учреждениями, авторы полагают, что в сравнительном аспекте возможной неточностью можно пренебречь.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, несмотря на то, что COVID-19 явился причиной летальных исходов в 6,7% случаев, пандемия COVID-19

явилась причиной значительного повышения летальности — в 1,5 раза — среди пациентов с СД, в основном за счет острых сердечно-сосудистых катастроф, а также ускорения прогрессирования хронических осложнений СД, в частности ХБП.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование работы. Данная работа не имеет источников финансирования.

Информация об авторах. Хайдарова Ф.А. — научное руководство, дизайн и планирование исследования, написание статьи; Алиева А.В. — дизайн и планирование исследования, получение, анализ и интерпретация результатов, написание и правка статьи; Бердикулова Д.М. — получение, анализ и интерпретация результатов, написание статьи; Алимova Н.У. — получение, анализ и интерпретация результатов, написание статьи; Халилова Д.З. — получение, анализ и интерпретация результатов, написание статьи; Тожиева И.М. — 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

- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
- Глыбочко П.В., Фомин В.В., Авдеев С.В., и др. Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке // *Клиническая фармакология и терапия*. — 2020. — Т. 29. — №2. — С. 21–29. [Glybochko PV, Fomin VV, Avdeev SV, et al. Clinical characteristics of 1007 intensive care unit patients with SARS-CoV-2 pneumonia. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;29(2):21-29. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2020-2-21-29>
- Мокрышева Н.Г., Галстян Г.Р., Киржаков М.А., и др. Рекомендации для врачей по лечению эндокринных заболеваний в условиях пандемии COVID-19. — М.: ХМИЦ эндокринологии, 2020. [Mokrysheva NG, Galstian GR, Kirzhakov MA, et al. *Rekomendatsii dlia vrachei po lecheniiu endokrinnykh zabolevaniy v usloviakh pandemii COVID-19*. Moscow: NMITS endokrinologii, 2020. (In Russ.)]. Доступно по: <https://www.endocrincentr.ru/rekomendacii-dlya-vrachei-po-lecheniyu-endokrinnykh-zabolevaniy-v-usloviyah>. Ссылка активна на 08.08.2022.
- Шестакова М.В., Викулова О.К., Исаков М.А., Дедов И.И. Сахарный диабет и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра сахарного диабета российской федерации // *Проблемы Эндокринологии*. — 2020. — Т. 66. — №1. — С. 35–46. [Shestakova MV, Vikulova OK, Isakov MA, Dedov II. Diabetes and COVID-19: analysis of the clinical outcomes according to the data of the russian diabetes registry. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(1):35-46. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12458>
- Barron E, Bakhai C, Kar P, et al. Type 1 and type 2 diabetes and COVID-19 related mortality in England: a whole population study. Available from: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/05/Valabhji-COVID-19-and-Diabetes-Paper-2-Full-Manuscript.pdf>
- 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>
- 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>
- Available from: www.covid19.who.int. Accessed 08.08.2022.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. China medical treatment expert group for COVID-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-1720. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
- 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>
- Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(6):546-550. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30152-23](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30152-23)
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280.e8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- Mali SN, Thorat BR, Chopade AR. A Viewpoint on Angiotensin-Converting Enzyme 2, Anti-Hypertensives and Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Infect Disord - Drug Targets*. 2021;21(3):311-313. doi: <https://doi.org/10.2174/1871526520666200511005546>
- Алиева А.В., Хайдарова Ф.А. Гипергликемии у пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19-ассоциированной пневмонии // *Журнал теоретической и клинической медицины*. — 2020. — №4. — С. 178-181. [Aliieva AV, Khaidarova FA. Giperglikemii u patsientov, gositalizirovannykh po povodu COVID-19-assotsirovannoi pnevmonii. *Zhurnal teoreticheskoi i klinicheskoi meditsiny*. 2020;4:178-181. (In Russ.)].
- Li J, Wang X, Chen J, et al. COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. *Diabetes, Obes Metab*. 2020;22(10):1935-1941. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14057>
- Goldman N, Fink D, Cai J, et al. High prevalence of COVID-19-associated diabetic ketoacidosis in UK secondary care. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;166:108291. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108291>
- Pal R, Banerjee M, Yadav U, Bhattacharjee S. Clinical profile and outcomes in COVID-19 patients with diabetic ketoacidosis: A systematic review of literature. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2020;14:1563-1569. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.08.015>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Алиева Анна Валерьевна**, PhD [**Anna V. Alieva**, 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 [Feruza A. Khaydarova, DSc, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0926-0306>; e-mail: alimovna@mail.ru

Бердикулова Дильфуза Муратовна, PhD [Dilfuza M. Berdikulova]; e-mail: dilyadda@mail.ru

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

Халилова Диловар Захириддиновна [Dilovar Z. Khalilova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4121-4462>; e-mail: delaver92@mail.ru

Тожиева Ирода Мирсолиевна, PhD [Iroda M. Tojjeva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3202-5849>; e-mail: i.tojjeva@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Хайдарова Ф.А., Алиева А.В., Бердикулова Д.М., Алимова Н.У., Халилова Д.З., Тожиева И.М. Структура смертности среди пациентов с сахарным диабетом в Республике Узбекистан во время пандемии COVID-19 // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №4. — С. 322-326. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12786>

TO CITE THIS ARTICLE:

Khaydarova FA, Alieva AV, Berdikulova DM, Alimova NU, Khalilova DZ, Tojjeva IM. Structure of mortality among patients with diabetes mellitus in the republic of Uzbekistan during COVID-19 pandemia. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(4):322-326. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12786>

ДЕПРЕССИЯ, КОГНИТИВНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И ДРУГИЕ ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С 5-ЛЕТНЕЙ ОБЩЕЙ СМЕРТНОСТЬЮ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА: ПИЛОТНОЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ



© Е.Г. Старостина^{1*}, М.Н. Володина¹, И.В. Старостин²

¹Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва

²Клиника «ТРИ ПОКОЛЕНИЯ», Москва

ОБОСНОВАНИЕ. В российской популяции больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) психологические предикторы общей смертности и их вклад в сопоставлении с биологическими факторами риска не изучались.

ЦЕЛЬ. Выявить клинические, лабораторные и психологические факторы, независимо ассоциированные с 5-летней общей смертностью у больных СД2 в Московской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В открытое наблюдательное проспективное исследование включены 178 последовательно набранных больных СД2 (женщин 145, мужчин 33, возраст 37–82 года, длительность СД2 0,5–30 лет). Помимо стандартного клинко-лабораторного и инструментального обследования, все пациенты исходно проходили обследование на наличие депрессии, когнитивной дисфункции и оценку зависимого от диабета качества жизни. Специальных интервенций в исследовании не проводилось, пациенты наблюдались и получали лечение по месту жительства. Через 5 лет оценивали витальный статус пациента (жив/умер). Для выявления среди исходных характеристик пациентов факторов, независимо ассоциированных с 5-летней общей смертностью, проведен множественный логистический регрессионный анализ. С учетом поискового характера множественной регрессии за уровень значимости принимали $\alpha < 0,1$.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Через 5 лет в живых были 150 (84%) больных, умерли 15 (8,4%), по остальным 13 (7,3%) информация отсутствовала. При анализе 165 больных с установленным исходом независимо ассоциированы со смертью были: мужской пол (отношение шансов [ОШ] 6,36 [95% доверительный интервал — ДИ 0,91–44,40]; $p=0,06$), возраст (ОШ 2,06 [1,30–3,27]; $p<0,002$), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (ОШ 2,78 [1,25–6,2]; $p=0,012$), балл депрессии по шкале Гамильтона (ОШ 1,18 [1,03–1,34]; $p=0,016$), балл когнитивной дисфункции по шкале Рощиной (ОШ 1,20 [1,05–1,35]; $p=0,006$) и взаимодействие возраста с индексом массы тела (ОШ 0,98 [0,97–0,997]; $p=0,013$). Прогнозируемая вероятность смерти в следующие 5 лет составила у мужчин и женщин соответственно 22,9 и 6,7%. Наивысший балл когнитивной дисфункции был ассоциирован с 25% прогнозируемой вероятностью смерти, наименьший — с 2%; прогнозируемые вероятности смерти для наивысшего и наименьшего балла депрессии составили 26 и 2% соответственно. 5-летняя прогнозируемая вероятность смерти больных без ХСН составила 6,7%, при ХСН I функционального класса (ФК) по NYHA — 9,8%, II ФК — 13,6%, III ФК — 18,2% и IV ФК — 23,5%. Все остальные исходные клинко-лабораторные, демографические, психологические и социально-экономические характеристики не были значимо ассоциированы с 5-летней общей смертностью. Верификация модели на сторонней выборке не проводилась.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Когнитивная дисфункция и депрессия обладают значимым отрицательным влиянием на 5-летнюю смертность, более выраженным, чем контроль гликемии, любые осложнения СД2 и сердечно-сосудистые заболевания, кроме ХСН. Полученные результаты подчеркивают важность диагностики и лечения депрессии и когнитивной дисфункции при СД2.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; депрессия; когнитивная дисфункция; хроническая сердечная недостаточность; общая смертность

DEPRESSION, COGNITIVE DYSFUNCTION AND OTHER FACTORS ASSOCIATED WITH 5-YEAR OVERALL MORTALITY IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS: A PILOT PROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY

© Elena G. Starostina^{1*}, Marina N. Volodina¹, Ivan V. Starostin²

¹Moscow Regional Clinical and Research Institute named after M.F. Vladimirovsky, Moscow, Russia

²THREE GENERATIONS Clinic, Moscow, Russia

BACKGROUND: Psychological predictors of overall mortality in the Russian population of Type 2 diabetic patients and their impact compared to biological risk factors have not been studied.

AIM. To identify clinical, laboratory and psychological factors independently associated with the 5-year overall mortality in Type 2 diabetic patients in the Moscow region.

MATERIALS AND METHODS: This open label observational prospective study included 178 consecutive type 2 diabetic patients (women 145, men 33, age range 37 to 82 years, duration of diabetes 0,5 to 30 years). At baseline, in addition to the standard clinical, laboratory and instrumental work-up, all patients were assessed for depression, cognitive dysfunction and diabetes-related quality of life. No study-related intervention was performed; all patients were followed up and treated by their local physicians. After 5 years, we assessed the patients' vital status (alive or dead). Multiple logistic regression was used to identify baseline patients' characteristics, which were significantly and independently associated with 5-year overall mortality. Taking into account the exploratory type of multiple regression, the results were considered significant at $\alpha < 0.1$.

RESULTS: At 5 years, 150 (84%) patients were alive and 15 (8,4%) were dead; no information could be obtained for the rest 13 (7,3%) patients. The analysis of 165 patients with the verified outcome, independent and significant associations with the death outcome were found for male gender (odds ratio [OR] 6,36 [95%CI 0,91–44,40]; $p=0.06$), age (OR 2.06 [1.30–3.27]; $p<0.002$), chronic heart failure (CHF) (OR 2.78 [1.25–6.2]; $p=0.012$), Hamilton depression scale score (OR 1,18 [1.03–1.34]; $p=0.016$), cognitive dysfunction score (Roschina scale) (OR 1.20 [1.05–1.35]; $p=0.006$), and age — body mass index interaction (OR 0,98 [0,97–0,997]; $p = 0,013$). The predicted probability of death within the next 5 years in men and women was 22,9% and 6,7%, respectively. The highest score of cognitive dysfunction was associated with a 25% predicted probability of death and the lowest, with a 2% probability of death; predicted probabilities of death for the highest and lowest depression scores were 26% and 2%, respectively. The 5-year predicted probability of death in the patients without CHF was 6,7%, with CHF I NYHA functional class, 9,8%, II functional class 13,6%, III functional class 18,2%, and IV functional class 23,5%. All other baseline clinical, laboratory, demographic, psychological and socioeconomic variables were not significantly associated with the 5-year survival rate. The model was not verified on an external cohort.

CONCLUSION: Cognitive dysfunction and depression have a significant negative impact on the 5-year mortality rate at much higher degree, than glycemic control, any diabetes-related complications and cardiovascular disorders, excluding CHF. The results obtained highlight the importance of the diagnosis and treatment of depression and cognitive dysfunction in type 2 diabetes mellitus.

KEYWORDS: type 2 diabetes mellitus; depression; cognitive dysfunction; chronic heart failure; overall mortality

ОБОСНОВАНИЕ

Поиск путей снижения смертности, связанной с сахарным диабетом (СД), остается важной научной и практической задачей. Общепризнано, что ведущей причиной смертности больных СД как 1 типа, так и 2 типа (СД2) остаются сердечно-сосудистые (СС) заболевания и осложнения [1]. Именно на профилактику и лечение СС-осложнений СД и ассоциированных СС-заболеваний, включая выбор сахароснижающих препаратов с кардиопротективными свойствами, сделан один из акцентов в профессиональных рекомендациях по СД [2]. Однако не вызывает сомнения, что СС-заболеваниями список предикторов общей смертности больных СД не ограничивается.

Количество фундаментальных и клинических исследований, направленных на поиск разнообразных биологических предикторов смертности при СД2, столь велико, что не поддается цитированию. Гораздо меньше работ посвящено изучению и анализу психологических предикторов смертности больных СД2, включая психические расстройства. Из последних к наиболее распространенным при СД2 относятся депрессия и когнитивная дисфункция различной степени выраженности, включая деменцию. Текущая депрессия при СД2 выявляется чаще, чем в популяции (15–20% больных), а ее пожизненная вероятность достигает 30–40% [3, 4]. Депрессия сопровождается ухудшением комплаентности больных СД, худшим контролем гликемии и других факторов риска, вытекающим из этого повышением риска микро- и макроангиопатий и более высокой смертностью [5–7], хотя эта точка зрения разделяется не всеми [8]; подробно эти данные были рассмотрены нами ранее [9]. Что касается когнитивных расстройств, то они увеличивают общую смертность в популяции [10, 11], однако работы по влиянию когнитивных нарушений на общую смертность

больных СД единичны [12, 13] и большинство из них не являются проспективными. Анализ обширной литературы по генетическим, метаболическим, воспалительным, стрессовым и иным механизмам тесной патофизиологической и клинической ассоциации между СД2, депрессией и когнитивными нарушениями находится вне предмета настоящей публикации.

Возвращаясь к возможным предикторам общей смертности больных СД2, подчеркнем, что даже среди самых крупных проспективных исследований [14, 15] нам не удалось найти таких, где в одной выборке одновременно рассматривалось бы независимое влияние на смертность совокупности биологических (клинико-лабораторных), демографических, социально-экономических и психологических факторов, включая депрессию и когнитивную дисфункцию. Кроме того, влияние психических расстройств на смертность как в популяции в целом, так и при СД может существенно зависеть от географических и этнических различий, разных принципов организации медицинской помощи, качества лечения различных факторов риска и психических расстройств в той или иной стране [16–19]. В Российской Федерации проспективные исследования прогностического влияния депрессии и когнитивных нарушений на общую смертность больных СД2, тем более в сопоставлении с влиянием максимального количества других биологических и иных факторов, не проводились, что делает актуальным изучение этого вопроса.

ЦЕЛЬ

Определить роль депрессии и когнитивной дисфункции как возможных предикторов 5-летней общей смертности и сопоставить их вклад с влиянием известных биологических факторов риска общей смертности в российской выборке больных СД2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Участников исследования набирали среди пациентов, госпитализированных в отделение терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» в период с июня 2012 г. по январь 2013 г. В дальнейшем пациенты оставались под амбулаторным наблюдением по месту жительства, оценку витального статуса проводили через 5 лет.

Исследуемая популяция

Критериями включения в исследование служили установленный диагноз СД2, возраст ≥ 40 лет, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения были ожидаемая продолжительность жизни менее 1 года (обусловленная сопутствующими тяжелыми заболеваниями или осложнениями СД, включая терминальную стадию почечной недостаточности, метастатические стадии онкологических заболеваний и т.д.), беременность и кормление грудью; значительное снижение остроты зрения, препятствующее работе с диагностическими тестами. В соответствии с этими критериями в исследование вошли 178 последовательно набранных больных СД2.

Дизайн исследования

Это было наблюдательное динамическое проспективное исследование в одной когорте больных в условиях реальной клинической практики.

Главной конечной точкой исследования считался летальный исход по любой причине. Для оценки главной конечной точки через 5 лет после первоначального обследования пациентов в ходе телефонного или почтового контакта оценивали витальный статус пациента (жив или умер). Если с пациентом или его родственниками не удавалось связаться после 3 попыток, такой пациент считался утерянным из-под наблюдения, а его витальный статус расценивался как неизвестный.

Медицинское вмешательство

После выписки из эндокринологического отделения пациенты лечились в поликлиниках по месту жительства. Специальное терапевтическое вмешательство, которое каким-либо образом отличалось от ведения пациента в повседневной амбулаторной практике, в исследовании не проводилось.

Методы

Все больные прошли стандартное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование (включая консультации специалистов) в соответствии со стандартами оказания помощи больным СД. Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) определялся на аутоанализаторе DiaSTAT (Bio-RAD Laboratories, США; норма 4–6,3%); уровни холестерина, триглицеридов, креатинина в сыворотке — на анализаторе Hitachi 912 (Hitachi, Япония).

Все пациенты прошли следующие диагностические психологические тесты.

1. Для выявления и количественной оценки депрессивной симптоматики — валидизированные на русском языке шкала CESD [20] и шкала депрессии Гамильтона

(HAM-D) [21, 22]. HAM-D заполняется исследователем, каждый пункт оценивается от 0 до 4 баллов, рассчитывается суммарный балл теста. 0–7 баллов по шкале Гамильтона означают отсутствие депрессии, 8 баллов и выше — наличие депрессии, выраженность которой пропорциональна увеличению балла.

2. Для выявления и количественной оценки когнитивной дисфункции — шкала Рощиной [23]. Она предназначена для оценки операциональных и регуляторных компонентов психической деятельности и включает оценку всех компонентов праксиса, гнозиса, оптико-пространственной деятельности, импрессивной и экспрессивной речи, различных сторон мнестической деятельности, интеллектуальных операций. Все предлагаемые пробы оцениваются количественно от 0 до 4 баллов и суммируются. Отсутствие когнитивной дисфункции констатируется при сумме баллов ≤ 11 , наличие мягких когнитивных нарушений — при сумме баллов от 12 до 21 и наличие деменции — при сумме баллов ≥ 22 . Кроме того, для оценки когнитивных функций использовалась шкала MMSE (Mini-Mental State Examination, мини-шкала для оценки психического статуса) [24, 25].
3. Для выявления клинических признаков ишемии головного мозга — шкала Хачински [24].
4. Для оценки интеллекта — тест интеллекта Векслера, валидизированный на русском языке [26].
5. Для оценки диабетзависимого качества жизни — опросник Ru-ADDQoL (Audit of Diabetes-Dependent Quality of Life), валидизированный на русском языке [27].

Кроме того, в рамках исследования собирали подробную информацию о проводимой терапии как по поводу СД (включая группы сахароснижающих препаратов, частоту самоконтроля), так и по поводу значимых сопутствующих заболеваний, социально-экономических характеристиках пациентов (уровне образования, доходе, месячных затратах на СД, профессиональной занятости, виде профессиональной деятельности, инвалидизации, семейном положении).

Статистический анализ

В связи с пилотным характером исследования размер выборки не рассчитывался, формальная статистическая гипотеза не тестировалась. Нормальность распределения оценивали визуально и с помощью теста Шапиро–Уилка. Исходные количественные данные обрабатывались методами описательной статистики с расчетом среднего, стандартного отклонения (при нормальном типе распределения), медианы и 1-го и 3-го квартилей (при других типах распределения), минимального и максимального значения. Качественные данные представлены в виде абсолютных частот и процентов. В ходе однофакторного анализа при сравнении групп живых и умерших пациентов данные с нормальным типом распределения анализировали параметрическими тестами (t-тест Стьюдента для независимых выборок), остальные данные анализировали с помощью непараметрических методов (тест Манна–Уитни). За уровень статистической значимости в однофакторном анализе была принята $\alpha=5\%$ ($p<0,05$).

Для выявления предикторов 5-летней общей смертности из числа зарегистрированных исходных

характеристик больных была использована множественная логистическая регрессия с исходом (жив — умер) как зависимой переменной и с соответствующими проверочными процедурами. Вначале в многомерной модели проверяли факторы, показавшие свою значимость в однофакторном анализе. Затем в модель вводили факторы, которые не были значимы в проведенном однофакторном анализе, но показали свою значимость в других исследованиях или были предположительно значимы; наконец, модель пошагово «очищали» от показателей выше порога $\alpha=10\%$, так как это допустимый порог статистической значимости для поискового многомерного анализа ($p<0,1$) [28]. Все факторы в многофакторной модели проверены на возможную нелинейность связи с зависимой переменной. Результаты множественного регрессионного анализа представлены в виде отношений шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами, значений P , а также графически. Статистическая обработка проводилась с использованием программы Stata, версия 15.0.

Этическая экспертиза

Данное исследование является фрагментом диссертационной работы М.Н. Володиной на тему «Клинические особенности течения сахарного диабета 2 типа у больных с сочетанными нарушениями эмоциональной и когнитивных сфер». Протокол исследования утвержден Независимым комитетом по этике ГУ «МОНКИ им. М.Ф. Владимирского» 14 июня 2012 г. (протокол № 6). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе основных исходных характеристик когорты были получены следующие данные. Из 178 пациентов 145 были женского и 33 мужского пола. Возраст пациентов составил от 37 до 82 лет (средний $\pm$ стандартное отклонение [СО] $59,4 \pm 8,4$ года), длительность СД2 — от 0,5 года до 30 лет (средняя $\pm$ СО $10,7 \pm 6,8$ года), индекс массы тела (ИМТ) от 18,5 до 56 $\text{кг}/\text{м}^2$ (средний $\pm$ СО $32,8 \pm 6,8$ $\text{кг}/\text{м}^2$). По сахароснижающей терапии пациенты распределились следующим образом: только диетотерапия — 2/178 (1,1%), пероральные сахароснижающие средства (ПСС) — 40/178 (22,5%), инсулин — 93/178 (52,2%) и комбинированная терапия ПСС+инсулин — 43/178 (24,2%). Средний $\pm$ СО уровень HbA_{1c} равнялся $8,7 \pm 2,1\%$ (диапазон 4,5–17,7%), при этом у 40/178 (22,5%) он был $\leq 7\%$, у 50/178 (28,1%) — от $>7\%$ до $\leq 8,5\%$ и у 83/178 (46,6%) — $>8,5\%$.

Осложнения СД2 отсутствовали у 23/178 (12,9%) пациентов. Диабетическая ретинопатия имела у 116/178 (65,2%), диабетическая полинейропатия — у 125/178 (70,2%), диабетическая нефропатия — у 67/178 (37,6%). Одно хроническое осложнение СД имели 31/178 (17,4%), 2 и более осложнения — 124/178 (69,7%) пациентов. Из СС факторов риска и заболеваний, ассоциированных с СД2, были зарегистрированы: артериальная гипертензия — у 159/178 (89,3%) больных, дислипидемия — 149/178 (83,7%), ожирение — 133/178 (74,7%), ишемическая болезнь сердца (ИБС) — 89/178 (50%), атеросклероз другой локализации — 44/178 (24,7%), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — 45/178

(25,3%). Другие клинически значимые сопутствующие заболевания включали болезни печени и желчевыводящих путей (51/178, 28,7%), болезни почек (70/178, 39,3%), нервной системы (36/178, 20,2%), щитовидной железы (51/178, 28,7%), бронхиальную астму (10/178, 5,6%).

Главная конечная точка

Через 5 лет была получена информация о витальном статусе 165/178 (92,7%) пациентов, по остальным 13 информация отсутствовала; таким образом, выбывание из исследования составило всего 7,3%. В дальнейшем 178 исходно обследованных пациентов будут обозначаться как группа всех включенных больных (группа ВВБ*), а 165 пациентов с установленным исходом — как группа, завершившая исследование по протоколу** (группа ПП).

При опросе через 5 лет в группе ПП 150 (84%) больных были живы, 15 (8,4%) умерли.

Однофакторный анализ исходных характеристик пациентов, потенциально ассоциированных с пятилетней общей смертностью

Для поиска возможных факторов, ассоциированных с 5-летней выживаемостью, вначале был проведен однофакторный анализ, т.е. сравнение групп выживших и умерших по 175 демографическим, социально-экономическим, клиническим, лабораторным и психологическим показателям, которые теоретически могли повлиять на исход. Этот анализ проведен в группе ПП.

В табл. 1 представлены результаты сравнения наиболее важных из этих факторов. Из нее видно, что в сравнении с выжившими пациентами умершие исходно были значительно старше, имели более низкий ИМТ, окружность талии и показатели почечной функции, чаще страдали ХСН и имели более выраженную когнитивную дисфункцию по обоим шкалам (MMSE и Рожиной). Такие факторы, как пол, длительность СД, наличие тяжелых гипогликемий в анамнезе, уровень HbA_{1c} , АД, расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ), наличие диабетических микроангиопатий, макроангиопатий, диабетзависимое качество жизни, депрессия и церебральная ишемия, не были ассоциированы с разницей в выживаемости.

Однофакторный анализ не выявил статистически значимых различий между группой живых и умерших за 5 лет пациентов по следующим исходным характеристикам: семейное положение, уровень образования, трудовая занятость, профессиональная группа, среднемесячный доход, среднемесячные затраты на СД, вид сахароснижающей терапии, длительность инсулинотерапии (для пациентов на инсулине), частота самоконтроля гликемии, диабетический кетоацидоз в анамнезе, сопутствующие заболевания печени, легких (учитывались бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких), количество одновременно принимаемых лекарственных препаратов, частота сердечных сокращений, уровни триглицеридов и общего холестерина, а также баллы теста интеллекта Векслера и диабетзависимого качества жизни (данные в табл. 1 не приводятся).

* Аналог англ. Intent-to-treat population.

** Аналог англ. Per protocol population.

Таблица 1. Сравнение исходных характеристик в группах выживших и умерших через 5 лет пациентов с сахарным диабетом 2 типа (однофакторный анализ)

Параметры	Группы больных СД2 с установленным 5-летним исходом		Величина p^*
	живы (n=150)	умерли (n=15)	
Возраст, лет	58,2±7,7	69,1±6,7	0,000005
Мужской пол, N (%)	23 (15,3)	5 (33,3)	0,139
Длительность СД, лет	10,8±6,7	9,2±6,3	0,428
HbA _{1c} , %	8,7±2,0	8,9±2,6	0,968
ИМТ, кг/м ²	33,4±6,8	27,7±4,5	0,00009
Окружность талии, см	102,3±15,2	94,0±13,5	0,028
Систолическое АД, мм рт.ст.	139,9±18,1	142,8±25,2	0,461
Диастолическое АД, мм рт.ст.	83,4±11,3	80,1±10,4	0,237
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	97,5±32,3	67,3±20,8	0,00007
Тяжелые гипогликемии в анамнезе, N (%)	14 (9,3)	4 (26,7)	0,063
Диабетическая нейропатия, N (%)	106 (70,7)	10 (66,6)	0,770
Диабетическая нефропатия/ХБП, N (%)	51 (34,0)	7 (46,7)	0,485
Диабетическая ретинопатия, N (%)	97 (64,7)	9 (60,0)	0,780
ИБС, N (%)	69 (46,0)	11 (73,3)	0,057
Макроангиопатии другой локализации (кроме ИБС), N (%)	33 (22,0)	5 (33,3)	0,340
ХСН, N (%)	32 (27,1)	8 (53,3)	0,011
Диабетзависимое качество жизни, средневзвешенный балл (Ru-ADDQoL)	-2,4±1,6	-2,4±1,5	0,810
Шкала депрессии CESD, баллы	22,3±10,4	24,4±9,7	0,524
Шкала депрессии Гамильтона (HAM-D-17), суммарный балл	15,5±8,1	18,4±6,5	0,167
Шкала MMSE, суммарный балл	26,8±2,4	24,6±3,8	0,015
Шкала когнитивной дисфункции Рощиной, суммарный балл	17,8±6,4	24,4±7,7	0,001
Шкала ишемии Хачински, суммарный балл	5,0±2,6	6,1±1,9	0,093

АД — артериальное давление; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; ХБП — хроническая болезнь почек; ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

*P — тест Манна-Уитни для количественных переменных, точный тест Фишера и тест хи-квадрат для категориальных переменных.

Многофакторный анализ (логистическая регрессия) исходных характеристик пациентов, независимо ассоциированных с 5-летней общей смертностью

Необходимость многофакторного анализа диктуется тем, что многочисленные демографические, клинические, лабораторные и психологические факторы могут быть не только разными у выживших и умерших пациентов, но и связаны между собой. Иными словами, найденные при однофакторном анализе различия между какими-либо параметрами (см. табл. 1) могут быть обусловлены не этими параметрами, а другими, с которыми связан каждый из сравниваемых показателей. Регрессионный анализ позволяет идентифицировать значимые факторы, независимо друг от друга ассоциированные с главной конечной точкой.

Результаты многофакторного анализа в группе ПП приводятся в табл. 2, из которой видно, что с исходом «смерть по любой причине» были независимо ассоциированы (в порядке убывания) следующие исходные характеристики больных: мужской пол, возраст, взаимодействие возраста и ИМТ, ХСН (с учетом функционального класса), балл депрессии по шкале Гамильтона и балл когнитивной дисфункции по шкале Рощиной.

Учитывая сложность интерпретации цифровых коэффициентов взаимодействующих переменных в логистической регрессионной модели, ее результаты можно более информативно отразить на графиках предсказанных моделью вероятностей наступления события летального исхода в зависимости от выявленных значимых исходных характеристик пациентов (рис. 1–4).

Таблица 2. Факторы, независимо ассоциированные с пятилетней общей смертностью больных сахарным диабетом 2 типа: результаты логистической регрессии (n=165)

					LR χ^2 (7)	54.31
Log likelihood = -23,112293					Prob> χ^2	0,0000
Исходные параметры	ОШ	СО	Z	P> z	95% ДИ	
Мужской пол	6,36	6,31	1,87	0,062	0,91	44,4
Возраст	2,06	0,49	3,07	0,002	1,30	3,27
Возраст*ИМТ	.984	0,006	-2,49	0,013	0,97	0,997
Функциональный класс ХСН	2,78	1,14	2,50	0,012	1,25	6,21
Балл когнитивной дисфункции (шкала Рочиной)	1,20	0,08	2,76	0,006	1,05	1,35
Балл депрессии (шкала Гамильтона)	1,18	0,08	2,41	0,016	1,03	1,34

Для данной модели псевдокоэффициент детерминации R^2 составил 0,5402, площадь под ROC-кривой — 0,9573. При точке отсечения 0,25 чувствительность модели составила 73,3%, специфичность — 92,7%, процент корректно классифицированных случаев — 90,9%, что указывает на приемлемость модели.

ОШ — отношение шансов; СО — стандартное отклонение; ДИ — доверительный интервал.

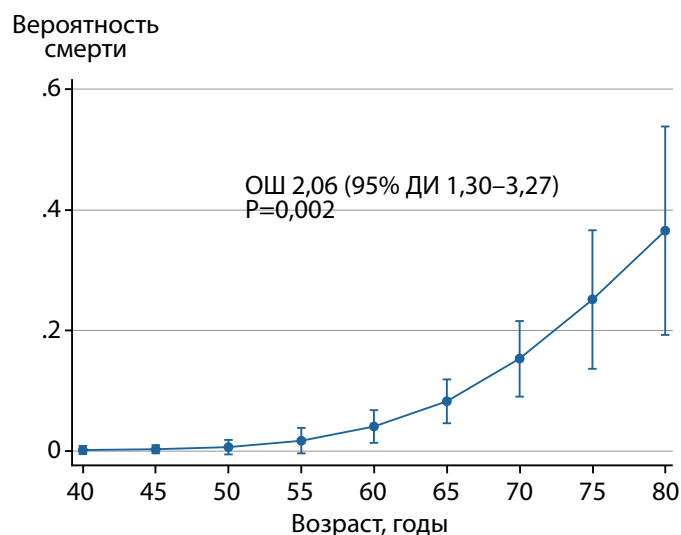
В нашей выборке больных СД2 риск смерти закономерно повышался после 65 лет (рис. 1). В самом младшем возрасте (на момент включения — 37 лет) 5-летняя вероятность умереть составила 1,9%, в самом старшем (82 года на момент включения) — 40,9%.

Мужской пол как независимый предиктор смертности (табл. 2) вполне ожидаем, так как продолжительность жизни мужчин в Российской Федерации, в том числе мужчин с СД2, меньше, чем женщин [1]. У мужчин прогнозируемая вероятность смерти в следующие 5 лет составила 18,4%, у женщин — всего 2,9%, т.е. была в 6 раз ниже (на рисунке не представлено).

Вероятность смерти нарастала с увеличением степени тяжести (функционального класса, ФК) ХСН (рис. 2). У пациентов с СД2, исходно не имевших ХСН, она составила 6,0%, у пациентов, исходно страдавших ХСН I ФК по NYHA, — 10,0%, II ФК — 15,7%, III ФК — 22,6% и IV ФК — 30,7%.

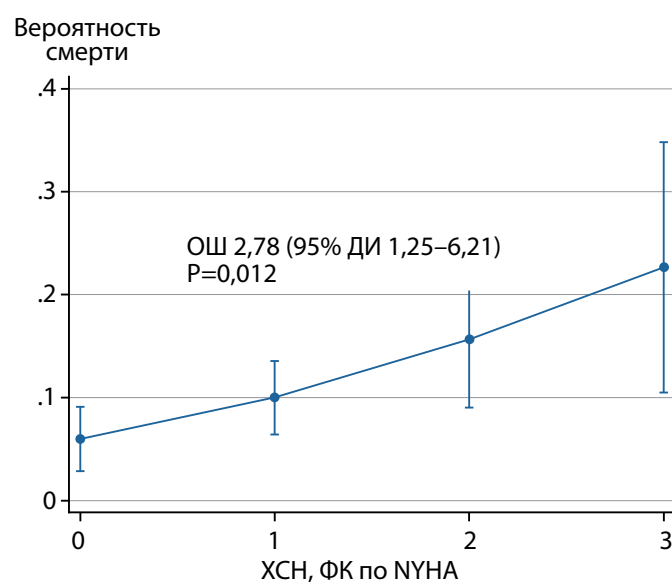
Интересная закономерность была выявлена при анализе влияния ИМТ на 5-летнюю смертность (рис. 3). Как видно

из графика, в возрастной группе от 35 и примерно до 55 лет ИМТ не был ассоциирован с вероятностью смерти, однако в старших возрастных группах (более 55 лет) вероятность наступления конечной точки «смерть» была значимо меньше при более высоких исходных значениях ИМТ. При разработке вероятностной модели мы протестировали взаимодействие между возрастом и ИМТ в плане влияния на конечную точку «смерть». Модель, учитывающая эффект взаимодействия возраста и ИМТ, имела больший псевдокоэффициент детерминации R (0,54 в сравнении с 0,5, тест отношения правдоподобия 0,049) (табл. 2), чем модель, включающая возраст и ИМТ по отдельности, но не учитывающая их взаимодействие. Введение в модель взаимодействия ИМТ и возраста существенно не повлияло на коэффициенты и уровни статистической значимости по остальным факторам, независимо ассоциированным с исходом «смерть». Иными словами, по-видимому, имеет место условно «протективный» эффект высокого ИМТ в отношении вероятности смерти, который начинает манифестировать с годами, что будет обсуждено далее.



ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал

Рисунок 1. Результаты логистического регрессионного анализа: вероятность смерти в течение 5 лет в зависимости от возраста пациента.



ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал

Рисунок 2. Результаты логистического регрессионного анализа: вероятность смерти в течение 5 лет в зависимости от функционального класса хронической сердечной недостаточности (по NYHA).

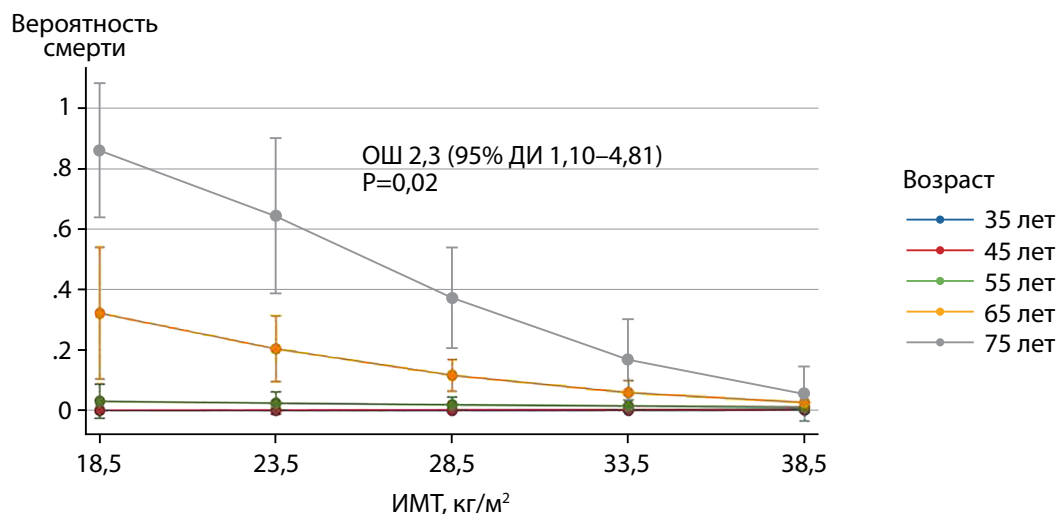


Рисунок 3. Результаты логистического регрессионного анализа: вероятность смерти в течение 5 лет в зависимости от взаимодействия индекса массы тела с возрастом.

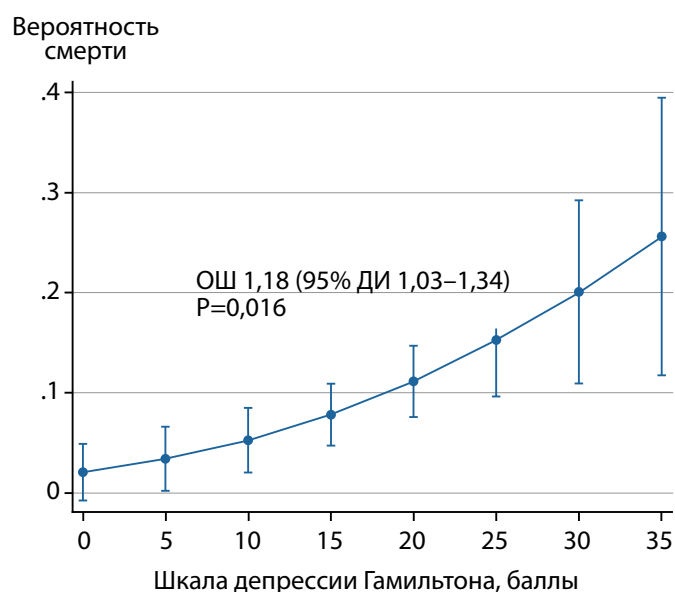


Рисунок 4. Результаты логистического регрессионного анализа: вероятность смерти в течение 5 лет в зависимости от балла депрессии по шкале Гамильтона.

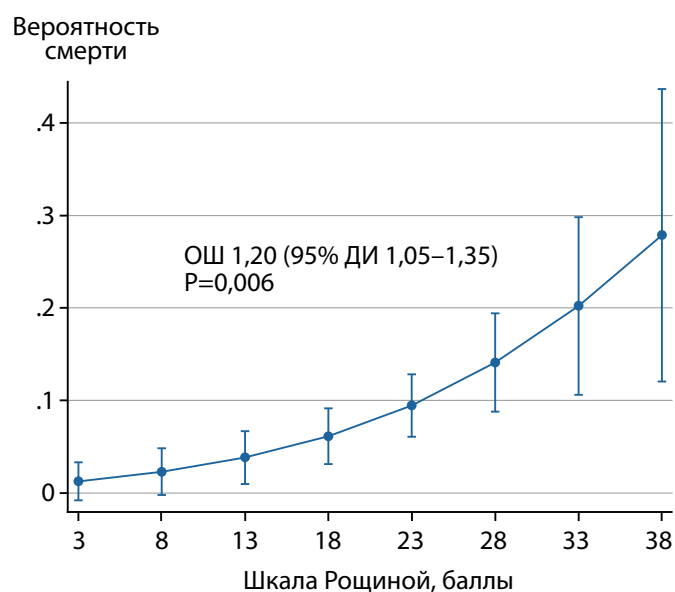


Рисунок 5. Результаты логистического регрессионного анализа: вероятность смерти в течение 5 лет в зависимости от балла когнитивной дисфункции по шкале Рощиной.

Балл депрессии по шкале Гамильтона был независимо ассоциирован с исходом «смерть» (табл. 2, рис. 4). Прогнозируемая вероятность смерти в течение следующих 5 лет для наименьшего и наивысшего баллов депрессии составила 2,1 и 25,6% соответственно.

Балл когнитивной дисфункции по шкале Рощиной также оказался значимым независимым предиктором 5-летней общей смертности (табл. 2, рис. 5). Наивысший балл когнитивной дисфункции был ассоциирован с 33% прогнозируемой вероятностью смерти в следующие 5 лет, наименьший — с 1,2%.

Остальные показатели, которые были значимыми предикторами общей смертности в других исследованиях [14, 18] или являются предположительно значимыми (длительность СД, уровни HbA_{1c}, липидов, инсулинотерапия, тяжелая гипогликемия или кетоацидоз в анамнезе, хронические осложнения СД, артериальная гипертензия, диабетические микроангиопатии, ИБС, цереброваскулярные болезни, балл ишемии головного мозга, хроническая болезнь почек (ХБП), диабетозависимое качество жизни и др., тера-

пия препаратами различных фармакологических классов, частота самоконтроля, уровень образования и дохода, профессиональная занятость, семейное положение) не продемонстрировали значимой независимой ассоциации с 5-летней общей смертностью больных СД2 в нашей выборке.

Дополнительные виды анализа

Учитывая малое количество исходов (смерть — 15 случаев), результаты логистической регрессии были проверены с применением метода Firth [29] в модификации Heinze and Schemper [30], при этом были получены результаты, практически совпадающие с первой моделью.

Как уже отмечалось, группа ПП в нашем исследовании была меньше исходной группы ВВБ (13 пациентов были утеряны из-под наблюдения). С учетом этого, мы выполнили многофакторный регрессионный анализ по «наихудшему сценарию», в который эти 13 пациентов были введены как умершие (так называемый «анализ чувствительности»). При этом в качестве значимых предикторов 5-летней общей смертности были получены абсолютно

те же факторы, что и в первой модели: мужской пол, возраст, функциональный класс ХСН, ИМТ, балл депрессии и балл когнитивной дисфункции. Идентичные результаты обеих моделей (как с исключением утерянных пациентов [группа ПП], так и с анализом утерянных как умерших [группа ВВБ, наихудший сценарий]) с высокой вероятностью позволяют предполагать, что утерянные из-под наблюдения больные в действительности умерли.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данное исследование проведено в выборке больных СД2, госпитализированных в отделение третичного уровня эндокринологической помощи. В этом смысле группа пациентов была репрезентативной для стационарных пациентов, т.е. более тяжелых и/или проблемных, чем амбулаторные. Однако достаточная демографическая, клиническая, социальная и психологическая гетерогенность исследуемой выборки, а также ее мультиморбидность не только делали ее типичной для госпитализированных больных СД2, но и позволяли получить необходимое для анализа количество событий, относящихся к главной конечной точке (смерти), за планировавшийся пятилетний период наблюдения. Выполнение исследования на амбулаторной выборке пациентов потребовало бы намного более длительного наблюдения для набора достаточного числа исходов или существенного увеличения размера выборки.

Это исследование является первым в России проспективным исследованием влияния самых разных характеристик больных СД2 на пятилетнюю общую смертность и существенно отличается от всех опубликованных зарубежных аналогов кардинально большим количеством одновременно изученных демографических, социально-экономических, клинических, лабораторных и психологических показателей, которые потенциально могли повлиять на исход (в общей сложности более 170 параметров).

Простое сравнение групп выживших и умерших пациентов (однофакторный анализ) показало, что умершие за 5 лет пациенты были исходно старше, чаще страдали ХСН, имели меньшие ИМТ и окружность талии, сниженную рСКФ и худшие показатели по шкалам когнитивных функций (MMSE и шкале Рощиной). Хорошо известно, что при проведении многофакторного анализа некоторые зависимости, выявленные в однофакторном анализе, могут исчезнуть, т.е. потерять значимость в контексте множества взаимодействующих факторов, но могут обнаруживаться новые ассоциации, которые при однофакторном анализе были «замаскированы». В сравнении с однофакторным, многофакторный логистический регрессионный анализ с поправкой на вмешивающиеся факторы и созависимости дал следующие результаты:

- подтвердил, что независимыми предикторами 5-летней общей смертности являются возраст, функциональный класс ХСН и степень когнитивной дисфункции по шкале Рощиной;
- выявил независимое отрицательное влияние мужского пола и балла депрессии по шкале Гамильтона и положительное влияние взаимодействия ИМТ с возрастом на пятилетнюю общую смертность;
- не подтвердил самостоятельное значение окружности талии (вероятно, из-за закономерной корреляции

с ИМТ), рСКФ (видимо, из-за тесной корреляции с ХСН в рамках кардиоренального синдрома) и балла когнитивной дисфункции по шкале MMSE. Последнее может быть обусловлено меньшей чувствительностью шкалы MMSE к выявлению и количественной оценке когнитивной дисфункции, особенно ее начальных проявлений, в сравнении со шкалой Рощиной.

С нашей точки зрения, представляет интерес выявленное слабое, но значимое и независимое протективное влияние ИМТ в отношении общей смертности в старших возрастных группах. Уже известно, что масса тела, ассоциированная с максимальной выживаемостью, увеличивается с возрастом; более того, существует так называемый «парадокс ожирения» [31], то есть повышенный риск развития СС заболеваний, но сниженный риск СС смертности у лиц с ожирением. Интересно, что взаимодействие ИМТ и возраста оказалось значимым фактором в многомерной модели только при включении в нее ФК ХСН, а при его исключении из модели взаимодействие возраста и ИМТ полностью теряло статистическую значимость. Возможно, этот феномен следует рассматривать с учетом показанной в ряде метаанализов протективной роли более высокого ИМТ для выживаемости именно больных ХСН [32]. Ранее считалось, что этот протективный эффект присутствует только у пациентов с ХСН без диабета [33], однако полученные нами данные впервые показали, что он возможен и у пациентов с СД2.

Обращает на себя внимание, что с 5-летней общей смертностью не был значимо ассоциирован ни один параметр, относящийся непосредственно к СД (длительность СД, исходный уровень HbA_{1c} , острые и хронические осложнения СД, вид сахароснижающей терапии, частота самоконтроля гликемии). В этом отношении наши данные перекликаются с результатами работы F. Maууas и соавт. [18], которые на существенно большей группе больных СД2 также выявили такие предикторы смертности, как ХСН и возраст, но не нашли связи с уровнем HbA_{1c} и длительностью СД. Роль ХСН, возраста и мужского пола как предикторов общей смертности больных СД2 была показана и в других работах [14, 34].

Мы не обнаружили независимой связи 5-летней общей смертности с параметрами, которые влияли на нее в исследованиях других авторов, в первую очередь с различными атеросклеротическими СС-заболеваниями и дислипидемией, рСКФ/другими показателями почечной функции/ХБП, социально-экономическим статусом пациентов, в частности низким или средним уровнем доходов и низким уровнем образования [17, 19, 34–37]. Это может объясняться в первую очередь меньшим размером нашей когорты в сравнении с количеством пациентов в указанных многоцентровых исследованиях.

С другой стороны, данное исследование — первое проспективное исследование в мире, в котором, наряду с широким спектром клинико-лабораторных и социально-экономических факторов, одновременно оценивалось влияние показателей психоэмоционального и когнитивного функционирования на общую смертность. То, что депрессия и когнитивная дисфункция вошли в перечень независимых предикторов 5-летней общей смертности даже в относительно небольшой выборке, опередив СС-заболевания, ХБП, острые и хронические осложнения СД, указывает на их чрезвычайно важное

клиническое значение для прогноза жизни больных СД2. Используемые нами дополнительные виды анализа подтвердили валидность полученных результатов.

Ограничения исследования

Основными ограничениями исследования являются небольшой размер выборки, пилотный одноцентровой характер исследования и отсутствие верификации модели на сторонней выборке (именно последний факт не позволяет назвать выявленные значимые факторы «предикторами»). В связи с относительно небольшой выборкой и с тем, что в задаче исследования не входил анализ времени до наступления события смерти, мы не использовали метод Каплана–Майера для анализа выживаемости. Малое количество исходов ($n=15$) не дает возможности проанализировать структуру причин смерти, но такая задача в исследовании и не ставилась. Среди участников исследования также практически не было пациентов с такими стадиями онкологических заболеваний, которые могли бы повлиять на 5-летний прогноз.

Направления дальнейших исследований

Полученные результаты желательно подтвердить на большем количестве пациентов, включая амбулаторных, в многоцентровом российском исследовании; не исключено, что это позволило бы расширить перечень факторов, значимо связанных с общей смертностью при СД2, а при подтверждении этих факторов на сторонней выборке уже с уверенностью назвать их именно «предикторами смертности».

Важно, что три из выявленных факторов, независимо ассоциированных со смертностью, — ХСН, депрессия и когнитивная дисфункция — являются модифицируемыми, хотя и в разной степени. Это ставит вопрос об их более активном раннем выявлении и лечении, а также о проведении исследований возможного влияния лечения депрессивных и когнитивных расстройств на прогноз жизни. Пока таких исследований, в том числе зарубежных, практически нет. Более того, диагностика соответствующих расстройств у больных СД в России находится на крайне недостаточном уровне, несмотря на существование доступных скрининговых шкальных методов диагностики [20], которые могут использоваться врачами любой специальности. Так, ни один из участников данного исследования, страдавших депрессией или когнитивной дисфункцией, ранее не имел установленного диагноза и не получал соответствующую терапию с доказанной эффективностью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Это первое в России пилотное проспективное исследование, направленное на поиск факторов, значимо ассоциированных с общей смертностью больных СД2 в следующие 5 лет. Оно показало, что когнитивная дисфункция и депрессия обладают небольшим, но значимым отрицательным влиянием на 5-летнюю смертность. Как «предикторы» смерти в нашей выборке они оказались более значимы, чем контроль гликемии, любые осложнения СД и СС-заболевания, кроме ХСН. Влияние возраста на выживаемость самоочевидно, а более высокая вероятность смерти у больных СД мужчин соответствует более короткой продолжительности жизни мужчин в целом. Все остальные исходные клинико-лабораторные, демографические, психологические и социально-экономические характеристики не были значимо ассоциированы с 5-летней общей смертностью. Отсутствие независимой ассоциации между другой клинически значимой СС- и почечной патологией, с одной стороны, и общей смертностью — с другой может объясняться небольшим объемом выборки и малым числом исходов. Полученные результаты подчеркивают важность своевременной диагностики и лечения депрессии и когнитивной дисфункции при СД2.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена без привлечения дополнительных источников финансирования, стандартное обследование больных в рамках обязательного медицинского страхования проводилось во время их госпитализации в эндокринологическое отделение, а психологическое тестирование и оценка дальнейшего витального статуса — по инициативе авторов.

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

Участие авторов. Старостина Е.Г. — концепция и дизайн исследования, анализ данных и интерпретация результатов, написание и редактирование текста, утверждение итоговой версии рукописи; Володина М.Н. — организация исследования, сбор и анализ данных, написание текста; Старостин И.В. — подготовка базы данных, статистический анализ и интерпретация результатов, редактирование текста. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета на 01.01.2021 // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №3. — С. 204–221. [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>
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. — 10-й выпуск (дополненный). — М.: 2021. [*Standards of specialized diabetes care*. Ed. by II Dedov, MV Shestakova, AYU Mayorov. 10th Edition. (In Russ.)). doi: <https://doi.org/10.14341/DM12802>
3. Roy T, Lloyd CE. Epidemiology of depression and diabetes: a systematic review. *J Affect Disord*. 2012;142 Suppl:S8–21. doi: [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(12\)70004-6](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(12)70004-6)
4. Semenkovich K, Brown M, Svrakic D, Lustman P. Depression in type 2 diabetes mellitus: prevalence, impact, and treatment. *Drugs*. 2015;75(6):577–587. doi: <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0347-4>
5. Katon WJ, Rutter C, Simon G, et al. The association of comorbid depression with mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(11):2668–72. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.28.11.2668>

6. Naicker K, Johnson JA, Skogen JC, et al. Type 2 diabetes and comorbid symptoms of depression and anxiety: longitudinal associations with mortality risk. *Diabetes Care*. 2017;40(3):352-358. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-2018>.
7. Van Dornan FEP, Nefs G, Schram MT, et al. Depression and risk of mortality in people with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8:e57-68. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057058>
8. Machado MO, Veronese N, Sanches M, et al. The association of depression and all-cause and cause-specific mortality: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *BMC Med*. 2018;16(1):112. doi: <https://doi.org/10.1186/s12916-018-1101-z>.
9. Старостина Е.Г., Володина М.Н., Старостин И.В., Бобров А.Е. Депрессия и сахарный диабет как коморбидные заболевания // Русский медицинский журнал. — 2017. — Т. 22. — С. 1613-1620. [Starostina EG, Volodina MN, Starostin IV, Bobrov AE. Depression and diabetes mellitus as comorbid disorders. *Russian Medical Journal*. 2017;22:1613-1620. (In Russ.)].
10. Dewey ME, Saz P. Dementia, cognitive impairment and mortality in persons aged 65 and over living in the community: a systematic review of the literature. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001;16(8):751-61. doi: <https://doi.org/10.1002/gps.397>.
11. Perna L, Wahl H, Mons U, et al. Cognitive impairment, all-cause and cause-specific mortality among non-demented older adults. *Age Ageing*. 2015;44:445-451. doi: <https://doi.org/10.1093/ageing/afu188>.
12. Díaz-Venegas C, Schneider BC, Myrskylä M, Meht NK. Life expectancy with and without cognitive impairment by diabetes status among older Americans. *PLoS One*. 2017;12(12):e0190488. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190488>.
13. Martinez M, Dawson AZ, Lu K, et al. Effect of cognitive impairment on risk of death in Hispanic/Latino adults over the age of 50 residing in the United States with and without diabetes: data from the Health and Retirement Study 1995-2014. *Alzheimers Dement*. 2021 Dec 7. doi: <https://doi.org/10.1002/alz.12521>.
14. McEwen LN, Karter AJ, Waitzfelder BE, et al. Predictors of mortality over 8 years in type 2 diabetic patients: Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD). *Diabetes Care*. 2012;35(6):1301-1309. doi: <https://doi.org/10.2337/dc11-2281>.
15. Chiu SYH, Chen YI, Lu JR, et al. Developing a prediction model for 7-year and 10-year all-cause mortality risk in type 2 diabetes using a hospital-based prospective cohort study. *J Clin Med*. 2021;10(20):4779. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10204779>.
16. Clements JM, West BT, Yaker Z, et al. Disparities in diabetes-related multiple chronic conditions and mortality: The influence of race. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;159:107984. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107984>.
17. Okui T. Socioeconomic Predictors of diabetes mortality in Japan: an ecological study using municipality-specific data. *J Prev Med Public Health*. 2021;54(5):352-359. doi: <https://doi.org/10.3961/jpmph.21.215>.
18. Mayyas FA, Ibrahim KS. Predictors of mortality among patients with type 2 diabetes in Jordan. *BMC Endocr Disord*. 2021;21(1):200. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00866-8>.
19. Wu MC, Lee WJ, Tschien SM, et al. Predictors of mortality in hospitalized diabetic patients: a 7-year prospective study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;80(3):449-454. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2007.11.020>.
20. Андриющенко А.В., Дробизhev М.Д., Добровольский А.В. Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS в диагностике депрессий общемедицинской практики // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. — 2003. — Т. 5. — С. 11-18. [Andriushchenko AV, Drobizhev Mlu, Dobrovolskiy AV. A comparative validation of the scale CES-D, BDI, and HADS(d) in diagnosis of depressive disorders in general practice. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2003;5:11-18. (In Russ.)].
21. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23(1):56-62. doi: <https://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56>
22. Смуглевич А.Б. Депрессии в общей медицине. Руководство для врачей. — М.: Медицинское информационное агентство; 2001. — 782 с. [Smulevich AB. *Depressii v obshchej medicine*. Rukovodstvo dlja vrachej. M.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo; 2001. 782 p. (In Russ.)].
23. Корсакова Н.К., Балашова Е.Ю., Рощина И.Ф. Экспресс-методика оценки когнитивных функций при нормальном старении // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2009. — Т. 109. — № 2. — С. 44-50. [Korsakova NK, Balashova Elu, Roshchina IF. Express method of assessment of cognitive functions in normal aging. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2009;109(2):44-50. (In Russ.)].
24. Гаврилова С.И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. — М.: Пульс; 2003. — 115 с. [Gavrilova SI. *Farmakoterapija bolezni Al'cgejmara*. M.: izd-vo «Pul's»; 2003. 115 p. (In Russ.)].
25. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatric Research*. 1975;12 (3):189-198. doi: [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6).
26. Бурлачук Л.Ф. Словарь-справочник по психодиагностике. 3-е изд. — СПб.: Питер, 2007. — 688 с. [Burlachuk LF. *Slovar'-spravochnik po psihodiagnostike*. 3-e izd. SPb.: Piter, 2007. 688 p. (In Russ.)].
27. Старостина Е.Г. Биомедицинские и психосоциальные аспекты сахарного диабета и ожирения: взаимодействие врача и пациента и пути его оптимизации. Автореф. дисс. ... доктора мед. наук. М., 2003 [Starostina EG. *Biomedicinskie i psihosotsialnye aspekty saharnogo diabeta i ozhireniya: vzaimodejstvie vracha i pacienta i puti ego optimizacii*. Avtoref. diss. ... doktora med. nauk. M., 2003. (In Russ.)].
28. Vittinghoff E, Glidden DV, Shiboski SC, McCulloch CE. *Regression methods in biostatistics*. 2nd ed. Springer, 2012.
29. Firth D. Bias reduction of maximum likelihood estimates. *Biometrika*. 1993;80(1):27-38. doi: <https://doi.org/10.2307/2336755>
30. Heinze G, Schemper M. A solution to the problem of separation in logistic regression. *Statistics in Medicine*. 2002;21(16):2409-2419. doi: <https://doi.org/10.1002/sim.1047>
31. Chapman IM. Obesity paradox during aging. *Interdiscip Top Gerontol*. 2010;37:20-36. doi: <https://doi.org/10.1159/000319992>.
32. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, et al. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(3):789-795. doi: [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(01\)01448-6](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01448-6).
33. Zamora E, Lupón J, Enjuanes C, et al. No benefit from the obesity paradox for diabetic patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:851-858. doi: <https://doi.org/10.1002/ehf.576>.
34. Rodríguez-Sánchez B, Cantarero-Prieto D. Socioeconomic differences in the associations between diabetes and hospital admission and mortality among older adults in Europe. *Econ Hum Biol*. 2019;33:89-100. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ehb.2018.12.007>.
35. Kim NH, Kim TJ, Kim NH, et al. Relative and combined effects of socioeconomic status and diabetes on mortality: a nationwide cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e4403. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004403>
36. Rawshani A, Svensson AM, Zethelius B, et al. Association between socioeconomic status and mortality, cardiovascular disease, and cancer in patients with type 2 diabetes. *JAMA Internal Medicine*. 2016;176(8):1146-1154. doi: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.2940>
37. Anjana RM, Mohan V, Rangarajan S, et al. Contrasting associations between diabetes and cardiovascular mortality rates in low-, middle-, and high-income countries: cohort study data from 143,567 individuals in 21 countries in the PURE study. *Diabetes Care*. 2020;43(12):3094-3101. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-0886>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Старостина Елена Георгиевна**, д.м.н., профессор [Elena G. Starostina, MD, PhD, Professor]; адрес: 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2 [129110, Ul. Schepkina 61/2, Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3328-2812>; Researcher ID: C-9409-2014; eLibrary SPIN: 6977-0793; e-mail: elena.starostina@rambler.ru

Володина Марина Николаевна, н.с. [Marina N. Volodina, research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7860-403X>; Scopus Author ID: 222099; eLibrary SPIN: 7393-5841; e-mail: marinaendokrinol@mail.ru

Старостин Иван Васильевич, к.м.н. [Ivan V. Starostin, MD, PhD]; Researcher ID: C-5383-2014; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4974-6500>; eLibrary SPIN 1113-2250; e-mail: ivs_01@bk.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Старостина Е.Г., Володина М.Н., Старостин И.В. Депрессия, когнитивная дисфункция и другие факторы, ассоциированные с 5-летней общей смертностью при сахарном диабете 2 типа: пилотное проспективное наблюдательное исследование// *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №4. — С. 327-337. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12926>

TO CITE THIS ARTICLE:

Starostin EG, Volodina MN, Starostin IV. Depression, cognitive dysfunction and other factors associated with 5-year overall mortality in type 2 diabetes mellitus: a pilot prospective observational study. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(4):327-337. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12926>

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ И ОТЯГОЩАЮЩИЕ ФАКТОРЫ СИНДРОМА ГИПОГОНАДИЗМА У МУЖЧИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА



© Р.В. Роживанов, М.О. Чернова, Г.А. Мельниченко, М.В. Шестакова, Н.Г. Мокрышева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Мужской гипогонадизм ассоциирован с сахарным диабетом 2 типа (СД2), в связи с этим представляет интерес исследование частоты его встречаемости. Клинические симптомы гипогонадизма являются неспецифическими, и в основе его выявления лежит лабораторная диагностика. Оптимальным методом этой диагностики является тандемная масс-спектрометрия, которая и применена в нашем исследовании.

ЦЕЛЬ. Оценка частоты встречаемости и отягощающих факторов синдрома гипогонадизма у мужчин с СД2, обратившихся за медицинской помощью в связи с основным заболеванием.

МЕТОДЫ. В сплошное одномоментное скрининговое одноцентровое неинтервенционное исследование были включены мужчины с СД2, обратившиеся за медицинской помощью в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ в период с октября 2021 г. по январь 2022 г. Проводились изучение анамнеза, физикальный осмотр с определением индекса массы тела, измерение общего тестостерона методом тандемной масс-спектрометрии, гликированного гемоглобина и липидного спектра крови. Сравнение групп проведено с помощью U-критерия Манна-Уитни и χ^2 с поправкой Йейтса. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Синдром гипогонадизма был выявлен у 355 (70,3%) мужчин. Пациенты с гипогонадизмом имели статистически значимо более выраженное ожирение по сравнению с мужчинами без гипогонадизма, худшие показатели контроля углеводного обмена, более низкие уровни липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и высокие — триглицеридов. Дополнительный сравнительный анализ среди лиц без ожирения показал наличие статистически значимых различий в уровне гликированного гемоглобина (выше у мужчин с гипогонадизмом) и ЛПВП (ниже у мужчин с гипогонадизмом). Анализ пациентов с гипогонадизмом в зависимости от наличия ожирения продемонстрировал статистически значимые различия между группами в уровне общего тестостерона (ниже у мужчин с ожирением) и триглицеридов (выше у мужчин с ожирением).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. У 70,3% пациентов с СД2 выявлен синдром гипогонадизма. Его развитие ассоциировано с ожирением, а также неудовлетворительным контролем углеводного обмена.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипогонадизм; мужчины; дефицит тестостерона; тестостерон; сахарный диабет; масс-спектрометрия

THE INCIDENCE AND AGGRAVATING FACTORS OF MALE HYPOGONADISM IN TYPE 2 DIABETES

© Roman V. Rozhivanov, Mariia O. Chernova, Galina A. Mel'nichenko, Marina V. Shestakova, Natalya G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: Male hypogonadism is associated with type 2 diabetes mellitus (T2DM), therefore, it is of interest to study its frequency. The clinical symptoms of hypogonadism are not specific, and laboratory diagnostics is the basis for its detection. The optimal method for this diagnostics is isotope dilution liquid chromatography/tandem mass spectrometry, which was used in our study.

AIMS: Assessment of the incidence and aggravating factors of male hypogonadism in type 2 diabetes

MATERIALS AND METHODS: A full-design, cross-sectional, screening, single-center, non-interventional study included men with T2DM, who were he was treated in Endocrinology Research Centre, Moscow. The study was conducted from October 2021 to January 2022. Medical history assessment, physical examination with determination of body mass index (BMI), measurement estimation of total testosterone by isotope dilution liquid chromatography/tandem mass spectrometry, glycated hemoglobin (HbA_{1c}) and lipid profiles were performed. The groups were compared using the Mann-Whitney U-test for quantitative indicators and χ^2 with Yates' correction for qualitative ones. Differences were considered statistically significant with $p < 0,05$.

RESULTS: Hypogonadism was detected in 355 (70.3%) men with T2DM. Patients with hypogonadism had statistically significantly higher BMI, worse glycemic control, lower HDL levels, and higher triglycerides than eugonadal men. An additional comparative analysis among non-obese individuals showed the presence of statistically significant differences in the level of HbA_{1c} (higher in hypogonadal men) and HDL (lower in hypogonadal men). An analysis of hypogonadal patients depending on the presence of obesity showed statistically significant differences between groups in the level of total testosterone (lower in obese men) and triglycerides (higher in obese men).

CONCLUSIONS: The prevalence of male hypogonadism in type 2 diabetes was 70,3%. Its development was associated with obesity and poor glycemic control.

KEYWORDS: hypogonadism; men; testosterone deficiency; testosterone; diabetes mellitus; mass-spectrometry

Сахарный диабет 2 типа (СД2) и синдром гипогонадизма у мужчин часто сопутствуют друг другу [1–3]. Дефицит тестостерона играет важную роль в развитии нарушений жирового и углеводного обмена [4, 5]. А компоненты метаболического синдрома (в частности СД2 и ожирение), в свою очередь, влияют на гипоталамо-гипофизарно-гонадную функцию, приводя к развитию гипогонадизма [6, 7]. Таким образом формируется «порочный круг». Уровень тестостерона у лиц с СД2 ниже, чем у здоровых мужчин, в среднем на 2,5 нмоль/л, а распространенность гипогонадизма при СД2 выше, чем у лиц без диабета, и, по данным разных исследователей, может составлять более половины случаев [7–9]. Это значительно выше, чем распространенность возрастного дефицита тестостерона, которая составляет, по данным разных авторов, от 2,1 до 5,7% [4, 7, 9]. Поскольку гипогонадизм у больных СД2 проявляется намного позже завершения периода полового развития, его клинические проявления являются неспецифическими, а распространенность этих симптомов вариабельна, в основе диагностики гипогонадизма лежит лабораторное определение уровня тестостерона [10, 11]. По данным исследования российской популяции мужчин с СД2, проводимого в 2017–2018 гг., частота встречаемости гипогонадизма составила 32,7% [12]. Однако в этом исследовании лабораторная диагностика проводилась путем определения общего тестостерона с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) с дальнейшим расчетом свободного тестостерона. Данный метод является менее точным, чем масс-спектрометрия [13–15]. Российских исследований, посвященных изучению частоты встречаемости гипогонадизма у мужчин с СД2, выявляемого высокоточным методом tandem mass spectrometry, позволяющей избежать проблемы «серых зон» в определении общего тестостерона, на большой выборке пациентов ранее не проводилось, что является обоснованием нашего исследования.

ЦЕЛЬ

Оценка частоты встречаемости и отягощающих факторов синдрома гипогонадизма у мужчин с СД2.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Сплошное одномоментное скрининговое одноцентровое неинтервенционное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения: мужской пол, возраст 40–65 лет, установленный диагноз СД2 в соответствии с действующими на момент проведения исследования алгоритмами [16].

Критерии не включения: нарушения пола и развития; отсутствие хотя бы одного из яичек, крипторхизм, травмы и/или хирургические вмешательства на половых органах; прием препаратов андрогенов, анаболических стероидов, гонадотропинов, антиэстрогенов или антиандрогенов в момент исследования или в анамнезе; алкоголизм или наркомания.

Критерии исключения: отказ от участия в исследовании, частичное выполнение программы исследования.

Условия проведения

В исследование были включены мужчины с СД2, обратившиеся за медицинской помощью в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ.

Продолжительность исследования

Период сбора материала с октября 2021 года по январь 2022 г.

Описание медицинского вмешательства

Проводился забор крови для исследования в утреннее время натощак из локтевой вены.

Основной исход исследования

Показатель частоты встречаемости синдрома гипогонадизма, а также его связь с компенсацией углеводного обмена и наличием осложнений.

Дополнительные исходы исследования

Оценка отягощающего влияния ожирения в отношении гипогонадизма.

Анализ в подгруппах

Проводилось сравнение групп пациентов с гипогонадизмом и без такового по всей выборке пациентов, а также среди мужчин без ожирения. Кроме того, проводился дополнительный анализ групп мужчин с гипогонадизмом в зависимости от наличия или отсутствия ожирения.

Методы регистрации исходов

Анамнестические данные были получены путем опроса, а также анализа электронной карты МИС qMS (медицинская информационная системы ФГБУ «НМИЦ эндокринологии») включенных больных СД. При физикальном обследовании оценивалось состояние полового оволосения, грудных желез и наружных половых органов. Определение общего тестостерона выполнялось с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandem mass spectrometry (ВЭЖХ-МС/МС) на хроматографе Agilent 1290 Infinity II, масс-спектрометре AB Sciex TripleQuad 5500; уровня гликированного гемоглобина — методом ионообменной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с помощью автоматического анализатора BIO-RAD D10; липидного профиля крови — методом фотометрии на автоматическом биохимическом анализаторе ARCHITECT c8000 (Abbott). Гипогонадизм диагностировался при уровне общего тестостерона сыворотки крови менее 12,1 нмоль/л.

Осложнения СД диагностировались в соответствии с действующими на момент проведения исследования алгоритмами [16].

Этическая экспертиза

Исследование было одобрено на заседании локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России («Масс-спектрометрическая диагностика и персонализация лечения синдрома гипогонадизма у мужчин с сахарным диабетом 2 типа», протокол №21 от 13.10.2021) и в соответствии с приказом №311 об утверждении регламента прав доступа и работы с интеллектуальной собственностью — Базами данных эндокринопатий

и/или со сведениями, выгружаемыми из баз данных эндокринопатий, принадлежащих ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ от 12 августа 2021. Представляемая работа является фрагментом неинтервенционной части исследования.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: объем выборки рассчитывался исходя из ожидаемой распространенности в 25%, неяви 20% и ширины 95% доверительного интервала 10%.

Методы статистического анализа данных: статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (StatSoft Inc. США, версия 8.0); количественные

данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного отрезка, качественные — в виде процентов; сравнение групп осуществлялось непараметрическим методом χ^2 с поправкой Йейтса для качественных признаков и U-критерия Манна–Уитни — для количественных. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование были включены 505 мужчин с СД2. Характеристики выборки представлены в таблице 1.

Углеводный обмен 39,3% пациентов был в пределах целевых значений.

Таблица 1. Общая характеристика выборки пациентов

Показатель	Значение
Общий тестостерон, нмоль/л	10,0 [7,4; 12,9]
Возраст, лет	58 [52; 62]
Длительность СД2, лет	11 [6; 16]
ИМТ, кг/м ²	31,8 [28,4; 35,9]
HbA _{1c} , %	8,6 [7,3; 10,2]
Общий холестерин, ммоль/л	4,6 [3,7; 5,6]
ЛПНП, ммоль/л	2,7 [2,0; 3,6]
ЛПВП, ммоль/л	0,99 [0,86; 1,13]
Триглицериды, ммоль/л	1,87 [1,30; 2,71]
Прием статинов, %	47,0
<i>Сахароснижающая терапия, %</i>	
Метформин	60,4
идПП4	20,8
иНГЛТ2	24,8
арГПП1	8,3
СМ	28,3
Комбинированная терапия, включая аналоги инсулина длительного действия	10,9
Базис-болюсная инсулинотерапия	30,3
Инсулинотерапия (всего)	41,2
<i>Осложнения СД2, %</i>	
Ретинопатия	40,8
Нефропатия	26,3
Полинейропатия	64,4
ИБС	25,4
ОИМ в анамнезе	5,5
ОНМК в анамнезе	1,6
СДС (все формы)	30,1
Осложнения не выявлены	15,6

Примечания: количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного отрезка, качественные — в виде процентов. СД2 — сахарный диабет 2 типа, ИМТ — индекс массы тела, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, идПП4 — ингибиторы дипептидилпептидазы-4, иНГЛТ2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, арГПП1 — агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1, СМ — препараты сульфонилмочевины, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СДС — синдром диабетической стопы.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У всех включенных в исследование пациентов наблюдались те или иные симптомы, которые потенциально могли являться клиническими проявлениями синдрома гипогонадизма. Лабораторно подтвержденный синдром гипогонадизма был выявлен у 355 мужчин. Таким образом, его частота встречаемости составила 70,3%. При сравнении пациентов с наличием гипогонадизма и без такового были выявлены статистически значимые различия в ряде показателей (табл. 2).

Пациенты с гипогонадизмом имели статистически значимо более выраженное ожирение по сравнению с мужчинами без гипогонадизма, худшую компенса-

цию углеводного обмена, более низкие уровни ЛПВП и высокие — ТГ. В ходе сравнения гипо- и эугонадных пациентов по принимаемым сахароснижающим препаратам и имеющимся осложнениям выявлена статистически значимо большая частота приема метформина и меньшая — ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (ИДПП4), а также большая частота встречаемости синдрома диабетической стопы (СДС) у пациентов с низким уровнем тестостерона по сравнению с пациентами без гипогонадизма.

Дополнительные результаты исследования

Для изучения влияния фактора ожирения на утяжеление гипогонадизма был проведен анализ данных среди

Таблица 2. Сравнение пациентов в зависимости от наличия гипогонадизма

Признак	Гипогонадизм (n=355)	Нет гипогонадизма (n=150)	p
Общий тестостерон, нмоль/л	8,5 [6,7; 10,2]	15,0 [13,2; 17,7]	<0,001*
Возраст, лет	58 [51; 62]	59 [53; 62]	0,316*
Длительность СД2, лет	11 [6; 17]	11 [6; 16]	0,674*
ИМТ, кг/м ²	33,0 [29,0; 37,4]	30,4 [27,3; 33,3]	<0,001*
HbA _{1c} , %	8,7 [7,5; 10,3]	8,1 [6,7; 9,5]	0,002*
Общий холестерин, ммоль/л	4,7 [3,7; 5,7]	4,5 [3,8; 5,4]	0,458*
ЛПНП, ммоль/л	2,7 [2,0; 3,7]	2,7 [2,1; 3,5]	0,866*
ЛПВП, ммоль/л	0,97 [0,84; 1,11]	1,03 [0,90; 1,17]	0,006*
Триглицериды, ммоль/л	2,01 [1,35; 2,94]	1,67 [1,17; 2,33]	<0,001*
Прием статинов, %	47,9	44,4	0,542**
<i>Сахароснижающая терапия, %</i>			
Метформин	64,2	51,3	0,009**
иДПП4	18,0	27,3	0,026**
иНГЛТ2	25,4	23,3	0,713**
арГПП1	9,0	6,7	0,486**
СМ	29,6	25,3	0,390**
Комбинированная терапия, включая аналоги инсулина длительного действия	11,6	9,3	0,566**
Базис-болюсная инсулинотерапия	28,7	34,0	0,284**
Инсулинотерапия (всего)	40,3	43,3	0,591**
<i>Осложнения СД2, %</i>			
Ретинопатия	38,6	46,0	0,147**
Нефропатия	25,4	28,7	0,508**
Полинейропатия	63,7	66,0	0,689**
ИБС	26,5	22,7	0,431**
ОИМ в анамнезе	5,6	5,3	0,938**
ОНМК в анамнезе	2,0	0,7	0,494**
СДС (все формы)	33,0	23,3	0,041**
Осложнения не выявлены	16,3	14	0,598**

Примечания: * U-критерий Манна–Уитни; ** χ^2 с поправкой Йейтса; количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного отрезка, качественные — в виде процентов. СД2 — сахарный диабет 2 типа, ИМТ — индекс массы тела, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, иДПП4 — ингибиторы дипептидилпептидазы-4, иНГЛТ2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, арГПП1 — агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1, СМ — препараты сульфонилмочевины, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СДС — синдром диабетической стопы.

пациентов с гипогонадизмом в зависимости от наличия ожирения, таблица 3.

Анализ лиц с гипогонадизмом в зависимости от наличия ожирения продемонстрировал статистически значимые различия между группами в уровне общего тестостерона (ниже у мужчин с ожирением) и триглицеридов (выше у мужчин с ожирением). Пациенты с ожирением статистически значимо чаще принимали метформин и ингибиторы натрийглюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ2).

С целью нивелирования влияния фактора ожирения на полученные данные из выборки были исключены пациенты с ожирением, и анализ показателей в зависимости от наличия гипогонадизма был проведен повторно, таблица 4.

Дополнительный сравнительный анализ среди лиц без ожирения показал наличие статистически значимых различий в уровне гликированного гемоглобина (выше у мужчин с гипогонадизмом) и ЛПВП (ниже у мужчин с гипогонадизмом).

Нежелательные явления

Не отмечались.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

У 70,3% пациентов с СД2 выявлен синдром гипогонадизма. Его развитие ассоциировано с ожирением, а также неудовлетворительным контролем углеводного обмена.

Таблица 3. Сравнение пациентов с гипогонадизмом в зависимости от наличия ожирения

	Ожирение (n=214)	Ожирения нет (n=141)	P
Общий тестостерон, нмоль/л	8,1 [6,4; 10,0]	9,2 [7,5; 10,6]	0,005*
Возраст, лет	58 [51; 61]	59 [52; 63]	0,057*
Длительность СД, лет	11 [5; 18]	11 [7; 16]	0,666*
ИМТ, кг/м ²	35,3 [32,9; 39,5]	27,2 [25,8; 29,0]	<0,001*
HbA _{1c} , %	8,7 [7,3; 10,2]	9,1 [7,9; 10,5]	0,095*
Общий холестерин, ммоль/л	4,7 [3,8; 5,7]	4,5 [3,6; 5,7]	0,360*
ЛПНП, ммоль/л	2,8 [2,0; 3,7]	2,6 [2,0; 3,5]	0,686*
ЛПВП, ммоль/л	0,97 [0,84; 1,10]	0,98 [0,85; 1,16]	0,460*
Триглицериды, ммоль/л	2,21 [1,57; 3,06]	1,50 [1,16; 2,27]	<0,001*
Прием статинов, %	47,9	44,9	0,716**
<i>Сахароснижающая терапия, %</i>			
Метформин	72,0	53,4	0,002**
иДПП4	18,2	16,5	0,827**
иНГЛТ2	30,4	15,5	0,007**
арГПП1	10,3	5,8	0,272**
СМ	30,4	27,2	0,651**
Комбинированная терапия, включая аналоги инсулина длительного действия	11,7	11,7	0,858**
Базис-болюсная инсулинотерапия	27,6	36,9	0,120**
Инсулинотерапия (всего)	39,3	48,5	0,148**
<i>Осложнения СД2, %</i>			
Ретинопатия	37,9	43,7	0,383**
Нефропатия	28,5	23,3	0,399**
Полинейропатия	66,4	63,1	0,658**
ИБС	24,8	30,1	0,384**
ОИМ в анамнезе	5,6	5,8	0,857**
ОНМК в анамнезе	1,4	2,9	0,394**
СДС (все формы)	31,3	38,8	0,230**
Осложнения не выявлены	14,0	17,5	0,524**

Примечания: * U-критерий Манна–Уитни; ** χ^2 с поправкой Йейтса; количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного отрезка, качественные — в виде процентов. СД2 — сахарный диабет 2 типа, ИМТ — индекс массы тела, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, иДПП4 — ингибиторы дипептидилпептидазы-4, иНГЛТ2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, арГПП1 — агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1, СМ — препараты сульфонилмочевины, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СДС — синдром диабетической стопы.

Обсуждение основного результата исследования

Работы зарубежных и отечественных авторов свидетельствуют о высокой распространенности гипогонадизма при СД2, составляющей от 15 до 50% [7, 9, 12, 17]. Так, в многоцентровом российском исследовании, проведенном среди 554 мужчин с СД2 в возрасте от 40 до 70 лет и ИМТ 30,6 [28,0; 34,3], распространенность гипогонадизма составила 32,7% [12]. В другой многоцентровой работе, проведенной в Индии среди 900 мужчин с СД2 в возрасте от 30 до 59 лет, гипогонадизм был выявлен лишь у 20,7% мужчин [9]. Полученные в исследованиях частоты встречаемости гипогонадизма были существенно ниже, чем та, которая была определена в нашей работе, — 70,3%. Это может быть объяснено несколькими фактами. В более

ранней российской работе мужчины с СД2 имели лучший контроль углеводного обмена — уровень гликированного гемоглобина составлял 7,2 [6,2; 8,9]%, а в нашей работе — 8,6 [7,3; 10,2]%, кроме того, диагностика гипогонадизма проводилась менее точным методом, нежели масс-спектрометрия. В работе индийских коллег диагноз гипогонадизма выставлялся при сочетании симптомов по опроснику ADAM со снижением уровня свободного тестостерона менее 0,255 нмоль/л. Кроме того, средний ИМТ пациентов составил 26,2±4,2 кг/м² [9]. Таким образом, в их исследовании приняли участие более молодые пациенты с меньшим избытком массы тела, что обуславливало меньшую частоту гипогонадизма. Если же сравнить результаты нашего исследования с работой, в которую включались

Таблица 4. Сравнение пациентов без ожирения в зависимости от наличия гипогонадизма

	Гипогонадизм есть (n=103)	Гипогонадизма нет (n=71)	Р
Общий тестостерон, нмоль/л	9,2 [7,5; 10,6]	16 [13,9; 18,4]	<0,001*
Возраст, лет	59 [52; 63]	60 [53; 62]	0,746*
ИМТ, кг/м ²	27,2 [25,8; 29,0]	27,5 [25,4; 29,1]	0,974*
HbA _{1c} , %	9,1 [7,9; 10,5]	8,0 [6,7; 9,5]	0,002*
Общий холестерин, ммоль/л	4,5 [3,6; 5,7]	4,5 [3,8; 5,3]	0,823*
ЛПНП, ммоль/л	2,6 [2,0; 3,5]	2,7 [2,0; 3,5]	0,855*
ЛПВП, ммоль/л	0,98 [0,85; 1,16]	1,06 [0,90; 1,21]	0,042*
Триглицериды, ммоль/л	1,50 [1,16; 2,27]	1,58 [1,17; 2,24]	0,890*
Прием статинов, %	44,9	44,9	0,878**
<i>Сахароснижающая терапия, %</i>			
Метформин	53,4	56,3	0,820**
иДПП4	17,5	29,6	0,090**
иНГЛТ2	15,5	19,7	0,607**
арГПП1	5,8	2,8	0,574**
СМ	27,2	28,2	0,976**
Комбинированная терапия, включая аналоги инсулина длительного действия	11,7	11,3	0,870**
Базис-болюсная инсулинотерапия	36,9	35,2	0,947**
Инсулинотерапия (всего)	48,5	46,5	0,910**
<i>Осложнения СД2, %</i>			
Ретинопатия	42,7	46,5	0,737**
Нефропатия	21,4	25,4	0,666**
Полинейропатия	64,1	69,0	0,608**
ИБС	30,1	26,7	0,758**
ОИМ в анамнезе	5,8	7,0	0,760**
ОНМК в анамнезе	2,9	1,4	0,646**
СДС (все формы)	38,8	26,8	0,136**
Осложнения не выявлены	17,5	11,3	0,362**

Примечания: * У-критерий Манна–Уитни; ** χ^2 с поправкой Йейтса; количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного отрезка, качественные — в виде процентов. СД2 — сахарный диабет 2 типа, ИМТ — индекс массы тела, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, иДПП4 — ингибиторы дипептидилпептидазы-4, иНГЛТ2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, арГПП1 — агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1, СМ — препараты сульфонилмочевины, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СДС — синдром диабетической стопы.

стационарные пациенты с плохой компенсацией углеводного обмена, то там частота встречаемости дефицита тестостерона составила 68–83% в зависимости от метода выявления, что сопоставимо с нашими результатами и подтверждает ассоциацию между развитием гипогонадизма и плохой компенсацией углеводного обмена [18]. В этой работе было обследовано 82 мужчины с СД2 в возрасте 53,8 (95% ДИ 52,0–55,7) лет. Распространенность дефицита тестостерона составила 68,3% при определении общего тестостерона методом ИФА и 83% при расчете его свободной фракции (нижняя граница нормы 225 пмоль/л) соответственно. Полученные различия были обусловлены увеличением уровня ГСПС с возрастом, приводящим к еще большему падению концентрации свободного тестостерона на фоне его общего снижения [18]. Полученные данные согласуются с результатами австралийского исследования 580 возрастных пациентов с ожирением и СД2, у которых распространенность гипогонадизма составляла 43 и 53% при измерении общего и расчете свободного тестостерона соответственно [19].

Говоря о влиянии на результаты выбора метода диагностики дефицита тестостерона, следует отметить, что на сегодняшний день в распоряжении клиническо-диагностических лабораторий имеются различные диагностические системы для определения уровня тестостерона, точность которых во многом определяет дальнейшую тактику ведения пациентов. Любой из существующих методов иммуноанализа требует выработки моноклональных антител с высокой специфичностью индивидуально для каждого гормона. При этом особую сложность представляет разработка моноклональных антител для класса стероидных гормонов и их активных метаболитов в связи с близкой химической структурой [20]. Каждая компания-производитель конструирует свой вариант тест-системы, что затрудняет их стандартизацию. Это одна из причин расхождения в результатах определения гормонов. Появление и развитие современной технологии ВЭЖХ-МС/МС, обеспечивающей высокую производительность, практически 100% селективность, необходимую чувствительность и воспроизводимость, позволяет использовать ее в качестве метода сравнения при тестировании коммерческих иммуноанализаторов и тест-систем [15, 21, 22]. Так, недавнее сравнительное исследование результатов определения концентрации общего тестостерона методами ИФА на анализаторах Architect 2000 и Vitros 3600 и ВЭЖХ-МС/МС с использованием образцов сыворотки крови 230 пациентов, направленных для обследования в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ, показало закономерную разницу в абсолютных значениях. Однако рассчитанное процентное распределение результатов определения содержания тестостерона по диапазонам ожидаемых значений показало допустимую с точки зрения практической диагностики сопоставимость полученных результатов. Так, в группе мужчин старше 50 лет андрогенный дефицит фиксировался в 50% случаев методом ВЭЖХ-МС/МС, в 44,8% случаев — ИФА на анализаторе Architect и в 56,7% случаев — ИФА на анализаторе Vitros. На основе полученных результатов в работе был сделан вывод о том, что в рутинной клинической практике для определения тестостерона может быть использован метод ИФА при условии персонализированного подхода к интерпретации результатов анализа каждого пациента

и использования одного и того же метода в ходе лечения и долгосрочного наблюдения. ВЭЖХ-МС/МС может быть рекомендована для применения в качестве метода сравнения при тестировании диагностических тест-систем, а также в спорных клинических случаях [15].

Еще одним фактором, выявленным в нашем исследовании и ассоциированным с развитием гипогонадизма, является ожирение. Полученные результаты согласуются с данными других работ — известно, что висцеральное ожирение связано со снижением уровня тестостерона функционального характера, обусловленного нарушением отрицательной обратной связи в системе гипоталамус-гипофиз-яички [7, 23, 24]. Причины этого могут быть различными. В ранних исследованиях была установлена неадекватно низкая секреция гонадотропинов при введении гонадотропин-рилизинг-гормона мужчинам с СД2 и ожирением [25]. Кроме того, гипогонадизм может развиваться из-за резистентности центральных гипоталамо-гипофизарных структур к лептину при ожирении, а также из-за избытка эстрогенов, образующихся в жировой ткани, что приводит к нарушению секреции гонадотропин-рилизинг-гормона и гонадотропинов [26, 27]. Полученные нами данные также подтверждаются результатами исследования, посвященного изучению распространенности гипогонадизма у 1849 мужчин в возрасте старше 45 лет в США (1451 мужчин без диабета и 398 — с диабетом) с помощью определения свободного тестостерона равновесным диализом. Распространенность гипогонадизма у лиц без СД2 составила: при нормальной массе тела — 26% (n=275), избыточном весе — 29% (n=687), ожирении — 40% (n=489). При СД2 распространенность гипогонадизма составила 44% (n=36), 44% (n=135) и 50% (n=227) соответственно при нормальной, избыточной массе тела и ожирении [28].

Кроме того, в нашем исследовании гипогонадизм сопровождался изменениями в липидном спектре крови — пациенты с гипогонадизмом имели статистически значимо более низкие уровни ЛПВП и высокие — ТГ, и ожирение усугубляло гипертриглицеридемию. Дополнительный сравнительный анализ среди лиц без ожирения также показал наличие более низких уровней ЛПВП у мужчин с гипогонадизмом. Полученные результаты подтверждаются работами других авторов. Так, в одном из исследований, проведенном у 83 пациентов, была показана сильная статистически значимая взаимосвязь между снижением уровня тестостерона и увеличением ИМТ, окружности талии, уровня триглицеридов, а также снижением уровня ЛПВП [29]. В работе сочетание висцерального ожирения с повышением триглицеридов и снижением ЛПВП авторами было расценено как индикатор метаболического синдрома. По данным другого исследования с участием 143 мужчин, низкий уровень тестостерона также ассоциировался с большими значениями уровня триглицеридов и меньшими — ЛПВП [30]. В целом более ранние [31, 32] и современные многочисленные эпидемиологические исследования [33–35] однозначно указывают на то, что низкий уровень тестостерона крови ассоциирован с дислипидемией. Мужчины с гипогонадизмом имеют проатерогенный профиль липопротеинов с низким уровнем ЛПВП и высоким уровнем триглицеридов и ЛПНП. В нашем исследовании мы не выявили значимую зависимость между гипогонадизмом и повышением уровня общего

холестерина и ЛПНП, что, вероятно, было обусловлено влиянием на показатели липидного спектра крови назначения статинов, которые принимали 47% включенных в исследование пациентов.

В отношении используемой сахароснижающей терапии существенных особенностей выявлено не было. Были выявлены статистически значимые различия в частоте приема метформина, иДПП4 и НГЛТ2, что зависело от наличия ожирения и полностью соответствовало рекомендациям по лечению СД2 типа у лиц с ожирением [16].

Ограничения исследования

Формирование выборки проводилось из пациентов, обратившихся в крупный федеральный медицинский центр, следовательно, частота встречаемости гипогонадизма в общей популяции мужчин с СД2 может отличаться. Учитывая ассоциацию между плохой компенсацией углеводного обмена и ожирения с гипогонадизмом, эти факторы будут влиять на его распространенность в других выборках в зависимости от степени выраженности. Кроме того, при использовании других методов выявления дефицита тестостерона у мужчин, нежели представленного в исследовании, его распространенность также может отличаться.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частота встречаемости гипогонадизма у мужчин с СД2 была определена высокоточным методом tandem-

ной масс-спектрометрии и составила 70,3%. Развитие гипогонадизма у мужчин с СД2 ассоциировано с ожирением и плохой компенсацией углеводного обмена. Учитывая высокую распространенность этого синдрома, необходимо проводить мероприятия, направленные на его активное выявление. Внедрение в широкую клиническую практику метода определения общего тестостерона в крови путем tandemной масс-спектрометрии может повысить точность выявления дефицита тестостерона.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке «Безен Хелскеа РУС» (Besins Healthcare RUS).

Конфликт интересов. Роживанов Р.В. — выплата гонораров от «Безен Хелскеа РУС» (Besins Healthcare RUS) в 2017–2022 гг. за чтение образовательных лекций, Чернова М.О. — конфликт интересов отсутствует, Мельниченко Г.А. — выплата гонораров от «Безен Хелскеа РУС» (Besins Healthcare RUS) в 2017–2022 гг. за чтение образовательных лекций, Шестакова М.В. — конфликт интересов отсутствует, Мокрышева Н.Г. — конфликт интересов отсутствует.

Участие авторов. Роживанов Р.В. — разработка концепции исследования, сбор и обработка научного материала, написание текста, Чернова М.О. — сбор и обработка научного материала, написание текста, Мельниченко Г.А. — разработка концепции исследования, редактирование текста; Шестакова М.В. — разработка концепции исследования, редактирование текста, Мокрышева Н.Г. — редактирование текста.

Благодарности. Авторы выражают благодарность пациентам, принявшим участие в исследовании.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Muraleedharan V, Marsh H, Kapoor D, et al. Testosterone deficiency is associated with increased risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with type 2 diabetes. *Eur. J. Endocrinol.* 2013; 169(6):725-733. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0321>.
- Kumari N, Khan A, Shaikh U, et al. Comparison of Testosterone Levels in Patients With and Without Type 2 Diabetes. *Cureus.* 2021; 78(3):151-158. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.16288>
- Li S, Zhao Y, Yang Y, et al. Metabolic Effects of Testosterone Replacement Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus or Metabolic Syndrome: A Meta-Analysis. *Int J Endocrinol.* 2020; 2020(3):1-12. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/4732021>
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Роживанов Р.В., Курбатов Д.Г. Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин // *Проблемы эндокринологии*. — 2016. — Т. 62. — №6. — С. 78-80. [Dedov II, Melnichenko GA, Rozhivanov RV, Kurbatov DG. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of testosterone deficiency (hypogonadism) in male patients. *Problems of Endocrinology.* 2016; 62(6):78-80. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201662678-80>
- Dandona P, Dhindsa S, Ghanim H, Saad F. Mechanisms underlying the metabolic actions of testosterone in humans: A narrative review. *Diabetes, Obes Metab.* 2021; 23(1):18-28. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14206>
- Lapauw B, Kaufman J-M. Management of endocrine disease: Rationale and current evidence for testosterone therapy in the management of obesity and its complications. *Eur J Endocrinol.* 2020; 183(6):R167-R183. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0394>
- Beatrice A, Dutta D, Kumar M, et al. Testosterone levels and type 2 diabetes in men: current knowledge and clinical implications. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther.* 2014; 7:481-486. doi: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S50777>
- Ding EL, Song Y, Malik VS, Liu S. Sex Differences of Endogenous Sex Hormones and Risk of Type 2 Diabetes. *JAMA.* 2006; 295(11):1288. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.295.11.1288>
- Agarwal P, Singh P, Chowdhury S, et al. A study to evaluate the prevalence of hypogonadism in Indian males with Type-2 diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab.* 2017; 21(1):64-70. doi: <https://doi.org/10.4103/2230-8210.196008>
- Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Шестакова М.В., и др. Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин с сахарным диабетом // *Ожирение и метаболизм*. — 2017. — Т. 14. — №4. — С. 83-92. [Dedov II, Melnichenko GA, Shestakova MV, et al. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of testosterone deficiency (hypogonadism) in male patients with diabetes mellitus. *Obesity and metabolism.* 2017; 14(4):83-92. (In Russ)] doi: <https://doi.org/10.14341/OMET2017483-92>
- Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Testosterone Therapy in Men with Androgen Deficiency Syndromes: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocr Metab.* 2010; 95(6):2536-2559. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2354>
- Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., Роживанов Р.В. Клинико-эпидемиологические характеристики синдрома гипогонадизма у мужчин с сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №6. — С. 536-541. [Melnichenko GA, Shestakova MV, Rozhivanov RV. The clinical and epidemiological characteristics of hypogonadism in men with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus.* 2019; 22(6):536-541. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10211>
- Jannetto PJ, Fitzgerald RL. Effective Use of Mass Spectrometry in the Clinical Laboratory. *Clin Chem.* 2016; 62(1):92-98. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2015.248146>
- Vesper HW, Bhasin S, Wang C, et al. Interlaboratory comparison study of serum total testosterone measurements performed by mass spectrometry methods. *Steroids.* 2009; 74(6):498-503. doi: <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2009.01.004>
- Малышева Н.М., Колесникова Г.С., Иоутси В.А., и др. Сравнительный анализ результатов определения тестостерона в сыворотке крови на анализаторах Architect и Vitros и методом высокоэффективной жидкостной хроматографии —

- тандемной масс-спектрометрии // *Клиническая лабораторная диагностика*. — 2017. — Т. 62. — №10. — С. 592-599.
- [Malyshcheva NM, Kolesnikova GS, Ioutsi VA, et al. The comparative analysis of the results of detection of testosterone in blood serum applying analyzers Architect and Vitros and tandem mass-spectrometry, a highly efficient fluid chromatography technique. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2017; 62(10):592-599. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-10-592-599>
16. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: Клинические рекомендации (Вып. 9) // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №51. — С. 1-144. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus*. 2019; 22(51):1-144 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM22151>
 17. Cheung KK, Luk AO, So WY, et al. Testosterone level in men with type 2 diabetes mellitus and related metabolic effects: a review of current evidence. *J Diabet Investig*. 2015; 6(2):112-123. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.12288>
 18. Rozhivanov RV, Essaoulenco DI, Kalinchenko SY. The prevalence of hypogonadism in patients with diabetes mellitus type 2 (DMT2). *The Aging Male*. 2006; 9(1):27.
 19. Grossmann M, Thomas MC, Panagiotopoulos S, et al. Low Testosterone Levels Are Common and Associated with Insulin Resistance in Men with Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(5):1834-1840. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2177>
 20. Гончаров Н.П., Кацья Г.В., Колесникова Г.С. *Ключевые гормоны в эндокринологии и методы их определения*. — М.: АдамантЪ; 2014. 230 с. [Goncharov NP, Katsiya GV, Kolesnikova GS. *Klyuchevye gormony v endokrinologii i metody ikh opredeleniya*. Moscow: Adamant; 2014. 230 p. (In Russ.)].
 21. Tai SSC, Xu B, Welch MJ, Phinney KW. Development and evaluation of a candidate reference measurement procedure for the determination of testosterone in human serum using isotope dilution liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem*. 2007; 388(5-6):1087-1094. doi: <https://doi.org/10.1007/s00216-007-1355-3>
 22. Botelho JC, Shacklady C, Cooper HC, et al. Isotope-Dilution Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Candidate Reference Method for Total Testosterone in Human Serum. *Clin Chem*. 2013; 59(2):372-380. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2012.190934>
 23. Antonio L, Wu FCW, O'Neill TW, et al. Associations Between Sex Steroids and the Development of Metabolic Syndrome: A Longitudinal Study in European Men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100(4):1396-1404. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-4184>
 24. Савельева Л.В., Роживанов Р.В., Шурдумова Б.О., Фадеев В.В. Нормогонадотропный гипогонадизм у мужчин с ожирением // *Ожирение и метаболизм*. — 2009. — Т. 6. — №3. — С. 39-42. [Savel'eva LV, Rozhivanov RV, Shurдумова BO, Fadeev VV. Normogonadotropic hypogonadism in men with obesity. *Obesity and metabolism*. 2009; 6(3):39-42. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5243>
 25. Kim SC, Ahn SY, Park SH, et al. A comparison of the relaxation responses of isolated cavernosal smooth muscles by endothelium-independent and endothelium-dependent vasodilators in diabetic men with impotence. *J Korean Med Sci*. 1995;10(1):1-6. doi: <https://doi.org/10.3346/jkms.1995.10.1.1>
 26. Cunningham MJ, Clifton DK, Steiner RA. Leptin's Actions on the Reproductive Axis: Perspectives and Mechanisms. *Biol Reprod*. 1999; 60(2):216-222. doi: <https://doi.org/10.1095/biolreprod60.2.216>
 27. Vinik A, Richardson D. Etiology and treatment of erectile failure in diabetes mellitus. *Current Diabetes Reports*. 2002;2(6):501-509. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-002-0120-4>
 28. Dhindsa S, Miller MG, McWhirter CL, et al. Testosterone Concentrations in Diabetic and Nondiabetic Obese Men. *Diabetes Care*. 2010; 33(6):1186-1192. doi: <https://doi.org/10.2337/dc09-1649>
 29. Akinloye O, Blessing Popoola B, Bolanle Ajadi M, et al. Hypogonadism and Metabolic Syndrome in Nigerian Male Patients With Both Type 2 Diabetes and Hypertension. *Int J Endocrinol Metab*. 2014; 12(1):1186-1192. doi: <https://doi.org/10.5812/ijem.10749>
 30. Blaya R, Thomaz LDGR, Guilhermano F, et al. Total testosterone levels are correlated to metabolic syndrome components. *Aging Male*. 2016; 19(2):85-89. doi: <https://doi.org/10.3109/13685538.2016.1154523>
 31. Khaw KT, Barrett-Connor E. Endogenous sex hormones, high density lipoprotein cholesterol, and other lipoprotein fractions in men. *Arterioscler Thromb A J Vasc Biol*. 1991; 11(3):489-494. doi: <https://doi.org/10.1161/01.ATV.11.3.489>
 32. Hämmäläinen E, Adlercreutz H, Ehnholm C, Puska P. Relationships of serum lipoproteins and apoproteins to sex hormones and to the binding capacity of sex hormone binding globulin in healthy finnish men. *Metabolism*. 1986; 35(6):535-541. doi: [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(86\)90011-9](https://doi.org/10.1016/0026-0495(86)90011-9)
 33. Mäkinen JI, Perheentupa A, Irjala K, et al. Endogenous testosterone and serum lipids in middle-aged men. *Atherosclerosis*. 2008; 197(2):688-693. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2007.05.009>
 34. Van Pottelbergh I, Braeckman L, De Bacquer D, et al. Differential contribution of testosterone and estradiol in the determination of cholesterol and lipoprotein profile in healthy middle-aged men. *Atherosclerosis*. 2003; 166(1):95-102. doi: [https://doi.org/10.1016/S0021-9150\(02\)00308-8](https://doi.org/10.1016/S0021-9150(02)00308-8)
 35. Feingold KR, Brinton EA, Grunfeld C, et al. *The Effect of Endocrine Disorders on Lipids and Lipoproteins*. In: Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-2020 Mar 9.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

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

Чернова Мария Олеговна, аспирант [Mariia O. Chernova, MD, PhD-student];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7250-4588>; eLibrary SPIN: 7765-3872, e-mail: maryblack22@mail.ru

Мельниченко Галина Афанасьевна, д.м.н., профессор, академик РАН [Galina A. Mel'nichenko, MD, PhD, Professor];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; eLibrary SPIN: 8615-0038; e-mail: teofrast2000@mail.ru

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: nephro@endocrincentr.ru

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор, член-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:

Роживанов Р.В., Чернова М.О., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., Мокрышева Н.Г. Частота встречаемости и отягощающие факторы синдрома гипогонадизма у мужчин с сахарным диабетом типа 2 // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №4. — С. 338-346. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12913>

TO CITE THIS ARTICLE:

Rozhivanov RV, Chernova MO, Mel'nichenko GA, Shestakova MV, Mokrysheva NG. The incidence and aggravating factors of male hypogonadism in type 2 diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(4):338-346. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12913>

ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ВЫСОКОЙ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬЮ ГЛИКЕМИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА



© В.В. Климонтов*, Ю.Ф. Семенова, А.И. Корбут

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Высокая вариабельность гликемии (ВГ) признана фактором риска сосудистых осложнений сахарного диабета (СД) и гипогликемии. В настоящее время мало известно о факторах, влияющих на ВГ у больных СД.

ЦЕЛЬ. Определить факторы, ассоциированные с высокой ВГ, у взрослых больных СД 1 типа (СД1).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведено одноцентровое поперечное наблюдательное исследование. Включались госпитализированные больные СД 1 типа от 18 до 65 лет на базис-болюсной инсулинотерапии. Коэффициент вариации (CV), среднюю амплитуду колебаний глюкозы (MAGE), среднюю скорость измерения глюкозы (MAG) в ночные и дневные часы рассчитывали по данным непрерывного мониторинга глюкозы. Высокими считали значения CV, MAGE, MAG в пределах верхнего квартиля.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В исследование включены 400 человек, в том числе 111 — на постоянной подкожной инфузии инсулина (ППИИ). Больные с высокой ВГ имели более низкие значения С-пептида натощак и после еды и более высокие дозы инсулина. По данным ROC-анализа, суточная доза инсулина $\geq 0,69$ Ед/кг и расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) $\geq 90,5$ мл/мин $\times 1,73$ м² были ассоциированы с высокими ночными значениями CV. Дозы базального инсулина $\geq 0,292$ Ед/кг и болюсного инсулина $\geq 0,325$ Ед/сут показали связь с ночной MAGE. Индекс массы тела (ИМТ) $\leq 23,2$ кг/м², окружность талии $\leq 80,5$ см, суточная доза инсулина $\geq 0,69$ Ед/кг, HbA_{1c} $\geq 8,3\%$ и рСКФ $\geq 89,5$ мл/мин $\times 1,73$ м² повышали вероятность высоких значений MAG ночью. Высокие дневные значения CV были ассоциированы с суточной дозой инсулина $\geq 0,675$ Ед/кг, суточной дозой базального инсулина $\geq 0,286$ Ед/кг. Вероятность высокой MAGE была повышена при HbA_{1c} $\geq 8,24\%$ и дозе базального инсулина $\geq 0,286$ Ед/кг. Факторами риска высокой MAG в дневные часы являлись: ИМТ $\leq 23,2$ кг/м², окружность талии $\leq 80,5$ см, суточная доза инсулина $\geq 0,69$ Ед/кг, суточная доза болюсного и базального инсулина $\geq 0,325$ и $\geq 0,29$ Ед/кг соответственно, HbA_{1c} $\geq 8,33\%$. Больные на ППИИ имели меньшие показатели MAGE ($p < 0,001$) и MAG ($p = 0,008$) по сравнению с больными на множественных инъекциях инсулина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Высокая ВГ при СД1 ассоциирована с отсутствием остаточной секреции инсулина, нормальной или пониженной массой тела, сохранной функцией почек, применением супрафизиологических доз инсулина, нецелевыми значениями HbA_{1c}. Пациенты на ППИИ имеют меньшую ВГ, чем больные на множественных инъекциях инсулина.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 1 типа; инсулинотерапия; вариабельность гликемии; непрерывный мониторинг глюкозы; постоянная подкожная инфузия инсулина

FACTORS ASSOCIATED WITH HIGH GLUCOSE VARIABILITY IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES

© Vadim V. Klimontov*, Julia F. Semenova, Anton I. Korbut

Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences (RICEL — Branch of IC&G SB RAS), Novosibirsk, Russia

BACKGROUND: High glucose variability (GV) is recognized as a risk factor for vascular diabetic complications and hypoglycemia. Factors affecting GV in patients with diabetes needed to be clarified.

AIM: To determine the factors associated with high GV in adult patients with type 1 diabetes.

MATERIALS AND METHODS: We conducted a single center cross-sectional observational study. In-patients with type 1 diabetes aged 18 to 65 years on basal bolus insulin therapy were included. Day-time and nocturnal Coefficient of Variation (CV), Mean Amplitude of Glycemic Excursions (MAGE), Mean Absolute Glucose (MAG) were calculated from continuous glucose monitoring data. The values of CV, MAGE, MAG within the upper quartile were considered high.

RESULTS: The study included 400 individuals, including 111 on continuous subcutaneous insulin infusion (CSII). Patients with high GV had lower fasting and postprandial C-peptide levels and higher insulin doses. According to ROC analysis, daily insulin dose > 0.69 U/kg and estimated glomerular filtration rate (eGFR) ≥ 90.5 ml/min $\times 1.73$ m² were associated with high nocturnal CV values. Dose of basal insulin ≥ 0.292 U/kg and bolus insulin ≥ 0.325 U/day were associated with nocturnal MAGE. Body mass index (BMI) ≤ 23.2 kg/m², waist circumference ≤ 80.5 cm, daily insulin dose ≥ 0.69 U/kg, HbA_{1c} $\geq 8.3\%$, eGFR ≥ 89.5 ml/min $\times 1.73$ m² increased risk of high MAG at night. High day-time CV values were associated with daily insulin dose ≥ 0.675 U/kg and daily dose of BI ≥ 0.286 U/kg. The risk of high MAGE was increased with HbA_{1c} $\geq 8.24\%$ and basal insulin dose ≥ 0.286 U/kg. BMI ≤ 23.2 kg/m², waist circumference ≤ 80.5 cm, daily insulin dose ≥ 0.69 U/kg, daily dose of bolus and basal



insulin ≥ 0.325 and ≥ 0.29 U/kg respectively, and $HbA_{1c} \geq 8.33\%$ were the risk factors for high day-time MAG. Patients on CSII had lower MAGE ($p < 0.001$) and MAG ($p = 0.008$) compared to those on multiple daily injections.

CONCLUSION: In type 1 diabetes, high GV is associated with undetectable residual insulin secretion, normal or reduced body weight, preserved kidney function, supraphysiological doses of insulin, and non-target HbA_{1c} . Patients on CSII have a lower GV than those on multiple daily injections.

KEYWORDS: type 1 diabetes; insulin therapy; glucose variability; continuous glucose monitoring; continuous subcutaneous insulin infusion

ОБОСНОВАНИЕ

Вариабельность гликемии (ВГ) — один из основных параметров качества гликемического контроля у больных сахарным диабетом (СД). Растущий интерес к ВГ объясняется накоплением данных о патофизиологическом и клиническом значении этого феномена, широким внедрением в практику непрерывного мониторинга уровня глюкозы (НМГ), совершенствованием аналитических подходов к анализу флуктуаций гликемии.

Установлено, что аномально высокая ВГ ассоциирована с широким спектром биохимических, клеточных и молекулярных механизмов, лежащих в основе патогенеза диабетических ангиопатий. В их числе окислительный стресс, неферментативное гликирование, хроническое воспаление, дисфункция эндотелия, нарушения гемостаза и ангиогенеза, дисфункция митохондрий, стресс эндоплазматического ретикулула, активация апоптоза, эпигенетические механизмы и изменения экспрессии генов [1, 2]. Результаты клинических исследований указывают на значимость ВГ как фактора риска сосудистых осложнений и гипогликемии [3, 4]. Соответственно, ВГ все чаще рассматривают как одну из терапевтических целей при СД [5]; оценка ВГ включена в международный консенсус по НМГ [6].

Проблема высокой ВГ наиболее актуальна для пациентов с СД 1 типа (СД1), имеющих низкую остаточную секрецию инсулина [7]. Терапия инсулином не в полной мере имитирует эндогенную секрецию инсулина и может быть сопряжена с ростом ВГ. В рандомизированных клинических исследованиях зафиксированы различия в параметрах ВГ у больных СД1 в зависимости от вида пролонгированного и быстродействующего инсулина [8–10]. Показано, что постоянная подкожная инфузия инсулина (ППИИ) ассоциирована с более низкой ВГ [11]. В настоящее время очень мало исследований, оценивающих ВГ у больных СД1 в условиях реальной клинической практики. Актуальной задачей остается идентификация факторов, которые определяют формирование паттерна высокой ВГ у больных СД1.

ЦЕЛЬ

Определить факторы, ассоциированные с высокой ВГ у взрослых больных СД1.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Исследование проводилось на базе клиники НИИКЭЛ — филиал ИЦиГ СО РАН с февраля 2017 г. по декабрь 2020 г.

Изучаемая популяция

В исследование были включены пациенты с СД1, получавшие плановую специализированную или высоко-

технологичную помощь в условиях эндокринологического отделения клиники.

Критерии включения: возраст от 18 до 65 лет, СД1, базис-болюсная инсулинотерапия, наличие данных НМГ длительностью не менее 72 ч.

Критерии исключения: беременность, терминальная стадия хронической болезни почек, сопутствующие заболевания, оказывающие влияние на метаболизм глюкозы: тяжелые инфекции, интоксикации, злокачественные новообразования, заболевания печени с печеночной недостаточностью, синдромы мальабсорбции, наследственные синдромы с нарушением обмена моно- и дисахаридов и др., лечение глюкокортикоидами, цитостатиками, иммуносупрессантами, проведение антиретровирусной терапии в течение 3 мес или более перед исследованием, наличие противопоказаний к проведению НМГ.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

В исследование включались все пациенты, соответствовавшие критериям включения и не имевшие критериев исключения, наблюдавшиеся в течение указанного периода.

Дизайн: одноцентровое одномоментное (поперечное) исследование.

Методы

Всем участникам исследования после подписания информированного согласия проводились сбор анамнеза, физикальное, лабораторное, инструментальное обследование, направленные на оценку качества контроля СД, скрининг/мониторинг осложнений и ассоциированных состояний. Обследования проводились в соответствии с текущей версией Алгоритмов оказания специализированной медицинской помощи больным СД [12].

Лабораторное обследование включало определение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности, триглицеридов, мочевой кислоты, креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) по формуле CKD-EPI. Указанные биохимические исследования проводили на аппарате Beckman-Coulter AU-480 (Япония) с использованием тест-систем производителя аппарата. Образцы крови для определения уровня С-пептида брали из локтевой вены натощак и через 120 мин после завтрака, полученный биоматериал замораживали и хранили при -30°C до проведения анализа. Концентрацию С-пептида измеряли на иммунологическом анализаторе Immulite 2000 Xpi (Siemens Healthineers, Германия) методом хемилюминесцентного твердофазного анализа.

НМГ проводился в режиме реального времени с использованием систем MMT-722 и MMT-754 (Medtronic, США). Перед началом мониторинга пациентам давались

инструкции по правилам калибровки и другим аспектам процедуры. Калибровка осуществлялась глюкометрами OneTouch® Verio®Pro+ (Lifescan, США) и тест-полосками к этим глюкометрам. Длительность НМГ составляла в среднем 7 дней. Больные во время наблюдения вели дневники самоконтроля, где отображали информацию о питании, дозах инсулина. Формирование первичных отчетов НМГ выполнено с помощью программного обеспечения CareLink® Pro (Medtronic, США) в форматах pdf и Excel. Все записи CGM просматривались индивидуально для выявления и устранения калибровочных ошибок и дефектов записей. Дневные и ночные интервалы с дефектами записи более 30 мин исключались из анализа.

Расчет времени в целевом диапазоне (Time In Range: TIR; 3,9–10 ммоль/л), времени в диапазоне выше целевого (Time Above Range: TAR; >10 ммоль/л), времени в диапазоне ниже целевого (Time Below Range: TBR; <3,9 ммоль/л) проводили с помощью программы экспертного анализа данных НМГ CGMEX [13]. Для оценки ВГ рассчитывали: коэффициент вариации (Coefficient of Variation, CV), среднюю амплитуду колебаний гликемии (Mean Amplitude of Glycemic Excursions, MAGE) и скорость изменений уровня глюкозы (Mean Absolute Glucose rate of change, MAG). Расчет параметров ВГ проводился с помощью калькулятора EasyGV v. 9.0.R2 [14]. Все показатели рассчитывали отдельно для дневных (6.00–23.59) и ночных (0.00–5.59) часов.

Статистический анализ

Статистический анализ проведен с использованием программы STATISTICA 10 (StatSoft Inc, 2011, США). Гипотезу о нормальном распределении проверяли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Учитывая, что распределение большинства изученных признаков не соответствовало закону нормального распределения, при описании количественных признаков приводили медианы, 25-е и 75-е процентиля, а также минимальные и максимальные значения. Значимость различий между группами оценивали с помощью критерия Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для выделения факторов, ассоциированных с высокой ВГ, нами использован квартильный анализ. При этом сравнивали различия по клиническим и лабораторным данным пациентов, имеющих высокую и низкую ВГ. Под высокой ВГ понимали значения CV, MAGE и MAG, лежащие в пределах верхнего (четвертого) квартиля, под низкой — значения, лежащие в пределах нижнего (первого) квартиля.

Для определения «отрезных» точек факторов, ассоциированных с высокой ВГ, проводили ROC-анализ с применением программного пакета IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM, США). В ходе анализа рассчитывали площадь под ROC-кривой (AUC), 95% доверительный интервал (ДИ) и p -значения. Результат оценивали как значимый, если AUC с нижней границей 95% ДИ $> 0,5$, а значение $p < 0,05$. Значения отрезной точки были выбраны с чувствительностью (Se) и специфичностью (Sp) $> 0,5$.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено Этическим комитетом НИИКЭЛ — филиал ИЦиГ СО РАН (протокол №1 от 14.01.2017). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая характеристика больных СД 1 типа, включенных в исследование

В исследование включены 400 больных СД1, 256 мужчин и 144 женщин от 18 до 65 лет (медиана — 36 лет). Длительность СД варьировала от 1 года до 55 лет (медиана — 16 лет). Все больные получали базис-болюсную терапию препаратами инсулина, из них в режиме многократных ежедневных инъекций инсулина (МИИ) — 289 человек, в режиме ППИИ — 111. Больные на МИИ получали следующие виды базального инсулина: гларгин 100 Ед/мл ($n=116$), гларгин 300 Ед/мл ($n=89$), детемир ($n=47$), деглудек 100 Ед/мл ($n=24$) и NPH-инсулин ($n=13$). В качестве болюсного инсулина использовались ультракороткие аналоги аспарт, лизпро, глулизин ($n=287$) или инсулины короткого действия ($n=2$). Пациенты на ППИИ получали следующие препараты короткодействующего инсулина: аспарт ($n=62$), лизпро ($n=45$), глулизин ($n=4$). Инсулин вводился посредством помпы Accu-Check Combo (Roche, Германия; $n=48$), помп производства Medtronic (США): MMT-712 ($n=4$), MMT-715 ($n=6$), MMT-722 ($n=41$), MMT-754 ($n=9$), MiniMed 640G ($n=2$), помпы Dana I (Advanced Therapeutics Ltd, Великобритания, $n=1$). Средний уровень HbA_{1c} составил 8,1 (7,1; 9,2)% [медиана (25; 75 перцентиль)]. У большинства пациентов диагностированы осложнения СД и ассоциированные состояния: диабетическая ретинопатия ($n=235$), хроническая болезнь почек ($n=251$), диабетическая периферическая нейропатия ($n=390$), диабетическая автономная нейропатия ($n=292$), нарушение распознавания гипогликемии ($n=134$), синдром диабетической стопы ($n=34$), неалкогольная жировая болезнь печени ($n=132$), артериальная гипертензия ($n=147$), ишемическая болезнь сердца ($n=20$), дислипидемия ($n=331$). Нормальную массу тела имели 225 пациентов, сниженную — 19, избыточную — 102, ожирение — 54.

Длительность НМГ варьировала от 3 до 16 дней (медиана — 6,9). Показатель TIR составил 71,9 (57,7; 84,1) %, TAR — 23,8 (11,9; 40,3) %, TBR — 0,7 (0,0; 2,7) %, CV — 30,4 (27,6; 34,1) %, MAGE — 4,1 (3,4; 4,8) ммоль/л, MAG — 2,0 (1,7; 2,4) ммоль/л/ч. Пациенты на ППИИ имели меньшие показатели MAGE и MAG по сравнению с больными на МИИ: 3,7 (2,9; 4,5) и 4,3 (3,5; 4,9) ммоль/л, $p < 0,001$; 1,9 (1,5; 2,4) и 2 (1,8; 2,3) ммоль/л/ч, $p = 0,008$ соответственно. Межгрупповое различие по CV не достигло степени статистической значимости: 29,9 (27,3; 33,2) и 31 (27,6; 34,2) %, $p = 0,09$.

Факторы, ассоциированные с высокой ВГ

Больные СД1 с высокими значениями CV в ночные часы, по сравнению с пациентами с низкими значениями, получали более высокие суточные дозы базального инсулина, демонстрировали меньшие уровни С-пептида натощак и после еды, мочевой кислоты, а также более высокие уровни HbA_{1c} и рСКФ. Показатели TAR, TBR в ночные часы были выше, а TIR — ниже у больных с высокими значениями CV (табл. 1). Пациенты с высокими дневными значениями CV получали большие дозы базального и болюсного инсулина, имели меньшие концентрации С-пептида, мочевой кислоты и более высокий уровень HbA_{1c} . Различия по TIR, TAR и TBR были аналогичны тем, что выявлены в ночные часы (табл. 2).

Таблица 1. Клинические и лабораторные параметры больных сахарным диабетом 1 типа с низкими (Q1) и высокими (Q4) значениями CV в ночные часы

Параметр	CV<20,2% (Q1) n=100	CV>31,8% (Q4) n=100	p
Возраст, годы	36 (29; 45)	34 (25; 46)	0,44
ИМТ, кг/м ²	23,3 (20,6; 26,4)	23,9 (21,4; 27,5)	0,28
ОТ, см	79 (71,5; 93)	83 (71; 94)	0,8
Длительность СД, годы	15 (5,5; 22)	15 (10,5; 22)	0,16
Суточная доза базального инсулина, Ед/кг	0,25 (0,2; 0,35)	0,29 (0,24; 0,4)	0,002
Суточная доза болюсного инсулина, Ед/кг	0,31 (0,23; 0,38)	0,32 (0,25; 0,41)	0,21
Суточная доза инсулина, Ед/кг	38 (26; 54)	43 (33,3; 61)	0,02
HbA _{1c} , %	7,9 (6,8; 9,4)	8,3 (7,5; 9,5)	0,03
С-пептид натощак, нг/мл	0 (0; 0,19)	0 (0; 0)	0,003
С-пептид через 2 ч после еды, нг/мл	0 (0; 1,19)	0 (0; 0)	0,03
Общий холестерин, ммоль/л	5,0 (4,3; 6,0)	4,6 (4,0; 5,6)	0,03
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,1 (2,6; 3,8)	2,9 (2,4; 3,6)	0,12
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,5 (1,2; 1,7)	1,4 (1,2; 1,6)	0,23
Триглицериды, ммоль/л	1,1 (0,74; 1,38)	0,98 (0,75; 1,48)	0,88
Мочевая кислота, мкмоль/л	261 (221; 331)	244 (197; 283)	0,01
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	86,5 (75,0; 97,0)	94,0 (82,0; 109,0)	0,004
TIR в ночные часы, %	88,8 (69,6; 96,3)	67,8 (55,2; 76,3)	<0,0001
TAR в ночные часы, %	3,5 (0,0; 22,5)	22,6 (13,6; 38,7)	<0,0001
TBR в ночные часы, %	0,0 (0,0; 0,6)	1,5 (0,0; 5,1)	<0,0001

Примечания (здесь и в табл. 2–6): данные представлены как медианы (25; 75 процентиля). ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; СД — сахарный диабет; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации CV — коэффициент вариации; Q1 — первый квартиль; Q4 — четвертый квартиль; TAR — время в диапазоне гипергликемии; TBR — время в диапазоне гипогликемии; TIR — время в целевом диапазоне. Достоверность различий оценена по критерию Манна-Уитни.

Таблица 2. Клинические и лабораторные параметры больных сахарным диабетом 1 типа с низкими (Q1) и высокими (Q4) значениями CV в дневные часы

Параметр	CV<27,4% (Q1) n=100	CV>34,5% (Q4) n=100	p
Возраст, годы	36 (30; 46)	33 (25; 51,5)	0,43
ИМТ, кг/м ²	23,1 (21,07; 26,75)	23,3 (20,9; 27,5)	0,65
ОТ, см	79,5 (72,0; 91,0)	80,0 (71,0; 94,0)	0,87
Длительность СД, годы	15 (6; 24,5)	16 (11; 24,5)	0,17
Суточная доза базального инсулина, Ед/кг	0,24 (0,18; 0,36)	0,32 (0,24; 0,39)	0,002
Суточная доза болюсного инсулина, Ед/кг	0,29 (0,22; 0,39)	0,32 (0,26; 0,4)	0,02
Суточная доза инсулина, Ед	35,6 (26; 54,1)	42,8 (35; 55,6)	0,007
HbA _{1c} , %	7,9 (6,6; 9,33)	8,3 (7,52; 9,4)	0,023
С-пептид натощак, нг/мл	0 (0; 0,22)	0 (0; 0,1)	0,003
С-пептид через 2 ч после еды, нг/мл	0 (0; 1,15)	0 (0; 0,1)	0,05
Общий холестерин, ммоль/л	5,0 (4,3; 6,2)	5,0 (4,1; 5,9)	0,43
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,1 (2,4; 3,9)	3,0 (2,4; 3,7)	0,61
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,5 (1,3; 1,8)	1,5 (1,3; 1,7)	0,77
Триглицериды, ммоль/л	0,97 (0,65; 1,33)	0,98 (0,74; 1,49)	0,26
Мочевая кислота, мкмоль/л	261 (212; 321)	235 (192; 288)	0,02
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	84,0 (69,0; 98,0)	90,5 (75,0; 100,0)	0,11
TIR в дневные часы, %	82,6 (63,5; 91,8)	65,6 (55,1; 72,6)	<0,0001
TAR в дневные часы, %	16,7 (5,2; 35,5)	29,8 (20,6; 42,7)	<0,0001
TBR в дневные часы, %	0,16 (0,0; 1,45)	1,16 (0,18; 3,4)	<0,0001

Пациенты с высокой MAGE в ночные часы были старше, имели большую длительность СД, более низкий уровень С-пептида натощак, более высокие показатели HbA_{1c} , TAR и меньший TIR по сравнению с больными с низкими значениями MAGE (табл. 3). В зависимости от дневной MAGE различия выявлены по этим критериям, а также по уровню мочевой кислоты (табл. 4). Суточные дозы инсулина были значимо выше у больных с высокой MAGE в ночные и дневные часы (табл. 3 и 4).

Пациенты с высокими значениями MAG в ночные часы имели более низкий индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), уровни холестерина и мочевой кислоты, более высокий уровень HbA_{1c} по сравнению с пациентами с низкими значениями MAG (табл. 5). Суточные дозы базального инсулина были выше у больных с высокой MAG. Пациенты с высокими дневными значениями MAG, в сравнении с пациентами с низкими значениями, получали более высокие суточные дозы болюсного и базального инсулина, при этом имели меньший ИМТ, ОТ и концентрацию мочевой кислоты, более высокие значения рСКФ и HbA_{1c} (табл. 6). Особенности TIR и TAR были сходными с теми, что отмечались при анализе других индексов ВГ.

С помощью ROC-анализа установлены «отрезные точки» для ряда клинических и лабораторных параметров, ассоциированных с высокой ВГ (табл. 7, 8). Суточная доза инсулина $\geq 0,69$ Ед/кг и рСКФ $\geq 90,5$ мл/мин $\times 1,73$ м² были ассоциированы с высокими значениями CV в ночные часы. Дозы базального и болюсного инсулина ($\geq 0,292$ и $\geq 0,325$ соответственно) показали связь с ночной MAGE.

ИМТ $\leq 23,2$ кг/м², ОТ $\leq 80,5$ см, суточная доза инсулина $\geq 0,69$ Ед/кг, $HbA_{1c} \geq 8,3\%$, рСКФ $\geq 89,5$ мл/мин $\times 1,73$ м² повышали вероятность высоких значений MAG ночью. Высокие дневные значения CV были ассоциированы с суточной дозой инсулина $\geq 0,675$ Ед/кг, суточной дозой базального инсулина $\geq 0,286$ Ед/кг. Вероятность высокой MAGE была повышена при $HbA_{1c} \geq 8,24\%$ и дозе базального инсулина $\geq 0,286$ Ед/кг. Факторами риска высокой MAG в дневные часы являлись: ИМТ $\leq 23,2$ кг/м², ОТ $\leq 80,5$ см, суточная доза инсулина $\geq 0,69$ Ед/кг, суточная доза болюсного инсулина $\geq 0,325$ Ед/кг, суточная доза базального инсулина $\geq 0,29$ Ед/кг, $HbA_{1c} \geq 8,33\%$.

Нежелательные явления

В ходе НМГ зафиксирован 1641 эпизод гипогликемии длительностью 15 мин и более, в том числе 252 эпизода с уровнем глюкозы $< 3,0$ ммоль/л.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании мы идентифицировали факторы, ассоциированные с высокой ВГ, у больных СД1. Полученные данные позволяют считать, что высокая ВГ при СД1 ассоциирована с отсутствием остаточной функции β -клеток, резистентности к инсулину, сохранной функцией почек, применением супрафизиологических доз инсулина, повышением времени в диапазонах гипер- и гипогликемии (TAR и TBR) и нецелевыми значениями HbA_{1c} и TIR. Пациенты на ППИИ имеют меньшую ВГ, чем больные на МПИИ.

Таблица 3. Клинические и лабораторные параметры больных сахарным диабетом 1 типа с низкими (Q1) и высокими (Q4) значениями MAGE в ночные часы

Параметр	MAGE < 2,61 ммоль/л (Q1) n=100	MAGE > 5,33 ммоль/л (Q4) n=100	p
Возраст, годы	36 (27; 43)	40 (27; 54)	0,04
ИМТ, кг/м ²	23,5 (21,4; 26,7)	24,3 (21,1; 27,2)	0,78
ОТ, см	83,0 (72,0; 93,0)	82,0 (78,0; 91,0)	0,93
Длительность СД, годы	14 (7; 22)	16 (11; 27)	0,04
Суточная доза базального инсулина, Ед/кг	0,27 (0,18; 0,36)	0,31 (0,25; 0,41)	0,001
Суточная доза болюсного инсулина, Ед/кг	0,31 (0,21; 0,37)	0,34 (0,27; 0,44)	0,0003
Суточная доза инсулина, Ед	37,5 (27,5; 54,2)	44,5 (35; 62)	0,006
HbA_{1c} , %	7,63 (6,44; 8,96)	8,5 (7,6; 9,8)	0,0001
С-пептид натощак, нг/мл	0 (0; 0,18)	0 (0; 0)	0,006
С-пептид через 2 ч после еды, нг/мл	0 (0; 0,53)	0 (0; 0)	0,13
Общий холестерин, ммоль/л	5,0 (4,3; 5,8)	4,8 (4,0; 5,8)	0,26
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,1 (2,4; 3,7)	2,8 (2,2; 3,7)	0,13
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,5 (1,2; 1,7)	1,3 (1,2; 1,7)	0,17
Триглицериды, ммоль/л	0,94 (0,72; 1,36)	1,1 (0,77; 1,48)	0,12
Мочевая кислота, мкмоль/л	261 (207; 312)	245 (208; 294)	0,22
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	88,5 (75; 98)	89 (75; 103)	0,83
TIR в ночные часы, %	85,8 (66,4; 94,3)	57,9 (48,5; 74)	0,0001
TAR в ночные часы, %	5,3 (0,0; 27,9)	34,8 (19,6; 48,7)	0,0001
TBR в ночные часы, %	0 (0; 5,1)	0 (0; 2)	0,19

Таблица 4. Клинические и лабораторные параметры больных сахарным диабетом 1 типа с низкими (Q1) и высокими (Q4) значениями MAGE в дневные часы

Параметр	MAGE<3,87 ммоль/л (Q1) n=100	MAGE>6,22 ммоль/л (Q4) n=100	p
Возраст, годы	33 (27; 38,5)	36,5 (27,5; 50,5)	0,05
ИМТ, кг/м ²	22,9 (21,03; 26,5)	23,5 (20,8; 26,9)	0,68
ОТ, см	80,0 (71,0; 93,0)	80,0 (76,0; 90,0)	0,91
Длительность СД, годы	15 (6; 22)	16 (11; 26,5)	0,05
Суточная доза базального инсулина, Ед/кг	0,24 (0,18; 0,33)	0,3 (0,23; 0,4)	0,0003
Суточная доза болюсного инсулина, Ед/кг	0,26 (0,19; 0,35)	0,33 (0,27; 0,41)	0,0001
Суточная доза инсулина, Ед	32 (25,9; 44,7)	43 (33,9; 55)	0,0002
HbA _{1c} , %	7,1 (6,3; 8,9)	8,5 (7,6; 9,7)	<0,0001
С-пептид натощак, нг/мл	0 (0; 0,18)	0 (0; 0)	0,004
С-пептид через 2 ч после еды, нг/мл	0,3 (0; 1,15)	0 (0; 0)	0,09
Общий холестерин, ммоль/л	5,05 (4,3; 5,9)	5,02 (4,3; 5,7)	0,49
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,05 (2,6; 3,8)	2,95 (2,52; 3,54)	0,4
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,48 (1,29; 1,82)	1,45 (1,27; 1,66)	0,37
Триглицериды, ммоль/л	0,94 (0,66; 1,33)	0,95 (0,76; 1,44)	0,18
Мочевая кислота, мкмоль/л	257 (209; 320)	235 (184; 294)	0,01
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	91,0 (75,0; 103,0)	86,0 (73,0; 100,0)	0,62
TIR в дневные часы, %	85,6 (79,6; 92,5)	56,6 (48,5; 67,3)	<0,0001
TAR в дневные часы, %	9,0 (3,9; 18,5)	40,8 (30,3; 51,3)	<0,0001
TBR в дневные часы, %	0,65 (0,0; 2,26)	0,24 (0,0; 1,48)	0,06

Таблица 5. Клинические и лабораторные параметры больных сахарным диабетом 1 типа с низкими (Q1) и высокими (Q4) значениями MAG в ночные часы

Параметр	MAG<1,15 ммоль/л/ч (Q1) n=100	MAG>2,08 ммоль/л/ч (Q4) n=100	p
Возраст, годы	36 (29; 46,5)	33 (25; 46)	0,15
ИМТ, кг/м ²	23,9 (21,8; 28,1)	23,02 (19,8; 26,7)	0,04
ОТ, см	86,5 (72,0; 98,0)	78,0 (70,0; 89,0)	0,03
Длительность СД, годы	15 (7; 25)	15 (11; 22,5)	0,48
Суточная доза базального инсулина, Ед/кг	0,25 (0,18; 0,34)	0,3 (0,23; 0,4)	0,005
Суточная доза болюсного инсулина, Ед/кг	0,29 (0,21; 0,36)	0,32 (0,25; 0,42)	0,06
Суточная доза инсулина, Ед	38 (26; 56,6)	40 (30,8; 52)	0,28
HbA _{1c} , %	7,76 (6,6; 9,2)	8,6 (7,5; 9,9)	0,0003
С-пептид натощак, нг/мл	0 (0; 0,17)	0 (0; 0)	0,24
С-пептид через 2 ч после еды, нг/мл	0 (0; 1,03)	0 (0; 0)	0,17
Общий холестерин, ммоль/л	5,4 (4,4; 6,2)	5,0 (4,3; 5,7)	0,049
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,3 (2,7; 3,9)	3,1 (2,6; 3,7)	0,12
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,5 (1,3; 1,8)	1,4 (1,2; 1,7)	0,16
Триглицериды, ммоль/л	0,98 (0,69; 1,51)	1,07 (0,82; 1,47)	0,18
Мочевая кислота, мкмоль/л	260 (218; 320)	236 (198; 302)	0,049
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	87 (73; 100)	92 (75; 107)	0,15
TIR в ночные часы, %	86,3 (80,1; 95,8)	60,3 (43,2; 75,8)	<0,0001
TAR в ночные часы, %	4,4 (0,0; 15,2)	31,1 (13,6; 51,6)	<0,0001
TBR в ночные часы, %	0,0 (0,0; 3,05)	0,69 (0,0; 3,95)	0,21

Таблица 6. Клинические и лабораторные параметры больных сахарным диабетом 1 типа с низкими (Q1) и высокими (Q4) значениями MAG в дневные часы

Параметр	MAG <1,99 ммоль/л/ч (Q1) n=100	MAG >2,88 ммоль/л/ч (Q4) n=100	p
Возраст, годы	36 (27,5; 44,5)	33 (25,5; 44)	0,36
ИМТ, кг/м ²	23,3 (21,4; 28,5)	22,9 (19,8; 25,9)	0,02
ОТ, см	86,5 (71; 98)	78 (70,5; 85)	0,01
Длительность СД, годы	15 (8,5; 26,5)	14,5 (11; 23,5)	0,8
Суточная доза базального инсулина, Ед/кг	0,25 (0,18; 0,34)	0,32 (0,23; 0,39)	0,003
Суточная доза болюсного инсулина, Ед/кг	0,28 (0,19; 0,35)	0,34 (0,26; 0,46)	0,0002
Суточная доза инсулина, Ед	34,0 (26; 50)	41 (32,3; 55)	0,02
HbA _{1c} , %	7,82 (6,74; 8,96)	8,78 (7,59; 9,97)	0,00004
С-пептид натощак, нг/мл	0 (0; 0,14)	0 (0; 0)	0,52
С-пептид через 2 ч после еды, нг/мл	0 (0; 0,87)	0 (0; 0)	0,32
Общий холестерин, ммоль/л	5,1 (4,1; 6)	5 (4,4; 5,8)	0,82
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,1 (2,4; 3,9)	3,0 (2,6; 3,6)	0,73
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,5 (1,2; 1,8)	1,5 (1,3; 1,7)	0,89
Триглицериды, ммоль/л	0,95 (0,69; 1,36)	1,04 (0,8; 1,4)	0,15
Мочевая кислота, мкмоль/л	268 (223; 348)	221 (173; 272)	<0,0001
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	85 (67; 100)	92 (79; 106)	0,03
TIR в дневные часы, %	83,1 (76,8; 90,3)	58,1 (42,1; 68,3)	<0,0001
TAR в дневные часы, %	14,5 (6,7; 23,1)	39,9 (26,3; 54,8)	<0,0001
TBR в дневные часы, %	0,7 (0,0; 1,98)	0,32 (0,0; 2,57)	0,48

Таблица 7. Факторы, ассоциированные с высокой вариабельностью гликемии в ночные часы у больных сахарным диабетом 1 типа

Фактор	Значение	Se	Sp	AUC±SE, значение p	ОШ, 95% ДИ, значение p
CV					
Суточная доза инсулина	≥0,69 Ед/кг	0,59	0,53	0,589±0,033 (0,524–0,654), p=0,01	1,64 (1,04–2,6), p=0,03
рСКФ	≥90,5 мл/мин×1,73 м ²	0,62	0,61	0,616±0,033 (0,551–0,681), p=0,001	1,95 (1,23–3,11), p=0,005
MAGE					
Суточная доза базального инсулина	≥0,292 Ед/кг	0,58	0,58	0,631±0,031 (0,570–0,693), p=0,0001	1,95 (1,23–3,1), p=0,005
Суточная доза болюсного инсулина	≥0,325 Ед/кг	0,58	0,59	0,605±0,032 (0,542–0,668), p=0,002	1,98 (1,24–3,14), p=0,004
MAG					
ИМТ	≤23,2 кг/м ²	0,54	0,58	0,58±0,035 (0,511–0,648), p=0,02	1,62 (1,03–2,56), p=0,04
ОТ	≤80,5 см	0,59	0,57	0,614±0,044 (0,527–0,7), p=0,009	1,91 (1,05–3,48), p=0,03
Суточная доза инсулина	≥0,69 Ед/кг	0,60	0,54	0,600±0,032 (0,538–0,663), p=0,003	1,74 (1,10–2,75), p=0,02
HbA _{1c}	≥8,3%	0,58	0,60	0,607±0,033 (0,542–0,671), p=0,001	2,04 (1,29–3,23), p=0,002
рСКФ	≥89,5 мл/мин×1,73 м ²	0,57	0,56	0,569±0,035 (0,501–0,637), p=0,04	1,67 (1,05–2,65), p=0,03

Примечание: здесь и в табл. 8 представлены результаты ROC-анализа. ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ОШ — отношение шансов; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; СД — сахарный диабет; AUC — площадь под ROC-кривой; CV — коэффициент вариации; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; MAG — средняя скорость изменения гликемии; MAGE — средняя амплитуда колебаний гликемии; Se — чувствительность; Sp — специфичность.

Таблица 8. Факторы, ассоциированные с высокой вариабельностью гликемии в дневные часы у больных сахарным диабетом 1 типа

Фактор	Значение	Se	Sp	Площадь под кривой ROC±SE, значение p	ОШ, 95% ДИ, значение p
CV					
Суточная доза инсулина	≥0,675 Ед/кг	0,60	0,53	0,582±0,032 (0,518–0,645), p=0,01	1,69 (1,07–2,68), p=0,03
Суточная доза базального инсулина	≥0,286 Ед/кг	0,58	0,56	0,593±0,031 (0,532–0,654), p=0,006	1,80 (1,13–2,87), p=0,01
MAGE					
HbA _{1c}	≥8,24%	0,61	0,58	0,631±0,03 (0,572–0,69), p=0,000008	2,16 (1,36–3,43), p=0,001
Суточная доза базального инсулина	≥0,286 Ед/кг	0,56	0,56	0,577±0,033 (0,513–0,641), p=0,02	1,60 (1,01–2,54), p=0,045
MAG					
ИМТ	≤23,2 кг/м ²	0,57	0,59	0,619±0,034 (0,554–0,685), p=0,0003	1,91 (1,21–3,02), p=0,006
ОТ	≤80,5 см	0,61	0,57	0,64±0,042 (0,558–0,722), p=0,002	2,04 (1,11–3,76), p=0,02
Суточная доза инсулина	≥0,69 Ед/кг	0,65	0,55	0,600±0,031 (0,539–0,66), p=0,003	2,30 (1,44–3,68), p=0,001
Суточная доза болюсного инсулина	≥0,325 Ед/кг	0,54	0,58	0,608±0,033 (0,543–0,674), p=0,001	1,63 (1,03–2,58), p=0,04
Суточная доза базального инсулина	≥0,29 Ед/кг	0,56	0,57	0,584±0,033 (0,519–0,649), p=0,01	1,72 (1,08–2,74), p=0,02
HbA _{1c}	≥8,33%	0,61	0,61	0,641±0,032 (0,579–0,703), p=0,00002	2,48 (1,56–3,95), p=0,0001

Репрезентативность выборок

Большое число пациентов, включенных в исследование (400 человек), отобранных с минимальным набором критериев исключения, позволяет считать, что выборка пациентов в целом является репрезентативной в отношении популяции больных СД1 молодого и среднего возраста, получающих плановую специализированную и высокотехнологичную медицинскую помощь в стационарных условиях.

Сопоставление с другими публикациями

В проведенном исследовании впервые оценивались связи параметров ВГ с широким набором клинических и лабораторных характеристик у госпитализированных пациентов с СД1. Оценка ВГ проводилась на основе индексов, характеризующих дисперсию значений (CV), амплитуду колебаний (MAGE) и скорость изменения концентрации глюкозы (MAG). В отличие от других исследований, в нашем проанализированы параметры ВГ раздельно в дневные и ночные часы, учитывая различия в спектре эндогенных и экзогенных факторов, влияющих на колебания уровня глюкозы в разное время суток, а также разницу в абсолютных значениях параметров ВГ в дневные и ночные часы [15]. Еще одной особенностью нашего исследования явился квартильный анализ, позволивший выделить пациентов с высокой и низкой ВГ и сравнить их между собой.

Нами показано, что высокая ВГ ассоциирована с недостижением целевых уровней HbA_{1c}, TIR, а также более высокими значениями TAR и TBR в дневные и ночные часы. Это соответствует данным других исследователей об ассоциации ВГ как с гипер-, так и с гипогликемией [16].

Абсолютный дефицит инсулина является первичным дефектом, который увеличивает уровень и амплитуду колебаний глюкозы у больных СД1. Известно, что темпы снижения инсулинпродуцирующей функции β-клеток при СД1 различны; некоторые пациенты сохраняют остаточную секрецию инсулина даже при очень большой длительности заболевания [17]. Нами установлено, что пациенты с более высоким уровнем С-пептида в состоянии натощак и после еды имеют меньшую ВГ. Это согласуется с данными Gibb F.W. и соавт., свидетельствующими, что наличие секреции С-пептида у больных СД1 ассоциировано с более редкими эпизодами гипогликемии и меньшей ВГ, оцененной по данным флэш-мониторинга [7].

Не только секреция, но и чувствительность к инсулину могут оказывать влияние на ВГ [18]. В нашем исследовании больные с высокой ВГ имели меньший ИМТ, ОТ и более низкий уровень мочевой кислоты, что может указывать на большую чувствительность к инсулину. Ранее с помощью эугликемического гиперинсулинемического клэмпа показано, что ИМТ и ОТ обратно коррелируют с чувствительностью к инсулину у больных СД1 [19].

Высокая ВГ в нашем исследовании была ассоциирована с рСКФ $\geq 89,5$ мл/мин $\times 1,73$ м². С одной стороны, данная взаимосвязь может быть опосредована гипергликемией. Вместе с тем ранее было показано, что снижение функции почек у больных СД 2 типа сопряжено с уменьшением ВГ [20]. Подобный эффект может быть связан с ростом инсулинорезистентности, снижением глюкозурии или уменьшением глюконеогенеза в почках.

В нашей выборке больные с ВГ в пределах верхнего квартиля получали более высокие дозы инсулина, чем больные с наименьшей ВГ. Как и следовало ожидать, различия в ночных параметрах ВГ преимущественно зависели от дозы базального инсулина, в то время как дневные показатели были связаны с дозами и базальным, и болюсным инсулином. Анализ ROC-кривых показал, что высокая ВГ ассоциирована с превышением суточных доз инсулина более 0,675–0,69 Ед/кг. Помимо хронической передозировки инсулина (синдром Сомоджи), причиной высокой ВГ у больных с нецелевым HbA_{1c} и TIR на фоне супрафизиологических доз инсулина могут являться липогипертрофии, нарушающие абсорбцию инсулина из мест введения [21]. Этот фактор в данной работе мы не оценивали.

Помповая инсулиноterapia является одной из наиболее перспективных терапевтических опций для больных СД1. Метаанализ 25 рандомизированных клинических исследований показал возможность достижения более низкого уровня HbA_{1c} без повышения частоты эпизодов гипогликемии у детей и взрослых с СД1 на ППИИ в сравнении с режимом множественных инъекций инсулина [22]. Сходные данные получены в России путем анализа данных специализированного регистра детей и подростков с СД1, переведенных на ППИИ [23]. Наши данные свидетельствуют о преимуществах ППИИ с точки зрения влияния на ВГ.

Клиническая значимость результатов

Полученные данные позволяют выделить факторы риска высокой ВГ среди больных СД1 (рис. 1). К ним относятся: отсутствие остаточной секреции инсулина (неопределяемый уровень С-пептида), применение супрафизиологических доз инсулина, высокий уровень HbA_{1c}. Напротив, абдоминальное ожирение, снижение функции почек, терапия с помощью помп (ППИИ) ассоциированы со снижением ВГ у больных СД1. Отрезные точки ряда факторов риска, найденные нами с помощью ROC-анализа, могут использоваться в клинической практике.

Лица с высокой ВГ представляют собой проблемную группу пациентов из-за повышенного риска гипогликемии и экстремальной гипергликемии, трудностей подбора доз инсулина. Снижение среднего уровня глюкозы (HbA_{1c}) без коррекции ВГ у этих пациентов ведет к увеличению риска гипогликемии [24]. Терапевтические воздействия, направленные на минимизацию ВГ, должны являться необходимым этапом в пошаговой коррекции лечения в данной группе.

Ограничения исследования

К числу ограничений исследования следует отнести одномоментный дизайн, не позволяющий судить о причинно-следственных связях между признаками, а также набор больных в одном клиническом центре. Длительность НМГ в нашем исследовании меньше, чем рекомендованная в международном консенсусе по НМГ [6]. Это объясняется, с одной стороны, относительно короткими (в среднем 7–8 дней) сроками госпитализации, а с другой — сложившейся в России реальной клинической практикой. В данном исследовании мы не учитывали влияние на ВГ особенностей питания и физических нагрузок. Заметим, что обследование больных в условиях стационара до известной степени способствовало унификации режима питания и физической активности.



Рис. 1. Факторы, влияющие на вариabельность гликемии у больных сахарным диабетом 1 типа.

Красным цветом обозначены факторы, ассоциированные с повышением ВГ, зеленым — факторы, ассоциированные со снижением ВГ.

Направления дальнейших исследований

Представляется перспективным дальнейшее изучение факторов, влияющих на ВГ у больных СД1, в том числе в условиях повседневной жизни. Заслуживает внимания изучение особенностей ВГ у пациентов с инсулинорезистентностью, хронической болезнью почек и другими осложнениями. Значимость различных характеристик ВГ для развития осложнений СД также нуждается в дальнейших исследованиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные позволяют считать, что высокая ВГ при СД1 ассоциирована с низкой остаточной функцией β -клеток, нормальной и пониженной массой тела, сохранной функцией почек, применением супрафизиологических доз инсулина, повышением времени в диапазонах гипер- и гипогликемии (TAR и TBR) и нецелевыми

значениями HbA_{1c} и TIR. Пациенты на ППИИ имеют меньшую ВГ, чем больные на МИИ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект №20-15-00057).

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

Участие авторов. Климонт В.В. — концепция и дизайн исследования, анализ результатов, написание текста; Семенова Ю.Ф. — сбор материала, обработка данных НМГ, анализ результатов, написание текста; Корбут А.И. — статистический анализ, написание текста. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Saik OV, Klimontov VV. Bioinformatic Reconstruction and Analysis of Gene Networks Related to Glucose Variability in Diabetes and Its Complications. *Int J Mol Sci.* 2020;21(22):8691. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21228691>.
- Klimontov VV, Saik OV, Korbut AI. Glucose Variability: How Does It Work? *Int J Mol Sci.* 2021;22(15):7783. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22157783>
- Monnier L, Colette C, Owens D. Glucose variability and diabetes complications: Risk factor or biomarker? Can we disentangle the "Gordian Knot"? *Diabetes Metab.* 2021;47(3):101225. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2021.101225>
- Sun B, Luo Z, Zhou J. Comprehensive elaboration of glycemic variability in diabetic macrovascular and microvascular complications. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):9. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01200-7>
- Wilmot EG, Choudhary P, Leelarathna L, Baxter M. Glycaemic variability: The under-recognized therapeutic target in type 1 diabetes care. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(12):2599-2608. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13842>
- Danne T, Nimri R, Battelino T, et al. International Consensus On Use Of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care.* 2017;40(12):1631-1640. doi: <https://doi.org/10.2337/Dc17-1600>
- Gibb FW, McKnight JA, Clarke C, Strachan MWJ. Preserved C-peptide secretion is associated with fewer low-glucose events and lower glucose variability on flash glucose monitoring in adults with type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2020;63(5):906-914. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05099-3>
- Iga R, Uchino H, Kanazawa K, et al. Glycemic Variability in Type 1 Diabetes Compared with Degludec and Glargine on the Morning Injection: An Open-label Randomized Controlled Trial. *Diabetes Ther.* 2017;8(4):783-792. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-017-0269-0>
- Nicolucci A, Ceriallo A, Di Bartolo P, et al. Rapid-Acting Insulin Analogues Versus Regular Human Insulin: A Meta-Analysis of Effects on Glycemic Control in Patients with Diabetes. *Diabetes Ther.* 2020;11(3):573-584. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-019-00732-w>
- Pal R, Banerjee M, Bhadada SK. Glycaemic efficacy and safety of mealtime faster-acting insulin aspart administered by injection as compared to insulin aspart in people with diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabet Med.* 2021;38(3):e14515. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.14515>
- Reddy M, Godsland IF, Barnard KD, et al. Glycemic Variability and Its Impact on Quality of Life in Adults With Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 2015;10(1):60-66. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296815601440>
- 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(51):1-144 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM22151>
- Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2021616872 от 16.04.2021 г. Козинец Р.М., Климонт В.В., Бериков В.В., Семенова Ю.Ф. Программа экспертного анализа данных непрерывного мониторинга глюкозы (CGMEX). [Certificate of registration of the computer program RU 2021616872 dated 04/16/2021. Kozinets RM, Klimontov VV, Berikov VB, Semenova YuF. Continuous Glucose Monitoring Expert Analysis Program (CGMEX). (In Russ.)]. Доступно по: <http://sites.icgbio.ru/intellectual-property/cgmex/> Ссылка активна на 21.03.2022.
- Hill N, Nick S, Choudhary P, et al. Normal Reference Range For Mean Tissue Glucose And Glycemic Variability Derived From Continuous Glucose Monitoring For Subjects Without Diabetes In Different Ethnic Groups. *Diabetes Technol Ther.* 2011;13(9):921-928. doi: <https://doi.org/10.1089/Dia.2010.0247>
- Семенова Ю.Ф., Климонт В.В. Референсные значения суточных, дневных и ночных показателей вариабельности гликемии у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №2. — С. 104-111. [Semenova JF, Klimontov VV. Reference values of 24-hour, day-time and nocturnal glucose variability parameters in subjects with normal glucose tolerance. *Diabetes mellitus.* 2022;25(2):104-111. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12793>
- Piona C, Marigliano M, Mozzillo E, et al. High Glycemic Variability Is Associated with Worse Continuous Glucose Monitoring Metrics in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. *Horm Res Paediatr.* 2021;94(9-10):369-373. doi: <https://doi.org/10.1159/000521430>
- Keenan HA, Sun JK, Levine J, et al. Residual insulin production and pancreatic β -cell turnover after 50 years of diabetes: Joslin Medalist Study. *Diabetes.* 2010;59(11):2846-2853. doi: <https://doi.org/10.2337/db10-0676>
- Klimontov VV, Semenova JF. Glucose variability in subjects with normal glucose tolerance: Relations with body composition, insulin secretion and sensitivity. *Diabetes Metab Syndr.* 2022;16(1):102387. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2022.102387>
- Chan CL, Pyle L, Morehead R, et al. The role of glycemia in insulin resistance in youth with type 1 and type 2 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2017;18(6):470-477. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12422>
- Климонт В.В., Мякина Н.Е. Взаимосвязь вариабельности уровня глюкозы и функции почек у больных сахарным диабетом 2 типа на базис-болюсной инсулинотерапии // *Сахарный диабет*. — 2015. — Т. 18. — №4. — С. 66-71. [Klimontov VV, Myakina NE. The relationships between glucose variability and renal function in type 2 diabetes patients on basal-bolus insulin therapy. *Diabetes mellitus.* 2015;18(4):66-71. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM7181>
- Gupta SS, Gupta KS, Gathe SS, et al. Clinical Implications of Lipohypertrophy Among People with Type 1 Diabetes in India. *Diabetes Technol Ther.* 2018;20(7):483-491. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2018.0074>

22. Benkhadra K, Alahdab F, Tamhane SU, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in individuals with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2017;55(1):77-84. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1039-x>
23. Лаптев Д.Н., Емельянов А.О., Медведева Е.Д., и др. Длительный гликемический контроль и факторы, ассоциированные с ответом на помповую инсулинотерапию у детей // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №2. — С. 122-132. [Laptev DN, Emelyanov AO, Medvedeva ED, et al. Long-term glycemic control and factors, associated with response to pump insulin therapy in children. *Diabetes mellitus*. 2021;24(2):122-132. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12530>
24. Umpierrez GE, P Kovatchev B. Glycemic Variability: How to Measure and Its Clinical Implication for Type 2 Diabetes. *Am J Med Sci*. 2018;356(6):518-527. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2018.09.010>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Климонтов Вадим Валерьевич**, д.м.н., профессор [Vadim V. Klimontov, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 630060, Новосибирск, ул. Тимакова, 2 [address: 2, Timakov Str., Novosibirsk, Russian Federation 630060]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5407-8722>; eLibrary SPIN: 1734-4030; Researcher ID: R-7689-2017; Scopus Author ID: 8295977000; e-mail: klimontov@mail.ru

Семёнова Юлия Федоровна, м.н.с. [Julia F. Semenova, MD, junior research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3118-0406>; Scopus Author ID: 55522435000; eLibrary SPIN: 9760-8801; e-mail: ekmxytyjr@yandex.ru

Корбут Антон Иванович, к.м.н., с.н.с. [Anton I. Korbut, MD, PhD, senior research associate]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3502-5892>; SPIN: 6313-6018; Researcher ID: R-7923-2017; Scopus Author ID: 57151138800; e-mail: anton.korbut@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Климонтов В.В., Семенова Ю.Ф., Корбут А.И. Факторы, ассоциированные с высокой вариабельностью гликемии у больных сахарным диабетом 1 типа // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №4. — С. 347-357. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12888>

TO CITE THIS ARTICLE:

Klimontov VV, Semenova JF, Korbut AI. Factors associated with high glucose variability in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(4):347-357. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12888>

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

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

Преимущества лечения в Институте диабета
ФГБУ НМИЦ эндокринологии

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

Принцип максимальной органопroteкции / максимально
эффективные методы лечения при минимальной травматизации

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

Отдел прогнозирования и инноваций диабета

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

Отделение эпидемиологии и регистра сахарного диабета

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

Отделение диабетической ретинопатии и офтальмохирургии

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



Действуем

ДИАБЕТА

и его осложнений с использованием
высокотехнологичных методов медицинской
помощи

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



Отдел кардиологии и сосудистой хирургии

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



Отделение диабетической стопы

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



Отделение диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации

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

на опережение!

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

Эндокринологическая помощь в домашних условиях



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

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

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

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

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



В домашних условиях пациентам проводятся:

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

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

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

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

ОСОБЕННОСТИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ МОРБИДНОГО ОЖИРЕНИЯ И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА С ПРИМЕНЕНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ МОДИФИКАЦИЙ БИЛИОПАНКРЕАТИЧЕСКОГО ШУНТИРОВАНИЯ С ПРОДОЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИЕЙ ЖЕЛУДКА



© В.М. Анохина¹, Н.С. Бордан^{2*}, Ю.И. Яшков³, А.С. Орлова¹

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

²Институт пластической хирургии и косметологии, Москва

³Центр эндохирургии и литотрипсии, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Билиопанкреатическое шунтирование (БПШ) и его модификации являются наиболее эффективными хирургическими бариатрическими вмешательствами для лечения морбидного ожирения и связанных с ним метаболических нарушений. Однако в настоящее время проведено недостаточно сравнительных исследований, оценивающих особенности динамики углеводного обмена после различных модификаций БПШ.

ЦЕЛЬ. Сравнительная оценка эффективности БПШ с продольной резекцией желудка в модификациях Hess–Marceau и SADI для коррекции нарушений углеводного обмена и достижения ремиссии сахарного диабета 2 типа (СД2) в сроки до 5 лет после обеих операций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В рамках проспективного исследования 200 пациентов с морбидным ожирением были прооперированы по методике BPD-DS (группа 1, n=100) и SADI (группа 2, n=100), проанализирована динамика клинико-лабораторных показателей в группах в зависимости от наличия или отсутствия СД2, с акцентом на анализ показателей углеводного обмена. СД2 был диагностирован у 35 (35,0%) пациентов из группы 1 (BPD-DS) и у 45 (45,0%) — из группы 2 (SADI). Всем пациентам проводился стандартный комплекс клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования до, сразу после и через 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48 и 60 мес после операции.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Через 5 лет после операции полной ремиссии СД2 достигли 38 (84,4%) и 32 (91,4%) пациентов из групп SADI и BPD-DS соответственно, а 7 (15,6%) и 3 (8,6%) пациентов добились частичной ремиссии. Уровень С-пептида, тоже снижавшийся после обеих модификаций БПШ, был выше у пациентов после SADI как у пациентов с СД2 через 36 мес ($p<0,05$), так и у пациентов без СД через 3, 12 и 24 мес после операции ($p<0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Частота достижения стойкой ремиссии СД2 была сопоставима в обеих группах. Углеводный профиль пациентов после БПШ в модификации SADI характеризовался более высокими уровнями глюкозы и С-пептида по сравнению с BPD-DS в разные сроки наблюдения на протяжении пяти лет.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: морбидное ожирение; сахарный диабет 2 типа; билиопанкреатическое шунтирование; билиопанкреатическое шунтирование с продольной резекцией желудка и выключением двенадцатиперстной кишки; двенадцатиперстно-подвздошное шунтирование с одним анастомозом и рукавной гастрэктомией

CHARACTERISTICS OF CARBOHYDRATE METABOLISM IN THE SURGICAL TREATMENT OF MORBID OBESITY AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS USING VARIOUS MODIFICATIONS OF BILIOPANCREATIC DIVERSION WITH DUODENAL SWITCH

© Valeria M. Anohina¹, Natal'ya S. Bordan², Yuriy I. Yashkov³, Aleksandra S. Orlova¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow

²Institute of Plastic Surgery and Cosmetology, Moscow

³Center for Endosurgery and Lithotripsy, Moscow

BACKGROUND: Biliopancreatic diversion (BPD), and its modifications, is the most effective surgical bariatric treatment of morbid obesity and associated metabolic disturbances. However, at present comparative studies of the dynamics of carbohydrate metabolism after various modifications of the BPD are lacking.

AIM: comparative assessment for the effectiveness of biliopancreatic diversion with duodenal switch (BPD-DS) in the Hess–Marceau and single-anastomosis duodeno-ileal bypass with sleeve gastrectomy (SADI-S) modifications for correcting carbohydrate metabolism disorders and achieving remission of Diabetes mellitus type 2 (DM2) within a period of up to five years after both operations.

MATERIALS AND METHODS: within the framework of a prospective study, 200 patients with morbid obesity were operated on using the BPD-DS (group 1, n = 100) and SADI (group 2, n = 100) methods, the dynamics of clinical and laboratory parameters was analyzed in groups depending on the presence, or absence, of DM2, with an emphasis on the analysis of indicators of carbohydrate metabolism. DM2 was diagnosed in 35 (35.0%) patients in group 1 (BPD - DS) and 45 (45.0%) in



group 2 (SADI). All patients underwent a standard set of clinical, laboratory and instrumental examination methods before, immediately after and at 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48 and 60 months after the operation.

RESULTS: 5 years after the operation, complete remission of DM2 was achieved in 38 (84.4%) and 32 (91.4%) patients from the SADI and BPD-DS groups, respectively, and 7 (15.6%) and 3 (8.6 %) of patients achieved partial remission. The level of C-peptide, which also decreased after both modifications of BPS, was higher in patients after BPS in the SADI modification, both in patients with DM2 36 months ($p < 0.05$), and in patients without DM2 at 3, 12 and 24 months after surgery ($p < 0.05$).

CONCLUSION: The frequency of achieving stable remission of DM2 is comparable in both groups. The carbohydrate profile of patients after SADI is characterized by higher levels of glucose and C-peptide compared to BPD-DS at different periods of follow-up over five years.

KEYWORDS: morbid obesity; type 2 diabetes mellitus (DM2); biliopancreatic diversion; biliopancreatic diversion with duodenal switch (BPD-DS); single-anastomosis duodeno-ileal bypass with sleeve gastrectomy (SADI-S)

ОБОСНОВАНИЕ

Билиопанкреатическое шунтирование (БПШ; англ. Biliopancreatic diversion — BPD), а именно его модификация с продольной резекцией желудка и выключением двенадцатиперстной кишки (BPD-DS), в настоящее время является наиболее эффективной бариатрической операцией для лечения морбидного ожирения и ассоциированных метаболических нарушений, включая сахарный диабет 2 типа (СД2) [1, 2]. Вместе с тем BPD-DS, по сравнению с наиболее популярными бариатрическими операциями (продольной резекцией желудка, гастрощунтированием), является технически сложной операцией и связана с большей продолжительностью, более высокой вероятностью послеоперационных осложнений и развития нутритивной недостаточности в отдаленном послеоперационном периоде [2].

Для упрощения техники BPD-DS с межкишечным анастомозом по Ру в 2007 г. А. Sanchez-Pernaute и А. Torres разработали модификацию «одноанастомозного» дуодено-илеошунтирования (SADI) с продольной резекцией желудка, выключением 12-перстной кишки и наложением одного анастомоза между 12-перстной и подвздошной кишкой без межкишечного анастомоза по Ру [3]. За последнее десятилетие авторами модификации SADI был опубликован ряд статей, посвященных техническим деталям операции, послеоперационной потере веса, влиянию на нутритивный статус и течение сопутствующих ожирению заболеваний [4, 5]. В одной из них была проведена оценка эффективности модификации SADI в плане воздействия на углеводный обмен при наличии у пациентов СД2 [4].

В специальном постановлении Международной федерации хирургии ожирения и метаболических нарушений (IFSO), вышедшем в 2021 г., SADI было предложено рассматривать как модификацию BPD-DS и рекомендовать к осторожному внедрению в клиническую практику с дальнейшим более подробным изучением как желательных, так и нежелательных метаболических эффектов этой операции [6].

По данным некоторых авторов, частота ремиссии СД2 в течение первых 3 лет после операции SADI была выше по сравнению с желудочным шунтированием по Ру (RYGB) — более распространенной метаболической операцией [7, 8]. Публикации в мировой литературе, посвященные сравнительной оценке двух пилоросохраняющих модификаций БПШ — BPD-DS и SADI, крайне немногочисленны [9–11]. В наших недавно вышедших публикациях были показаны преимущества SADI по срав-

нению с BPS-DS в плане простоты выполнения, снижения частоты ранних послеоперационных осложнений, послеоперационной белковой недостаточности, поздней тонкокишечной непроходимости [12, 13].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью данного исследования явилась сравнительная оценка эффективности БПШ с продольной резекцией желудка в модификациях Hess–Marceau (BPD-DS) и SADI в плане коррекции нарушений углеводного обмена и достижения ремиссии СД2 в сроки наблюдения до пяти лет после обеих операций.

Была также поставлена задача сравнить динамику снижения веса и некоторых метаболических параметров у больных, страдавших СД2, по сравнению с пациентами без диабета в группах пациентов, перенесших как SADI, так и BPD-DS.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Одноцентровое ретроспективное сплошное неконтролируемое сравнительное исследование.

Место и время проведения исследования

Место проведения. Все операции и последующее наблюдение за пациентами проводились в АО «Центр эндхирургии и литотрипсии» (ЦЭЛТ) с участием авторов — хирургов Ю.И. Яшкова и Н.С. Бордан.

Время исследования. В период 2013–2020 гг. проводилось ретроспективное исследование (оперативные вмешательства по методике BPD-DS проводились с 02.2013 по 11.2014, а по методике SADI — с 09.2014 по 08.2016).

Исследуемые популяции

В исследование были включены 200 пациентов с морбидным ожирением, разделенных на две одинаковые по численности группы пациентов, которые были последовательно прооперированы по методике BPD-DS и SADI.

Критерии включения пациентов в исследование: возраст 18–65 лет, индекс массы тела (ИМТ) ≥ 35 кг/м², подписанное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения пациентов в исследование: наличие состояний, исключающих проведение оперативного вмешательства (обострение язвенной болезни желудка или 12-перстной кишки, онкологические заболевания, беременность, лактация), тяжелых психических расстройств

(шизофрения, маниакально-депрессивный психоз), ранее выполненные операции на желудке (в том числе продольная резекция желудка в качестве первого этапа лечения).

Критерии исключения пациентов из исследования: отзыв информированного согласия, интраоперационное выявление заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), гепатобилиарной зоны, делающих невозможным выполнение предполагаемого объема оперативного вмешательства, неготовность пациента к сотрудничеству: нерегулярное посещение клиники для проведения контрольных исследований вследствие как объективных, так и необъективных причин.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Исследуемая выборка была сформирована путем сплошного включения наблюдений.

Описание медицинского вмешательства

Все операции выполнялись через открытый (лапаротомный) доступ. Схемы обеих операций представлены на рис. 1. Во всех случаях производились продольная резекция желудка с оставлением узкого желудочного «рукава» объемом 100–200 мл, пересечение 12-перстной кишки на уровне 2–4 см ниже привратника и наложением дуоденоилеоанастомоза. В случае выполнения модификации BPD-DS наряду с дуоденоилеоанастомозом накладывали межищечный илеоилеоанастомоз с формированием общей петли подвздошной кишки длиной от 75 до 100 см и алиментарной петли длиной 220–250 см (рис. 1, А). При выполнении модификации SADI длина общей петли, т. е. расстояние от дуоденоилеоанастомоза до баугиниевой заслонки во всех случаях составляло 250 см при точном измерении длины кишки на растянутой петле (рис. 1, Б).

Диагноз СД2 устанавливали с привлечением эндокринолога в соответствии с клиническими рекомендациями «Сахарный диабет 2 типа у взрослых», опубликованными в 2020 г. [14].

Всем прооперированным пациентам проводился стандартный комплекс клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования до, сразу после и через 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48 и 60 мес после операции, включавших определение уровня глюкозы натощак, HbA_{1c}, С-пептида, индекса инсулинорезистентности (HOMA-IR).

Снижение массы тела после операции оценивали с помощью показателя процента потери избыточной массы тела (%EWL), определенного по формуле:

$$\%EWL = \frac{\text{Послеоперационная потеря массы тела}}{\text{Масса тела до операции} - \text{Идеальная масса тела}} \times 100\%.$$

За идеальную для пациента массу тела принимали показатель массы тела, соответствующий ИМТ 25 кг/м², т. е. верхней границе нормы.

В связи с тем, что в настоящее время отсутствуют критерии ремиссии СД2 после бариатрических операций, для констатации полной или неполной ремиссии СД2 мы пользовались критериями, сформулированными Американской диабетической ассоциацией (ADA), согласно которым полной ремиссией считалось достижение нормальных показателей уровня глюкозы крови в течение как минимум 1 года наблюдения без фармакологической терапии, неполной (частичной) — наличие гипергликемии ниже диагностического порога для СД2 в течение как минимум 1 года наблюдения без фармакологической терапии [15].

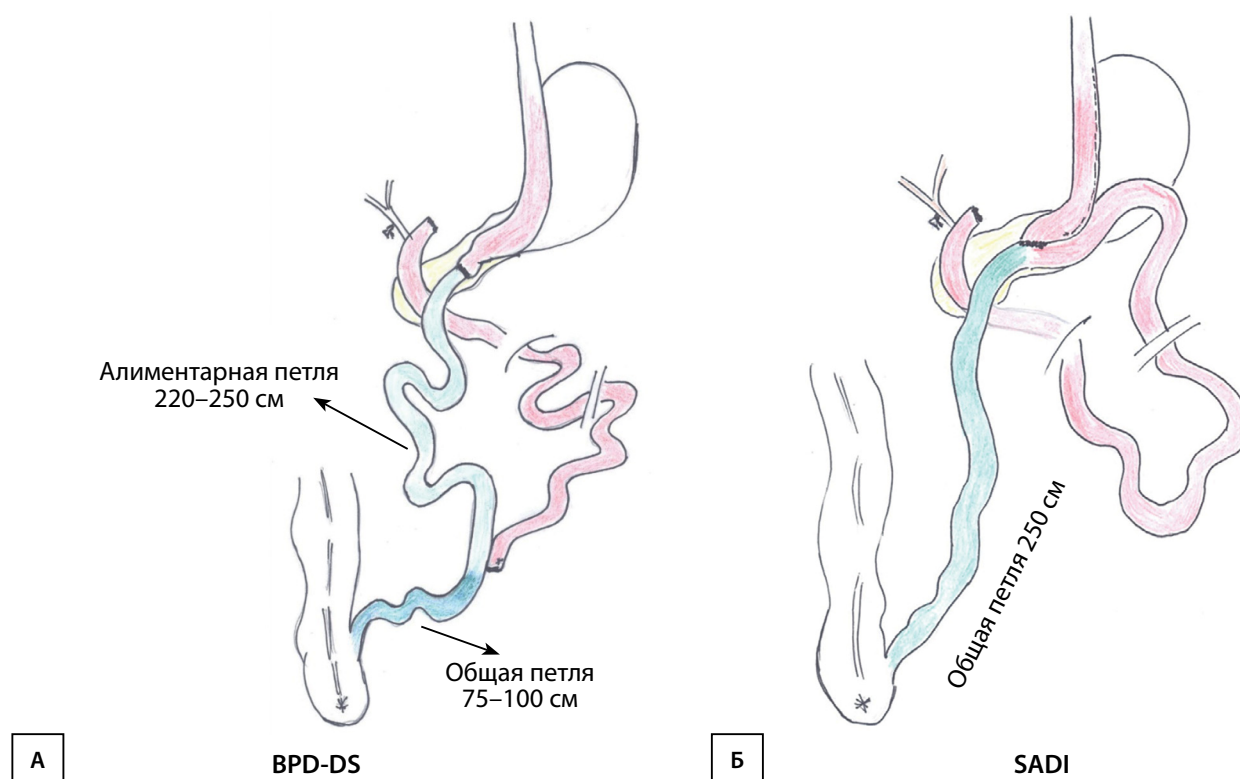


Рисунок 1. Билиопанкреатическое шунтирование в модификации BPD-DS и SADI.

Таблица 1. Характеристика пациентов с сахарным диабетом 2 типа, перенесших билиопанкреатическое шунтирование в модификациях SADI и BPD-DS

Показатели	SADI (n=45)	BPD-DS (n=35)	Критерий Манна–Уитни, p
Возраст, лет	46 [40,5; 54,0]	50,0 [39,0; 55,0]	>0,05
Пол (ж (%)/м (%))	32 (71,1%/13 (28,9%))	27 (77,1%)/8 (22,9%)	>0,05
ИМТ, кг/м ²	49,2 [41,8; 54,5]	48 [42,7; 55,0]	>0,05
МТ, кг	132 [119,5; 148]	136 [118; 160]	>0,05

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; МТ — масса тела.

Для вычисления индекса инсулинорезистентности HOMA-IR использовали формулу, предложенную D.R. Matthews и соавт. (1985 г.):

$$HOMA-IR = \frac{\text{гликемия натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин (мкЕд/мл)}}{22,5}$$

Этическая экспертиза

Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (протокол №212 от 22 ноября 2021 г.).

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных. Для статистической обработки результатов применяли программу Statistica 12.0. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. Нормальность распределения оценивали по тесту Шапиро–Уилка, гомогенность дисперсии — по тесту Бартлетта. Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Сравнение групп проводили с использованием U-критерия Манна–Уитни. Для проверки различий между двумя сравниваемыми парными выборками при-

менялся критерий Фридмана. С целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, использовался расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Первую группу составили 100 пациентов, прооперированных по методике BPD-DS, в том числе 19 (19,0%) мужчин и 81 (81,0%) женщин в возрасте $40,1 \pm 9,9$ года. Во вторую группу вошли также 100 пациентов, которым провели операцию БПШ в модификации SADI, в том числе 36 (36,0%) мужчин и 64 (64,0%) женщины в возрасте $41,3 \pm 11,0$ года.

Через 60 мес наблюдения из исследования по различным причинам выбыли 29 (14,5%) пациентов: 16 (16%) из группы SADI и 13 (13,0%) из группы BPD-DS.

СД2 был диагностирован перед операцией у 35 (35,0%) пациентов из группы 1 (BPD-DS) и у 45 (45,0%) — из группы 2 (SADI) (табл. 1).

Длительность анамнеза СД2 у 39 (48,8%) пациентов в обеих группах была менее одного года, из них у 28 (14,0%) — диабет был выявлен впервые, в том числе 15 (15,0%) в группе BPD-DS и 13 (13,0%) — в группе SADI; у 17 (21,2%) — анамнез диабета составлял от 1 года до 5 лет и у 24 (30,0%) — более 5 лет (рис. 2).

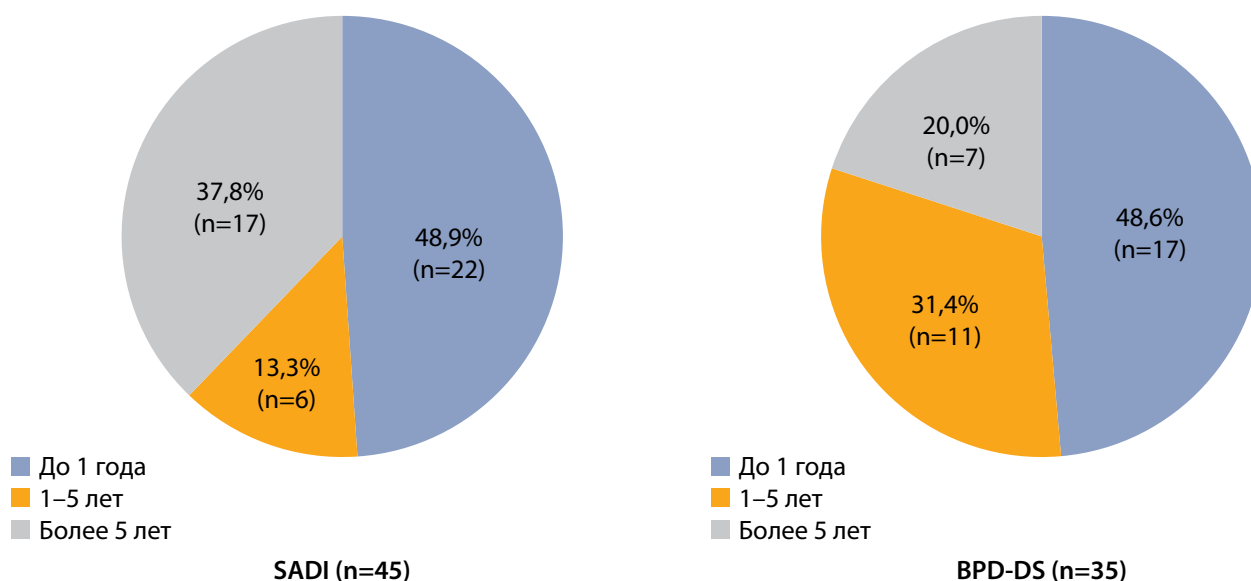


Рисунок 2. Длительность сахарного диабета 2 типа у обследованных пациентов.

На инсулинотерапии находились 9 (11,3%) человек: 6 (17,1%) из группы BPD-DS и 3 (6,7%) из группы SADI.

Динамика клинико-лабораторных показателей в группах была проанализирована в зависимости от наличия или отсутствия СД2, который наблюдался у 80 (40,0%) пациентов, из которых 35 (35,0%) были из группы 1 (BPD-DS) и 45 (45,0%) — из группы 2 (SADI) (табл. 1). Соответственно у 65 и 55 пациентов в группах 1 и 2 диагноза СД2 установлено не было.

Основные результаты исследования

При оценке динамики потери избыточной массы тела не было выявлено значимых различий между группами SADI и BPD-DS, тогда как между подгруппами пациен-

тов, страдавших и не страдавших СД2, они наблюдались в группе BPD-DS: %EWL был значимо больше у пациентов без СД2 через 18 (83,0 [75,4; 96,2] и 76,8 [62,5; 88,0]; $p=0,034$) и 24 (87,7 [79,4; 96,0] и 78,0 [66,1; 85,7]; $p=0,005$) мес по сравнению с теми, у кого он присутствовал до операции (рис. 3).

Максимальный EWL% составил 88,95 [82,3; 98,55] и 91,9 [83,5; 100,2] у пациентов, прооперированных по методике SADI с и без СД2 соответственно и 86,9 [77; 100,5] и 93,85 [82,6; 103,2] у пациентов, прооперированных по методике BPD-DS с и без СД2 соответственно ($p>0,05$).

Через 5 лет после операции полной ремиссии достигли 38 (84,4%) и 32 (91,4%) пациентов из групп SADI и BPD-DS соответственно, а 7 (15,6%) и 3 (8,6%) пациента

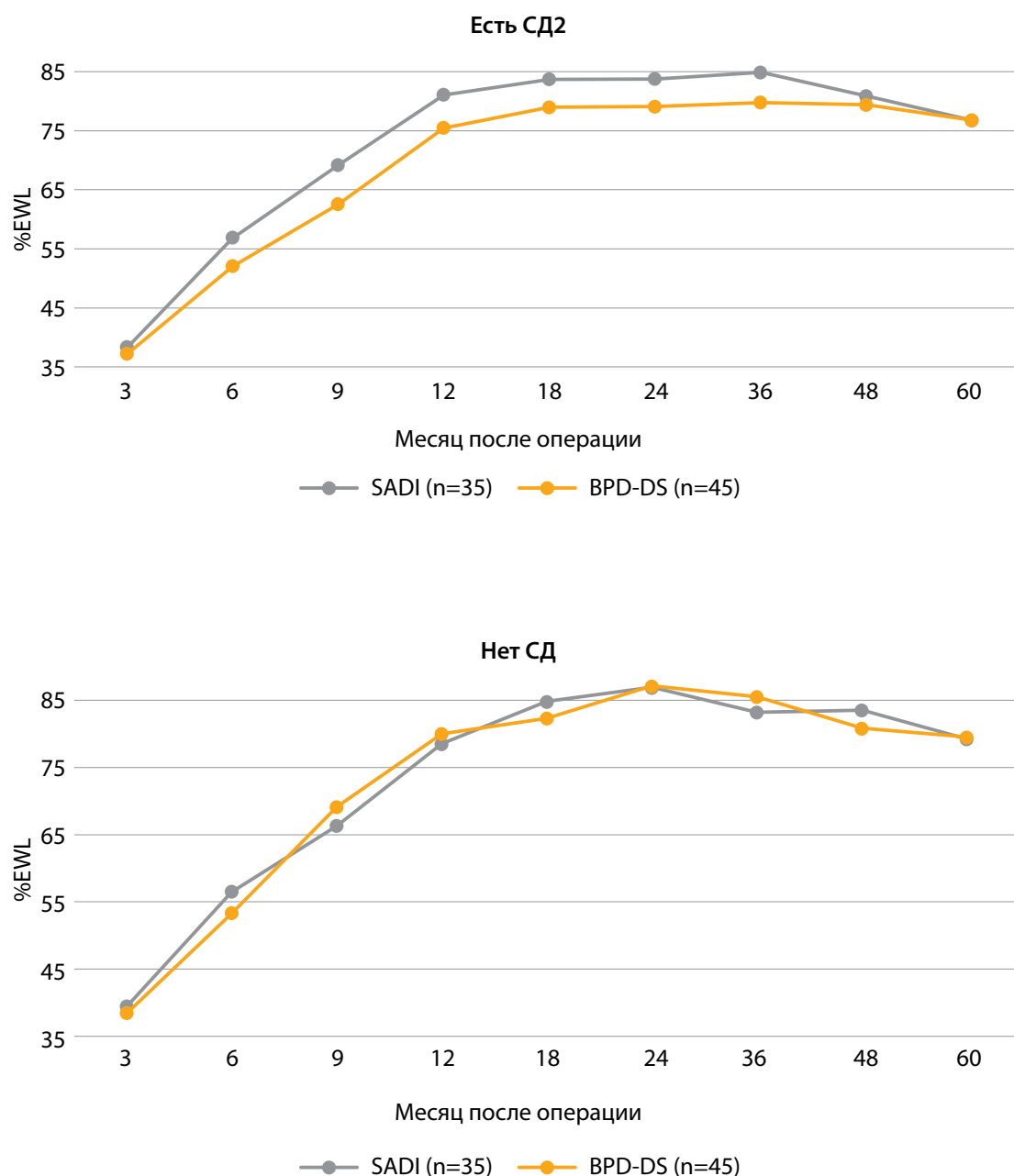


Рисунок 3. Динамика потери избыточной массы тела после двух видов БПШ (SADI и BPD-DS) в зависимости от наличия или отсутствия сахарного диабета.

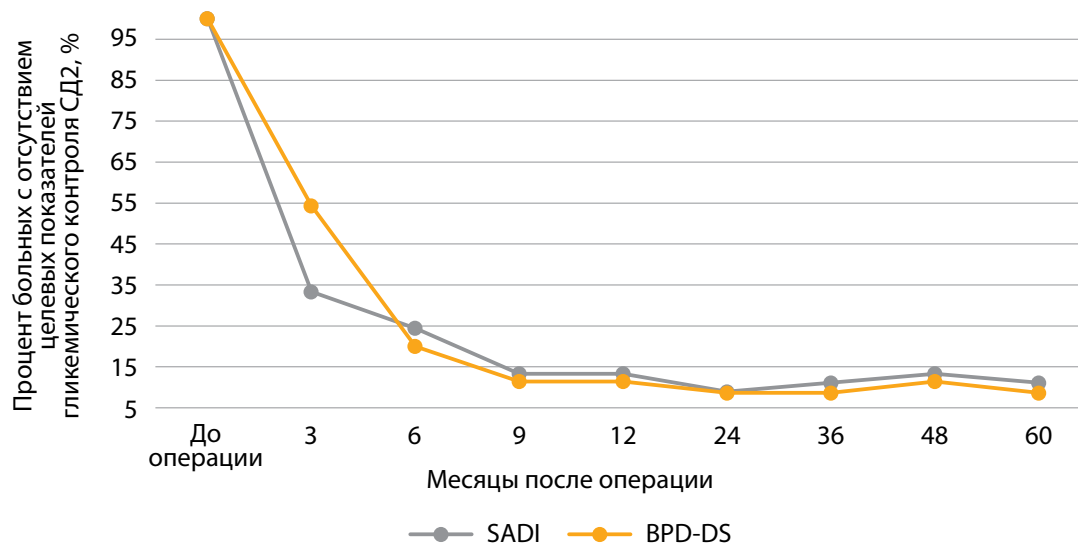


Рисунок 4. Динамика достижения целевых показателей гликемического контроля с сахарным диабетом 2 типа у пациентов после двух видов билиопанкреатического шунтирования (SADI и BPD-DS) в различные сроки послеоперационного наблюдения.

добились частичной ремиссии (рис. 4). Инсулинотерапия через 5 лет потребовалась 1 (2,2%) пациенту из группы SADI и 1 (2,9%) из группы BPD-DS.

При анализе динамики показателей углеводного обмена у обследованных пациентов, в том числе в зависимости от наличия или отсутствия диабета, не выявлено статистически значимых различий у пациентов, перенесших БПШ в модификации SADI и BPD-DS, по уровням глюкозы крови, HbA_{1c}, C-пептида и по индексу HOMA-IR как до операции ($p > 0,05$), так и через 3, 6, 12, 24, 36 и 60 мес после обоих хирургических вмешательств (во все указанные сроки $p > 0,05$) (табл. 2).

Оценка уровня инсулина крови и сравнение его показателей в разных группах больных не проводились из-за высокой вариабельности его уровня.

При более детальном анализе были выявлены определенные особенности углеводного обмена у пациентов в зависимости от типа операции и наличия/отсутствия диабета. Так, уровни глюкозы и HbA_{1c} у пациентов с СД2 в группах SADI и BPD-DS были значимо выше по сравнению с пациентами без диабета до операции и через 3 мес после ($p < 0,001$), в дальнейшем различия между данными подгруппами отсутствовали. Уровень индекса HOMA-IR до операции был также значимо выше у пациентов с СД2 до операции в обеих группах ($p < 0,01$), тогда как через 3 мес значимые различия наблюдались только среди пациентов, прооперированных по методике SADI ($p < 0,05$), а среди пациентов после BPD-DS различия между подгруппами больных, страдавших СД2 и не страдавших диабетом, отсутствовали ($p > 0,05$).

Также выявлены различия по показателям углеводного обмена после операции между пациентами с СД2 и без диабета в зависимости от типа оперативного вмешательства. Так, уровень C-пептида также был значимо выше у пациентов после БПШ в модификации SADI как у пациентов с СД2 через 36 мес после операции ($p < 0,05$), так и у пациентов без диабета через 3, 12 и 24 мес после операции ($p < 0,05$). В остальные контрольные точки отмечалась тенденция к более высоким уровням C-пептида у пациентов, прооперированных по методике SADI по сравнению с BPD-DS (рис. 5).

Нежелательные явления

В первые 30 дней после операции (ранний послеоперационный период) всего у 11 (5,5%) пациентов обеих групп были выявлены различные осложнения в раннем послеоперационном периоде (инфекция в ране, пневмония, анастомозит, ранняя тонкокишечная непроходимость), из них у 2 (2,0%) из группы SADI и 9 (9,0%) из группы BPD-DS. Общее число поздних послеоперационных осложнений составило 47: 16 (16,0%) в группе SADI и 31 (31,0%) в группе BPD-DS (поздняя тонкокишечная непроходимость, избыточная белковая мальабсорбция (БМА), диарейный синдром, рефлюкс (желчный рефлюкс, рефлюкс-эзофагит)).

ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном нами исследовании пациенты, перенесшие как SADI, так и BPD-DS, достигли к пяти годам наблюдения сходных показателей снижения массы тела на уровне 80–90% EWL. Отсутствие статистически значимых различий в данном случае может быть связано с недостаточным числом наблюдений. При этом было отмечено значительное снижение уровней глюкозы, HbA_{1c}, C-пептида, а также индекса инсулинорезистентности HOMA-IR. Применительно к БПШ в модификации BPD-DS данная закономерность была ранее продемонстрирована Е.В. Ершовой и соавт. [16]. Применительно к модификации SADI, ее эффективность при нарушениях углеводного обмена впервые продемонстрировали А. Sanchez-Pernaute и соавт. в 3-летнем исследовании когорты из 97 пациентов [4]. Сравнительный анализ эффективности SADI, проведенный этой же группой авторов с результатами серии BPD-DS, а также RY-GB, выполненных в других клиниках, показал сопоставимость модификации SADI с результатами BPD-DS в плане коррекции нарушений углеводного обмена [7]. Вместе с тем этими авторами было показано существенное уменьшение частоты достижения ремиссии СД2 у пациентов, находившихся до операции на инсулинотерапии [4–7].

Таблица 2. Динамика показателей углеводного обмена у обследованных пациентов

Срок, мес	SADI			BPD-DS		
	СД2		Критерий Манна–Уитни, р	СД2		Критерий Манна–Уитни, р
	Есть	Нет		Есть	Нет	
Глюкоза ммоль/л						
До операции	6,83 [6,1; 8,75]	6,08 [4,1; 8,05]	<0,001	7,34 [6,3; 9,2]	5,38 [4,7; 5,74]	<0,001
3	5,4 [5,05; 6,1]	5,43 [4,8; 6,06]	<0,001	5,55 [4,9; 5,9]	4,9 [4,45; 5,1]	<0,001
6	5,1 [4,63; 5,5]	5,08 [4,92; 5,23]	0,064	5 [4,5; 5,3]	4,9 [4,4; 5,1]	0,277
12	5 [4,8; 5,23]	4,71 [4,45; 4,96]	0,051	4,8 [4,4; 5,2]	4,88 [4,54; 5,05]	0,744
24	5,11 [4,95; 5,6]	5,4 [5,3; 5,5]	0,078	4,9 [4,5; 5,2]	4,8 [4,53; 5,1]	0,356
36	4,93 [4,81; 6,03]	5,25 [4,9; 5,6]	0,648	5 [4,6; 5,4]	4,7 [4,2; 5,1]	0,084
60	5,1 [4,75; 5,6]	4,99 [4,78; 5,2]	0,080	5,1 [4,8; 5,2]	4,8 [4,2; 5,1]	0,076
HbA _{1c} , %						
До операции	6,6 [6,15; 8,5]	5,9 [5,2; 6,6]	<0,001	6,35 [6,0; 7,8]	5,5 [5,0; 5,8]	<0,001
3	5,63 [5,1; 6,15]	4,9 [4,85; 5,25]	<0,001	5,4 [4,9; 5,7]	5,0 [4,8; 5,0]	<0,001
6	5 [4,5; 5,45]	5,3 [5,1; 5,5]	0,152	5,0 [4,8; 5,3]	4,8 [4,4; 5,0]	0,005
12	4,9 [4,6; 5,1]	5,12 [4,83; 5,4]	0,903	4,6 [4,4; 4,9]	4,85 [4,35; 4,95]	0,327
24	4,86 [4,59; 5,2]	4,9 [4,6; 5,1]	0,056	4,8 [4,5; 5,0]	4,85 [4,8; 4,9]	0,935
36	4,9 [4,72; 5,29]	4,83 [4,8; 4,85]	0,188	4,9 [4,6; 5,1]	4,35 [4,1; 4,6]	0,067
60	5,0 [4,8; 5,2]	5,1 [5,0; 5,2]	0,057	4,9 [4,5; 5,1]	4,45 [4,0; 4,9]	0,604
С-пептид, нг/мл						
До операции	4,0 [1,53; 4,21]	5,33 [3,86; 6,8]	0,751	4,65 [1,94; 5,41]	3,4 [1,58; 7,6]	0,058
3	2,04 [1,3; 3,05]	2,4 [1,48; 3,15]	0,153	2,4 [1,48; 3,15]	1,48* [1,31; 1,65]	0,703
6	1,8 [1,28; 3,01]	1,83 [1,8; 1,85]	0,903	1,6 [1,27; 2,13]	1,36 [1,0; 1,8]	0,846
12	1,93 [1,16; 2,24]	2,31 [2,0; 2,02]	0,541	1,6 [0,73; 1,76]	1,37* [1,3; 1,65]	0,955
24	1,6 [1,33; 1,9]	2,38 [1,53; 6,79]	0,263	1,33 [1,17; 2,09]	1,3* [1,09; 1,57]	0,393
36	1,37* [1,11; 1,78]	1,27 [1,04; 1,32]	0,628	0,73 [0,3; 0,86]	1,23 [0,42; 2,16]	0,143
60	1,58 [1,0; 1,8]	1,35 [1,1; 1,9]	0,999	1,32 [0,49; 1,67]	1,2 [1,1; 1,5]	0,941
HOMA-IR						
До операции	12,4 [7,44; 18,1]	7,08 [6,81; 10,7]	<0,001	9,54 [7,44; 16,1]	5,22 [3,21; 5,51]	0,007
3	2,79 [2,17; 4,36]	0,91 [0,69; 0,92]	0,011	3,42 [1,65; 5,05]	1,84 [1,62; 2,39]	0,095
6	1,96 [1,32; 2,88]	1,11 [1,06; 1,21]	0,377	1,5 [1,11; 2,82]	1,28 [0,86; 1,35]	0,437
12	1,41 [1,15; 2,16]	1,83 [1,53; 2,66]	0,458	1,83 [1,18; 1,92]	0,97 [0,77; 1,33]	0,113
24	1,75 [0,99; 2,2]	1,63 [1,06; 1,98]	0,823	1,44 [1,42; 2,6]	1,3 [0,83; 1,53]	0,347
36	1,18 [0,96; 2,21]	1,04 [0,98; 1,57]	0,724	1,2 [0,96; 2,0]	1,38 [0,96; 1,88]	0,770
60	1,85 [1,73; 2,95]	1,76 [1,46; 1,95]	0,540	2,21 [1,61; 3,17]	1,59 [1,26; 4,84]	0,705

* р < 0,05 — значимые различия между подгруппами с и без СД2.

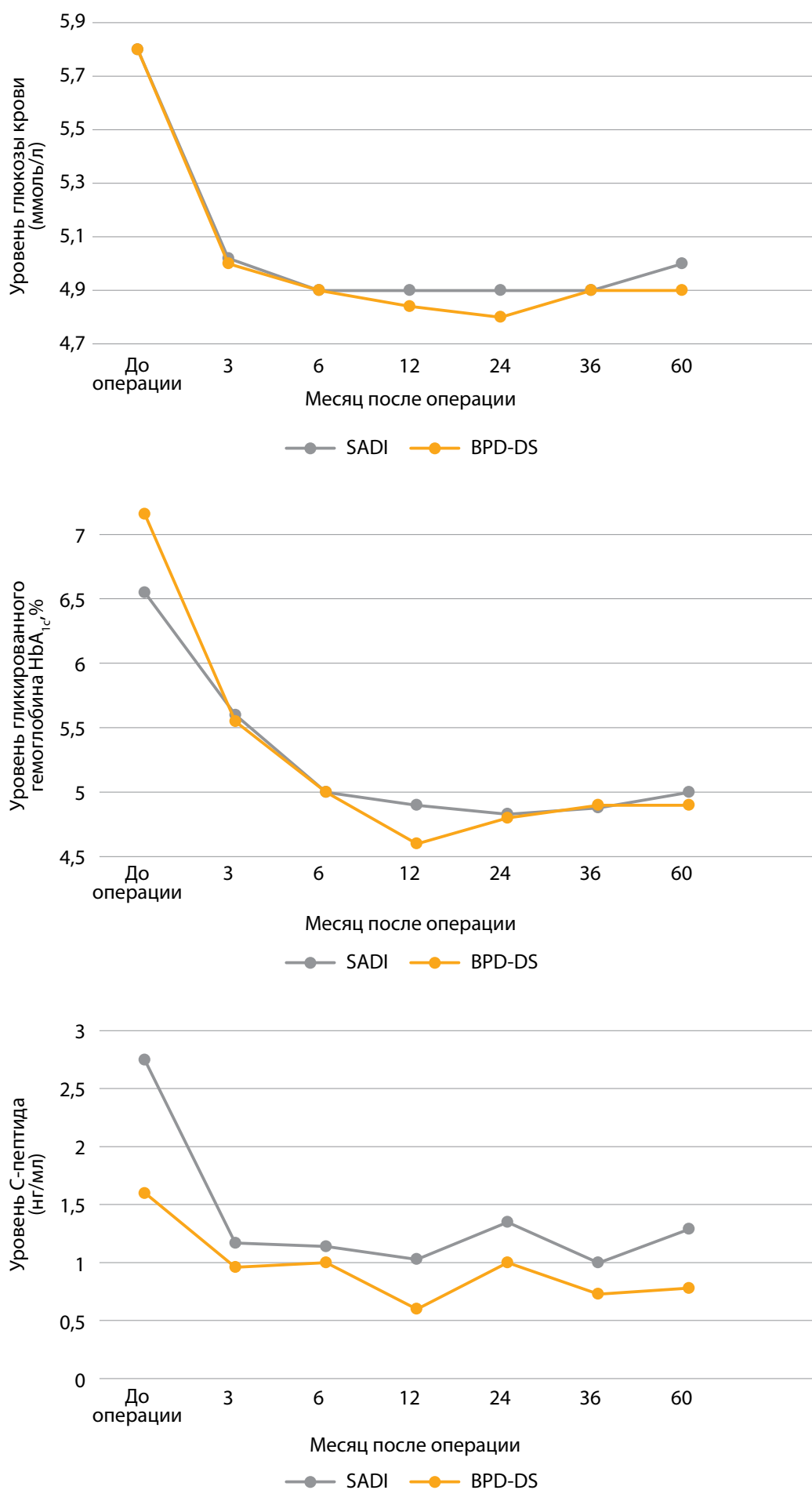


Рисунок 5. Динамика показателей углеводного обмена после двух видов билиопанкреатического шунтирования (SADI и BPD-DS).

В настоящей работе впервые представлены в сравнительном аспекте результаты двух модификаций БПШ (BPD-DS и SADI), выполненных в одном центре, хотя отчасти и в разные периоды, одной и той же бригадой хирургов. Проведенный анализ результатов показал, что эти две модификации БПШ сопоставимы по показателям снижения массы тела, представленным параметрам углеводного обмена, длительности ремиссии СД2. Ранее в наших работах было показано, что более простая в выполнении операция SADI способствовала снижению частоты ранних послеоперационных осложнений, а в позднем послеоперационном периоде — частоты белковой недостаточности и поздней кишечной непроходимости. В ретроспективном когортном исследовании в общей популяции оперированных пациентов в то же время были отмечены несколько лучшие показатели потери массы тела, а также более благоприятные изменения липидного состава крови, наблюдавшиеся после BPD-DS, по сравнению с SADI, в сроки после трех наблюдений [12, 13].

В этом случае можно говорить, что эндокринные механизмы, лежащие в основе как снижения веса, так и метаболической эффективности этих процедур могут различаться.

Выполнение БПШ в модификациях BPD-DS и SADI при сходном объеме сохраняемой части желудка предполагает создание разной длины общей петли тонкой кишки, отвечающей за всасывание нутриентов. Так, после BPD-DS питательные вещества усваиваются на уровне алиментарной петли длиной 200–250 см без участия желчи и панкреатического сока, и лишь на дистальном отрезке подвздошной кишки длиной 70–100 см эти важнейшие пищеварительные соки включаются в пищеварительный процесс. При SADI длина общей петли, т.е. участок, где происходит смешивание химуса с желчью и панкреатическим соком, составляет минимум 250 см, а с учетом участка приводящей петли — на 50–70 см больше. Таким образом, при SADI увеличивается площадь тонкой кишки, участвующая в полноценной абсорбции, а при BPD-DS — напротив, уменьшается поверхность кишки, способная усваивать как крахмалы, так и жиры, включая жирорастворимые нутриенты. Аналогично секреция кишечных пептидов, напрямую влияющих на углеводный обмен, в частности глюкагоноподобного пептида-1, обратно пропорциональна длине отключенного сегмента кишки, но наступает значительно раньше в связи с быстрым достижением химуса уровня L-клеток подвздошной кишки.

Уровень глюкозы крови после операции находился в пределах референсных значений, но был значительно выше у пациентов после SADI по сравнению с пациентами после BPD-DS. Также более высокий уровень С-пептида у пациентов с SADI по сравнению с группой с BPD-DS как с СД2, так и без него может быть обусловлен повышенной секрецией инсулина, а также разницей в скорости его клиренса при двух хирургических процедурах. Поскольку глюкоза стимулирует секрецию инсулина и С-пептида панкреатическими β-клетками [15], более высокая концентрация инсулина в сыворотке крови может быть связана с несколько более высоким уровнем глюкозы у пациентов после SADI.

Клиническая значимость результатов

Полученные данные указывают на то, что операция SADI, потенциально менее агрессивная, но технически легче выполняемая, может быть предпочтительнее для пациентов с инсулинорезистентностью, нарушением толерантности к углеводам и ранним диабетом с сохраненной функцией β-клеток собственной поджелудочной железы, в то время как BPD-DS, вероятно, будет лучше для больных с длительным анамнезом СД2. Она также может рассматриваться как «операция резерва» в случае недостаточного эффекта SADI либо при развитии энтерогастрального и гастроэзофагеального рефлюкса, иногда встречающегося после SADI [12, 13].

Ограничения исследования

Несмотря на достаточно большую выборку пациентов, необходимо отметить ряд ограничений проведенного исследования. Нерандомизированный характер отбора больных для формирования групп пациентов, перенесших BPD-DS и SADI, а также тот факт, что два вида операций делались в различные периоды времени, отчасти могли повлиять на представленные результаты.

Направления дальнейших исследований

Подтверждение полученных результатов требует проведения рандомизированного клинического исследования у пациентов с различной степенью функционального резерва поджелудочной железы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Динамика послеоперационной потери массы тела в целом идентична у пациентов, перенесших SADI и BPD-DS, вне зависимости от наличия или отсутствия диабета. Частота достижения стойкой ремиссии СД2 в анализируемых группах сопоставима при BPD-DS и SADI и достигает 91,4 и 84,4% соответственно. Углеводный профиль пациентов после SADI характеризуется более высокими уровнями глюкозы, HbA_{1c} и С-пептида по сравнению с BPD-DS в разные сроки пятилетнего периода наблюдения. Целесообразны дальнейшие, в т.ч. рандомизированные, исследования состояния углеводного обмена после БПШ для оптимизации выбора модификации операции у пациентов с СД2 различной степени тяжести.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Финансирование работы. Работа выполнена без привлечения дополнительных источников финансирования по инициативе авторов.

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

Участие авторов. Анохина В.М. — обработка материала; Бордан Н.С. — выполнение операций, послеоперационное ведение больных, разработка концепции исследования, сбор и обработка научного материала, написание текста; Яшков Ю.И. — выполнение операций, послеоперационное ведение больных, разработка концепции исследования, редактирование текста; Орлова А.С. — обработка научного материала, редактирование текста.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Skogar ML, Sundbom M. Duodenal Switch Is Superior to Gastric Bypass in Patients with Super Obesity when Evaluated with the Bariatric Analysis and Reporting Outcome System (BAROS). *Obes Surg.* 2017;27(9):2308-2316. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-017-2680-z>
- Strain GW, Torgbaher MH, Gagner M, et al. The Impact of Biliopancreatic Diversion with Duodenal Switch (BPD/DS) Over 9 Years. *Obes Surg.* 2017;27(3):787-794. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-016-2371-1>
- Sánchez-Pernaute A, Rubio Herrera MA, Pérez-Aguirre E, et al. Proximal duodenal-ileal end-to-side bypass with sleeve gastrectomy: proposed technique. *Obes Surg.* 2007;17(12):1614-1618. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-007-9287-8>
- Sánchez-Pernaute A, Rubio MÁ, Cabrerizo L, et al. Single-anastomosis duodenoileal bypass with sleeve gastrectomy (SADI-S) for obese diabetic patients. *Surg Obes Relat Dis.* 2015;11(5):1092-1098. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2015.01.024>
- Ramos-Leví AM, Sánchez-Pernaute A, Marcuello C, et al. Glucose Variability After Bariatric Surgery: Is Prediction of Diabetes Remission Possible? *Obes Surg.* 2017;27(12):3341-3343. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-017-2960-7>
- Brown WA, de Leon Ballesteros GP, Ooi G, et al. Single Anastomosis Duodenal-Ileal Bypass with Sleeve Gastrectomy/ One Anastomosis Duodenal Switch (SADI-S/OADS) IFSO Position Statement-Update 2020. *Obes Surg.* 2021;31(1):3-25. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-020-05134-7>
- Torres A, Rubio MA, Ramos-Leví AM, Sánchez-Pernaute A. Cardiovascular Risk Factors After Single Anastomosis Duodeno-Ileal Bypass with Sleeve Gastrectomy (SADI-S): a New Effective Therapeutic Approach? *Curr Atheroscler Rep.* 2017;19(12):58. doi: <https://doi.org/10.1007/s11883-017-0688-4>
- Cottam A, Cottam D, Zaveri H, et al. An Analysis of Mid-Term Complications, Weight Loss, and Type 2 Diabetes Resolution of Stomach Intestinal Pylorus-Sparing Surgery (SIPS) Versus Roux-En-Y Gastric Bypass (RYGB) with Three-Year Follow-Up. *Obes Surg.* 2018;28(9):2894-2902. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-018-3309-6>
- Kermansaravi M, Davarpanah Jazi AH, Shahabi Shahmiri S, et al. Revision procedures after initial Roux-en-Y gastric bypass, treatment of weight regain: a systematic review and meta-analysis. *Updates Surg.* 2021;73(2):663-678. doi: <https://doi.org/10.1007/s13304-020-00961-w>
- Moon RC, Alkhairi L, Wier AJ, et al. Conversions of Roux-en-Y gastric bypass to duodenal switch (SADI-S and BPD-DS) for weight regain. *Surg Endosc.* 2020;34(10):4422-4428. doi: <https://doi.org/10.1007/s00464-019-07219-6>
- Topart P, Becouarn G. The single anastomosis duodenal switch modifications: a review of the current literature on outcomes. *Surg Obes Relat Dis.* 2017;13(8):1306-1312. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2017.04.027>
- Яшков Ю.И., Бордан Н.С., Малихина А.И., Бекузаров Д.К. Сравнительная оценка пятилетних результатов билиопанкреатического шунтирования в модификациях SADI-S и duodenal switch (Hess-Marceau) // *Московский хирургический журнал.* — 2020. — Т. 71. — №1. — С. 111-119. [Yashkov YI, Bordan NS, Malykhina AI, Bekuzarov DK. A comparative evaluation of five-year results of SADI-S and biliopancreatic diversion/duodenal switch (Hess-Marceau). *Moskovskij xirurgicheskij zhurnal.* 2020;71(1):111-119. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17238/issn2072-3180.2020.1.111-119>
- Yashkov Y, Bordan N, Torres A, et al. SADI-S 250 vs Roux-en-Y Duodenal Switch (RY-DS): Results of 5-Year Observational Study. *Obes Surg.* 2021;31(2):570-579. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-020-05031-z>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых // *Сахарный диабет.* — 2020. — Т. 23. — №2. — С. 4-102. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Diabetes mellitus type 2 in adults. *Diabetes mellitus.* 2020;23(2):4-102. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12507>
- Buse JB, Caprio S, Cefalu WT, et al. How do we define cure of diabetes? *Diabetes Care.* 2009;32(11):2133-2135. doi: <https://doi.org/10.2337/dc09-9036>
- Ершова Е.В., Трошина Е.А., Яшков Ю.И. Динамика показателей липидного обмена и их взаимосвязь с секрецией глюкагоноподобного пептида-1 и глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа после билиопанкреатического шунтирования в модификации HESS // *Ожирение и метаболизм.* — 2016. — Т. 13. — №3. — С. 38-44. [Ershova EV, Troshina EA, Yashkov Yul. Lipid metabolism and production of incretins in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus after biliopancreatic diversion in Hess-Marceau modification at the early stages of follow-up. *Obesity and metabolism.* 2016;13(3):38-44. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet2016338-44>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Наталья Семеновна Бордан**, к.м.н., н.с. [Natalia S. Bordan, PhD, research associate]; адрес: Россия, 105066, г. Москва, ул. Ольховская, д. 27 [address: 27 Ol'hovskaja street, 105066 Moscow, Russia];
ORCID: <http://orcid.org/0000-00002-44472-3142>; Researcher ID: AAB-86032022; Scopus Author ID: 57192996294;
eLibrary SPIN: 7086-2585; e-mail: socetanie@mail.ru

Анохина Валерия Максимовна, МБ «Медицина Будущего» [Valeria M. Anohina, student];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4472-3142>; Researcher ID: AAA-8119-2022; valeriia.anockhina@gmail.com
Яшков Юрий Иванович, д.м.н., профессор [Yuriy I. Yashkov, MD, PhD, Professor];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4798-118X>; Researcher ID: AAB-8511-2022; Scopus Author ID: 21036395900;
eLibrary SPIN: 8933-3745; e-mail: yu@yashkov.ru

Орлова Александра Сергеевна, к.м.н., доцент [Alexandra S. Orlova, PhD, docent];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9725-7491>; Researcher ID: F-6886-2016; Scopus Author ID: 57191331064;
eLibrary SPIN: 6468-5100; e-mail: orlova_a_s@staff.sechenov.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Анохина В.М., Бордан Н.С., Яшков Ю.И., Орлова А.С. Особенности углеводного обмена при хирургическом лечении морбидного ожирения и сахарного диабета 2 типа с применением различных модификаций билиопанкреатического шунтирования с продольной резекцией желудка // *Сахарный диабет.* — 2022. — Т. 25. — №4. — С. 358-367. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12863>

TO CITE THIS ARTICLE:

Anohina VM, Bordan NS, Yashkov YI, Orlova AS. Characteristics of carbohydrate metabolism in the surgical treatment of morbid obesity and type 2 diabetes mellitus using various modifications of biliopancreatic diversion with duodenal switch. *Diabetes Mellitus.* 2022;25(4):358-367. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12863>

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОСТЕОМИЕЛИТИЧЕСКОГО ОЧАГА У ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ОСТЕОАРТРОПАТИЕЙ (СТОПА ШАРКО)



© А.С. Судницын, Т.А. Ступина, Т.Н. Варсегова*, М.В. Стогов, Е.А. Киреева, И.Н. Мезенцев

Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика
Г.А. Илизарова, Курган

ОБОСНОВАНИЕ. Остеомиелит при диабетической остеоартропатии встречается в 65% случаев и является главной причиной нетравматических ампутаций. Выбор оптимальных технологий лечения должен базироваться на понимании патогенетических особенностей данного заболевания.

ЦЕЛЬ. Изучение патоморфологической и патохимической картины остеомиелитического очага у пациентов с диабетической нейроостеоартропатией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Объект — 20 пациентов (55,3±9,33 года) с сахарным диабетом 2 типа, диабетической нейроостеоартропатией, хроническим остеомиелитом костей стопы. Лечение заключалось в хирургической санации гнойного очага с забором материала для патоморфологического и биохимического исследований, репозиции и адаптации костных отломков костей с фиксацией голени и стопы аппаратом Илизарова для формирования костного анкилоза скомпрометированного сустава.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В 80% наблюдений зарегистрировано подострое и острое течение хронического остеомиелита. Среди патогистологических изменений костной ткани наиболее значимые: некроз и наличие воспалительного инфильтрата разной степени выраженности в зависимости от фазы воспалительного процесса. Структура суставного хряща во всех наблюдениях нарушена. Отмечена активация остеокластов в остеомиелитическом очаге, особенно в субхондральной зоне. В большей части наблюдений субхондральная костная пластинка отсутствовала или сохранялись лишь ее фрагменты. Патогистологическое исследование мягких тканей, сопряженных с остеомиелитическим очагом, свидетельствовало о наличии микроциркуляторных и денервационных расстройств вследствие некроза и гиалиноза значительной части микрососудов на фоне компенсаторной гиперваскуляризации и хронического воспаления, сужения и облитерации просветов питающих артерий, практически полного отсутствия в тканях нервных элементов либо их деструктивных изменений. Выявлено увеличение активности литических ферментов в интерстициальной среде тканей, окружающих остеомиелитический очаг (увеличение активности кислой фосфатазы в 138 раз, остеолитический индекс интерстиция превышал индекс сыворотки крови в 7,2 раза).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. У большинства пациентов выявлены патоморфологические признаки подострого и острого течения хронического остеомиелита. Нарушение структуры суставного хряща сопровождалось инвазией сосудов, воспалительного инфильтрата и активацией остеокластов в субхондральной зоне. Этиопатогенетическими факторами развития данного заболевания могут служить деструктивные изменения сосудов и нервов в сопряженных с остеомиелитическим очагом мягких тканях. Технологии купирования данного процесса должны базироваться на обязательной санации очага с секвестрнекрэктомией, с постоянным мониторингом состояния оперированного сегмента.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: диабетическая остеоартропатия; остеомиелит; кость; суставной хрящ; сосуды; нервы

PATHOMORPHOLOGICAL AND PATHOCHEMICAL CHARACTERISTIC OF THE OSTEOMYELITIS FOCUS IN PATIENTS WITH DIABETIC OSTEOARTHROPATHY (CHARCOT FOOT)

© Anatoliy S. Sudnitsyn, Tatyana A. Stupina, Tatyana N. Varsegova, Maksim V. Stogov, Elena A. Kireeva, Igor N. Mezentshev

National Ilizarov Medical Research Centre for Traumatology and Orthopaedics, Kurgan, Russia

BACKGROUND: Osteomyelitis in diabetic osteoarthropathy occurs in 65 % of cases, and it is the main cause of non-traumatic amputations. The choice of optimal treatment technologies should be based on understanding the pathogenetic characteristics of this disease.

AIM: To study the pathomorphological and pathochemical picture of osteomyelitic focus in patients with diabetic neuroosteoarthropathy.

MATERIALS AND METHODS: Object — 20 patients (55.3±9.33 years) with Type 2 diabetes mellitus, diabetic neuroosteoarthropathy, chronic osteomyelitis of the foot bones. The treatment consisted in surgical debridement of the purulent focus with the material collection for pathomorphological and biochemical studies, and in reposition and alignment of bone fragments with the leg and foot fixation using the Ilizarov fixator in order to form bone ankylosis of the compromised joint.



RESULTS: Subacute and acute course of chronic osteomyelitis was registered in 80 % of cases. As for the pathohistological changes in bone tissue, the following ones were the most significant: necrosis and the presence of an inflammatory infiltrate of varying severity depending on the phase of the inflammatory process. The articular cartilage structure was broken in all the cases. Activation of osteoclasts was observed in the osteomyelitis focus, especially in the subchondral zone. There was no subchondral bone plate in most cases, or only its fragments remained. Pathohistological examination of the soft tissues associated with the osteomyelitis focus indicated the presence of microcirculatory and denervation disorders due to necrosis and hyalinosis of a significant part of microvessels against the background of compensatory hypervascularisation and chronic inflammation, narrowing and obliteration of the lumens of feeding arteries, almost complete absence of nerve elements in the tissues or their destructive changes. An increase in the activity of lytic enzymes was revealed in the interstitial environment of the tissues surrounding the osteomyelitis focus (138-fold increase in the activity of acid phosphatase, interstitial osteolytic index was 7.2-fold higher than blood serum index).

CONCLUSION: The pathomorphological signs of chronic osteomyelitis subacute and acute processing were observed in most patients. Breaking the articular cartilage structure was accompanied by invasion of vessels, inflammatory infiltrate, and by activation of osteoclasts in the subchondral zone. Destructive changes of vessels and nerves in the soft tissues associated with the osteomyelitis focus can be etiopathogenetic factors of this disease development. The technologies for stopping this process should be based on obligatory debridement of the focus with sequestrectomy, with regular monitoring of the operated segment condition.

KEYWORDS: *diabetic osteoarthropathy; osteomyelitis; bone; articular cartilage; vessels; nerves*

ОБОСНОВАНИЕ

В 2019 г. Международной федерацией диабета (IDF) в мире зарегистрировано 463 млн больных, страдающих сахарным диабетом (СД). Ежегодный прирост больных СД в последние годы составляет 9,3%. При этом погибают от осложнений СД ежегодно более 4 млн [1]. Почти 25% больных СД страдают от синдрома диабетической стопы (СДС) — одного из наиболее частых и потенциально опасных осложнений [1].

Выделяют три формы СДС: нейропатическая — трофическая язва; диабетическая нейроостеоартропатия — ДНОАП (стопа Шарко); нейроишемическая, ишемическая [2]. Диабетическая нейроостеоартропатия — относительно безболезненная, прогрессирующая, деструктивная артропатия одного или нескольких суставов, сопровождающаяся неврологическим дефицитом, встречающаяся приблизительно у 70% данных пациентов [2], как правило, диагностируется у пациентов с длительностью течения диабета более 15 лет и неудовлетворительным контролем заболевания. Следует отметить, что остеомиелит, развившийся на фоне ДНОАП, встречается в 65% случаев среди инфицированных форм СДС, является главной причиной нетравматических ампутаций нижних конечностей в 30–70% случаев [3]. Одновременно с этим летальность среди больных ДНОАП в течение 1 года после ампутации достигает 28–40%, в последующие 5 лет после подобного радикального лечения выживаемость составляет всего 25–40% [4]. Таким образом, своевременная диагностика хронического остеомиелита и своевременное эффективное лечение являются ключевыми моментами при ДНОАП.

На протяжении многих лет СДС в России являлся предметом интереса преимущественно эндокринологов и хирургов, занимающихся лечением гнойно-некротических осложнений и сосудистых проявлений, и только на поздних стадиях — ортопедов-протезистов [1]. В настоящее время система лечения больных с ДНОАП, осложненной хроническим остеомиелитом, предусматривает обязательную хирургическую санацию очага гнойного воспаления с фиксацией костных отломков и курсом этиотропной антибактериальной терапии в послеоперационном периоде. Нужно отметить, что в настоящее время нет единого

подхода к вопросу о методе фиксации костных отломков стопы — хирурги применяют гипсовые либо полимерные повязки, импланты (винты, наkostные пластины и т.д.) и аппараты внешней фиксации. При этом далеко не все из вышеперечисленных методов могут обеспечить сохранение функции и опороспособности пораженной конечности. В этих условиях выбор оптимальных технологий лечения больных с ДНОАП, осложненной хроническим остеомиелитом, должен базироваться на понимании патогенетических особенностей данного процесса. Работы, касающиеся этой тематики, в доступной литературе единичны [5]. Выявление новых патоморфологических и патохимических аспектов этиопатогенеза ДНОАП необходимо для разработки новых методов лечения этой группы пациентов, в том числе фармакологических [6].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение патоморфологической и патохимической картины остеомиелитического очага у пациентов с ДНОАП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Набор пациентов осуществлялся в Клинике гнойной остеологии ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России (г. Курган, Россия).

Время исследования. Исследование проведено в период с 2017 по 2021 гг.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

Пациенты с ДНОАП, осложненной хроническим остеомиелитом.

Критерии включения — пациенты с СД 2 типа (СД2), ДНОАП, осложненной хроническим остеомиелитом. Возраст 37–69 лет.

Критерии исключения — СД 1 типа, ДНОАП, неосложненная остеомиелитом, наличие других заболеваний или травм, оказывающих значительное влияние на мягкие ткани и костно-суставные структуры стоп.

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

Выборка сформирована путем сплошного включения наблюдений.

Дизайн исследования

Исследование открытое ретро- и проспективное мо-ноцентрическое.

Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)

Лечение всех больных по методу Илизарова заключалось в хирургической санации гнойного очага, в ходе которой выполнялась секвестрнекрэктомия с забором материала для патоморфологического и биохимического исследований, репозиции и адаптации костных отломков костей с последующей фиксацией голени и стопы аппаратом для формирования костного анкилоза скомпрометированного сустава.

Методы

Локальный осмотр проводили с применением классификаций PEDIS и Wagner [7–9], рентгенологическую картину оценивали с помощью классификаций Sanders и Eichenholtz [10, 11], использовали стандартные методы микробиологической диагностики.

Объектами патоморфологического исследования являлись фрагменты костей стопы (пяточной, таранной костей и смежных суставов — подтаранного и таранно-ладьевидного, фаланговых и плюсневых костей и плюснефалангового сустава) и окружающие их мягкие ткани (n=20). Фиксированный в нейтральном формалине материал подвергался стандартной гистологической обработке. Костный материал предварительно декальцинировали. Парафиновые срезы, окрашенные трехцветным методом по Массону, по Ван-Гизону и гематоксилином и эозином, изучали и оцифровывали на микроскопе AxioScore.A1 с цифровой камерой AxioCam (CarlZeissMicroImagingGmbH, Германия). Определение фазы воспалительного процесса хронического остеомиелита проводили с помощью шкалы A. Tiemann и соавт. (2014) [12].

Объектами биохимического исследования являлись фрагменты мягких тканей из остеомиелитического очага (n=8), из которых получали интерстициальный экстракт (жидкость). Материал взвешивали и промывали трижды в пятикратном объеме охлажденного физиологического раствора. Затем измельчали на физиологическом растворе (8°C) в фарфоровой ступке до получения однородного гомогената. Конечное разведение физиологического раствора к навеске биологического материала составило 5:1 массовой доли соответственно. Далее гомогенат центрифугировали 10 мин при 3000 об/мин. Полученный надосадок, представляющий собой интерстициальную жидкость мягких тканей, использовали для биохимических исследований. В экстракте определяли общую протеазную активность по методу M.B. Jorgensen в модификации М.А. Ковинька [13], активность кислой фосфатазы и щелочной фосфатазы, а также концентрацию лактата. Активность фосфатаз и лактата определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Hitachi/BM 902

(F. Hoffmann-La Roche Ltd./ Roche Diagnostics GmbH), используя наборы реагентов фирмы Vital Diagnostic (Россия). Активность ферментов рассчитывали на 1 г общего белка в пробе, который определяли по методу Лоури. Учитывая отсутствие данных по протеазной активности интерстициальной жидкости у здоровых людей, в качестве референсных значений мы использовали аналогичные показатели сыворотки крови 15 относительно здоровых людей в возрасте 40–60 лет.

Статистический анализ

Объем выборок рассчитывали на основании минимального количества, необходимого для получения достоверных результатов. Для расчета статистически значимых различий использовали непараметрический критерий Вилкоксона с принятием уровня значимости $p < 0,01$. Статистическую обработку количественных данных провели в электронных таблицах Microsoft Excel с использованием программы Attestat (версия 9.3.1, разработчик Гайдышев И.П., Сертификат Роспатента № 2002611109).

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено локальным Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России, проводилось в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации 2013 г. (протокол № 2 (57) от 19.03.2018). От всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования.

Объектами исследования послужили 20 пациентов в возрасте от 37 до 69 лет (средний возраст $55,3 \pm 9,33$ года), страдающих СД2, медиана уровня HbA_{1c} — 7,4% [6,475–7,65], медиана уровня гликемии — 7,3 [5,79–10,66] ммоль/л, дистальной полинейропатией и развившимся на его фоне осложнением — ДНОАП, хроническим остеомиелитом костей стопы. Длительность заболевания СД у больных в среднем составила $9,5 \pm 6,565$ года. Все больные обратились в клинику гнойной остеологии в период от 17 до 345 сут (в среднем $188,7 \pm 116,177$ сут) с момента развития осложнения. При поступлении пациенты предъявляли жалобы на деформацию стопы и функционирующую, длительно не заживающую гнойную рану/свищ. В группу контроля биохимических исследований были включены 15 относительно здоровых людей, не страдающих СД и остеомиелитом.

Основные результаты исследования.

У 15 больных функционировали раны (рис. 1) общей площадью от 60 до 3000 мм² (в среднем $717,3 \pm 680,07$ мм²). У 7 больных язвенные дефекты, соответствовавшие I и II стадиям по классификации PEDIS, локализовавшиеся на вершине деформации, не были вовлечены непосредственно в остеомиелитический очаг, однако у 5 из них были обнаружены свищевые ходы с гнойным отделяемым (табл. 1). У 2 больных с язвенными дефектами II стадии по PEDIS отсутствовал прямой контакт

язв с костью, что являлось признаком начала ремиссии остеомиелитического процесса. Микробный пейзаж у всех больных характеризовался преимущественно грамположительной флорой как в моноинфекции, так и микробных ассоциациях. Наиболее часто у больных

обнаруживался *S. aureus* — в 70% случаев. Микробные ассоциации обнаруживались в 25% случаев и были представлены грамположительной флорой. Грамотрицательная флора была представлена в виде моноинфекции (10%).



Рисунок 1. Локальная картина пораженных конечностей больных до лечения.

Таблица 1. Распределение пациентов согласно классификации PEDIS

P (perfusion) — изменения кровотока нижней конечности		E (extent/size) — размер дефекта тканей (язвы) стопы		D (depth/tissue loss) — глубина поражения анатомических слоев стопы		I (infection) — степень выраженности инфекционного процесса		S (sensation) — нарушения чувствительности	
стадия	кол-во б-х	мм²	кол-во б-х	стадия	кол-во б-х	стадия	кол-во б-х	стадия	кол-во б-х
I	20	0–60	6	I	2	I	1	I	4
II	-	100–600	10	II	5	II	5	II	16
III	-	800–3000	4	III	13	III	12	-	-
IV	-	-	-			IV	2	-	-

Таблица 2. Распределение пациентов согласно классификации Sanders (локализация очага деструкции)

Тип локализации	I	II	III	IV	V
Кол-во больных	2	1	8	4	5

Таблица 3. Распределение пациентов согласно классификации Eichenholtz (рентгенологическое течение патологического процесса)

Стадия	0 (отек костного мозга)	I (острая)	II (коалесценции)	III (консолидации)
Кол-во больных	-	-	6	14

Согласно классификации Sanders (табл. 2), определено расположение очага деструкции. Так, в большинстве случаев очаг деструкции локализовался в зоне сустава Шопара, что соответствует 3-му типу согласно классификации, и у 5 больных очаг был обнаружен в области голеностопного сустава — 5-й тип по Sanders.

Согласно классификации Eichenholtz (табл. 3), рентгенологически оценивалось течение патологического процесса от начала деструктивных изменений до консолидации фрагментов кости. В стадии консолидации было выявлено 14 больных, 6 пациентов — в период коалесценции.

В гистологических препаратах фрагментов костей и их суставных поверхностей выявлены признаки нарушения их структуры (рис. 2, 3). Структура суставного хряща во всех наблюдениях была нарушена (рис. 2). Суставная поверхность разволокнена, в части наблюдений отмечено полнослойное разволокнение хряща, отторжение его фрагментов в полость сустава (рис. 2А), гибель хрящевых клеток. На большем протяжении выявлено истончение и/или отсутствие зоны кальцифицированного хряща и субхондральной костной пластинки (рис. 2Б), активированные остеокласты, резорбирующие кальцифицированный хрящ (рис. 2В). Отмечены участки,

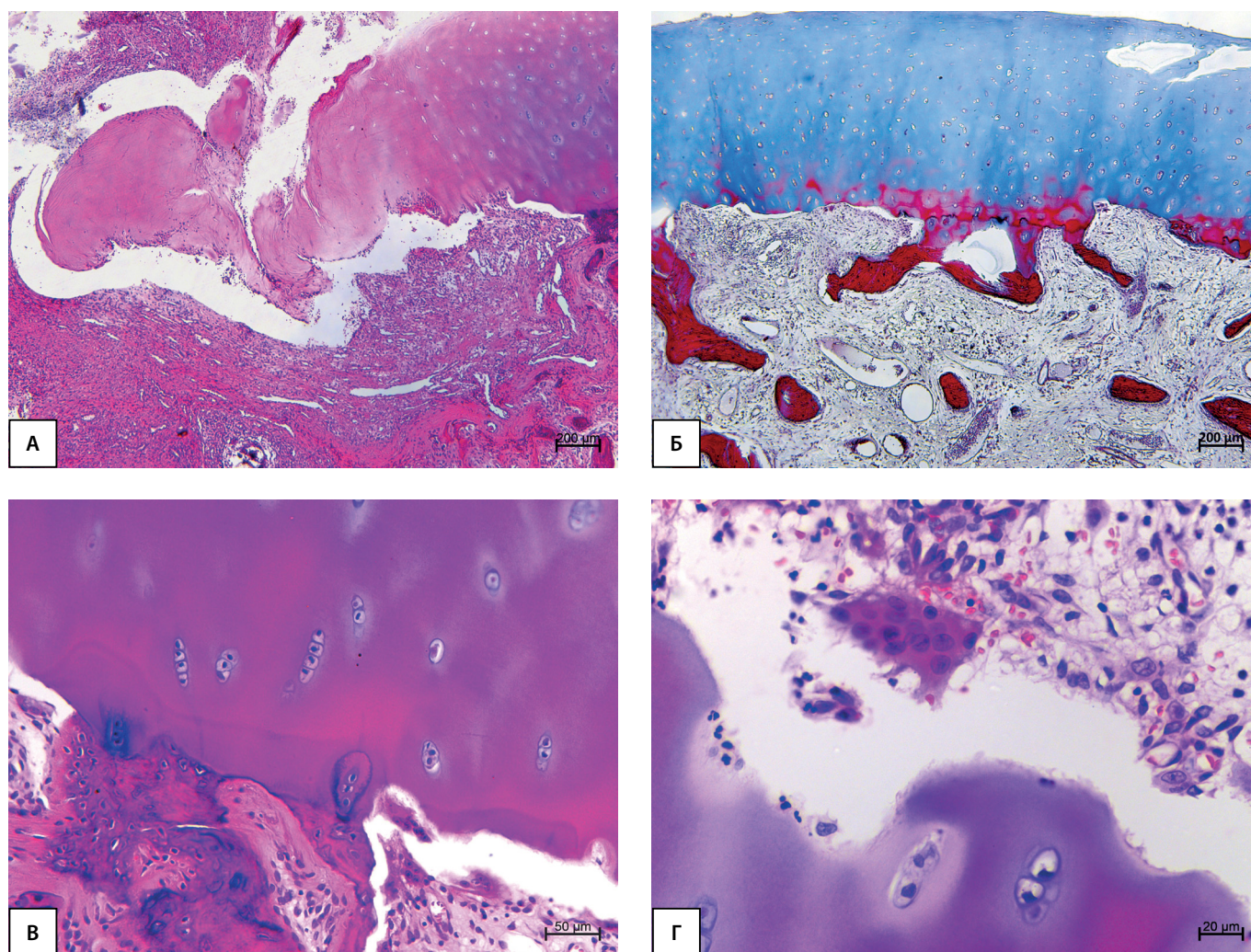


Рисунок 2. Суставная выстилка подтаранного сустава: А — фрагментация хряща; Б — грануляционная ткань в субхондральной зоне, отсутствует субхондральная костная пластинка; В — инвазирующая хрящ грануляционная ткань, остеокласты, резорбирующие кальцифицированный хрящ; Г — остеокласт и воспалительный инфильтрат с содержанием сегментоядерных нейтрофильных лейкоцитов. Окраска гематоксилином и эозином (А, В, Г), трехцветным методом по Массону (Б). Увеличение x40 (А, Б), x200(В), x400 (Г).

в которых глубокая зона некальцифицированного хряща непосредственно контактировала с грануляционной тканью, содержащей нейтрофилы (см. рис. 2Г).

Среди патогистологических изменений костной ткани наиболее значимыми являлись: некроз и наличие воспалительного инфильтрата разной степени выраженности в зависимости от фазы воспалительного процесса.

При патоморфологическом исследовании у 3 пациентов оценка по шкале A. Tiemann и соавт. (2014) [12] составила 6–7 баллов и соответствовала стадии хронического активного остеомиелита, у 13 пациентов — 4–5 баллов и соответствовала подострой стадии хронического остеомиелита, у 4 пациентов — 2–3 балла и соответствовала ослабленному хроническому остеомиелиту (фаза ремиссии).

В фазе хронического активного остеомиелита отмечен обширный остеонекроз (рис. 3А), в межтрабекулярных пространствах отмечены многочисленные костные микросеквестры (рис. 3Б), окруженные грануляционной тканью разной степени зрелости. Обширные очаги плотного воспалительного инфильтрата — с большим содержанием нейтрофильных гранулоцитов (рис. 3В).

В подострой стадии хронического остеомиелита площадь остеонекроза составляла больше половины пло-

щади среза, воспалительный инфильтрат лимфо-гистиоцитарного типа умеренно выражен.

В фазе активного и подострого хронического остеомиелита наблюдалась активация остеокластической резорбции (рис. 3Г), признаки реактивного костеобразования слабо выражены.

В фазе ремиссии площадь остеонекроза — около 1/3 площади срезов, микросеквестры немногочисленны. Отмечены признаки репаративного остеогенеза, которые не приводили к восстановлению костной ткани. Костномозговые пространства заполнены зрелой соединительной тканью. Немногочисленные очаги воспалительной инфильтрации диффузного типа распределения состояли преимущественно из лимфоцитов, гистиоцитов и плазматических клеток.

При патоморфологическом исследовании толстой кожи обнаружены гипер- и паракератоз, псевдокарциноматозная гиперплазия эпидермиса (рис. 4А), отсутствие блестящего слоя, редкие фигуры митозов в базальном слое, признаки гиперваскуляризации и хронического воспаления всех слоев дермы.

Для окружающих мягких тканей также характерны картины хронического воспаления и гиперваскуляризации за счет роста числа капилляров, артериол и венул. В части микрососудов наблюдались картины

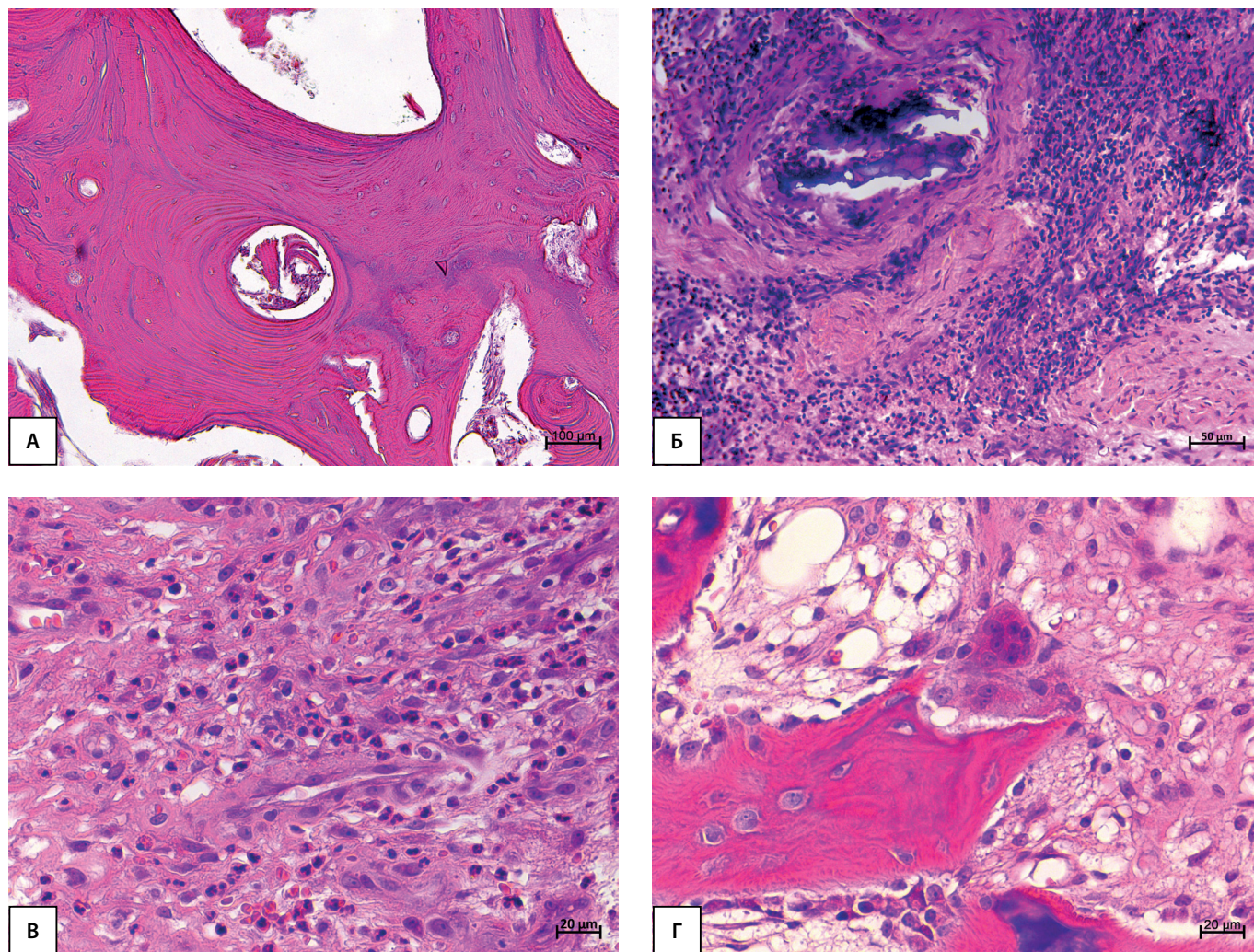


Рисунок 3. Активный хронический остеомиелит. А — остеонекроз; Б — плотный воспалительный инфильтрат вокруг микросеквестра; В — в составе инфильтрата нейтрофильные лейкоциты; Г — участок трабекулы с остеокластами. Парафиновые срезы, окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 100х (А), 200х (Б), 400х (В, Г).

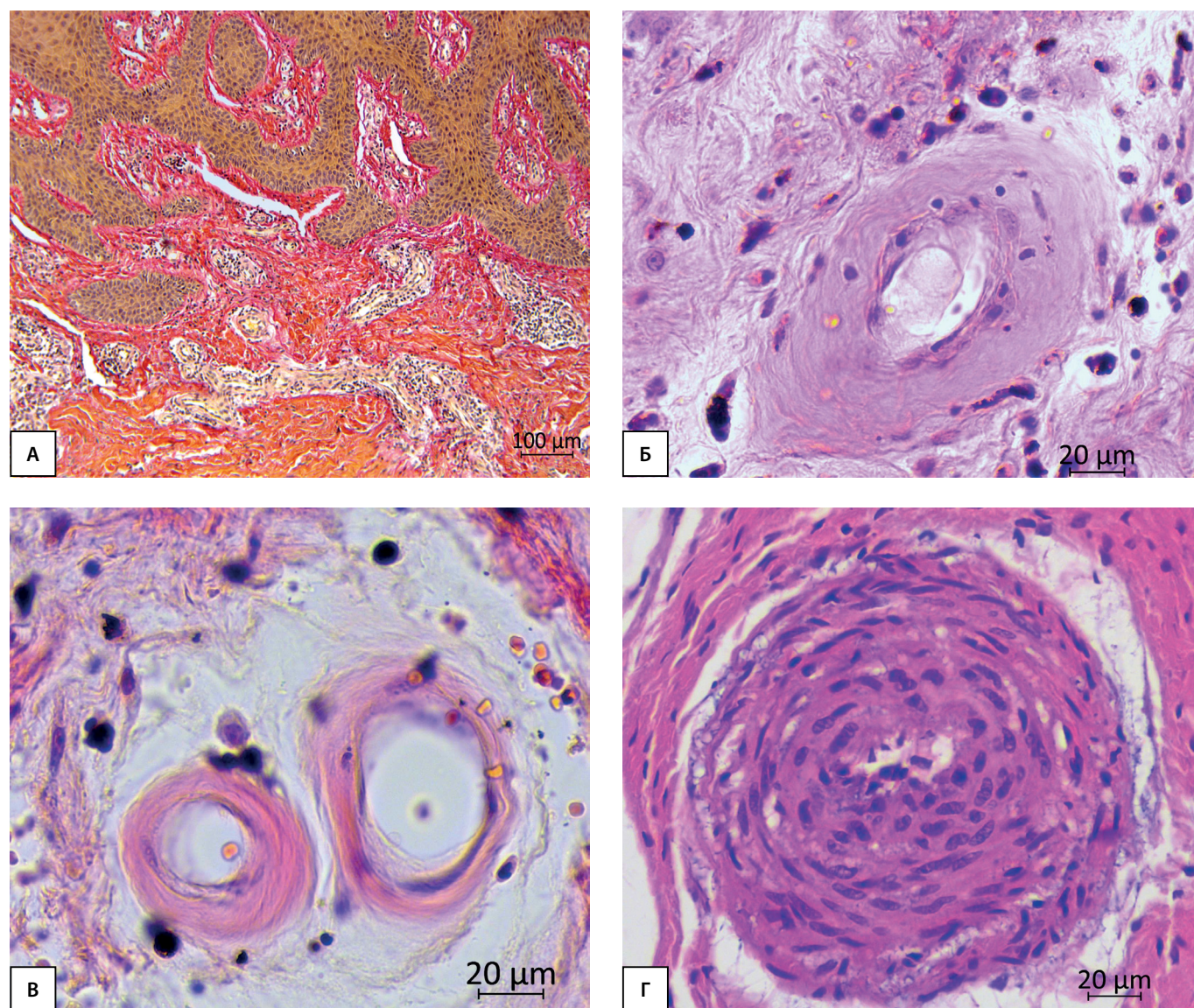


Рисунок 4. Окружающие мягкие ткани: А — фрагмент толстой кожи стопы с псевдокарциноматозной гиперплазией эпидермиса; Б, В — артериола и капилляры с признаками гиалиноза; Г — артерия с облитерированным просветом, гиперплазией гладкомышечных клеток. Окраска по Ван-Гизону (А), гематоксилином и эозином (Б-Г). Увеличение x40 (А), x400 (Б-Г)

некроза и гиалиноза: десквамация эндотелия, отложение гиалина, отсутствие либо некробиотическое изменение гладкомышечных клеток средней оболочки (рис. 4Б), часть артериол и капилляров напоминали стеклянные трубочки (рис. 4Б, В). Обнаруженные в мягких тканях питающие артерии имели суженные либо полностью облитерированные просветы, утолщенную среднюю оболочку за счет гиперплазии гладкомышечных клеток, часть из которых демонстрировали признаки некробиотических изменений (рис. 4Г). Нерв-

ные стволы были редкой находкой, единичные сохраняли нормальную структуру, в большинстве обнаруживались деструктивно измененные миелиновые нервные волокна.

Результаты биохимического исследования интерстициального экстракта мягких тканей, окружающих секвестр, представленные в табл. 4, демонстрируют высокую активность литических ферментов в интерстициальной среде тканей, окружающих остеомиелитический очаг у обследованных пациентов (табл. 4).

Таблица 4. Биохимические показатели интерстициального экстракта мягких тканей, окружающих секвестр

Показатель	Интерстиций ($M \pm m$)
Протеазная активность, Е/г белка	$7,35 \pm 2,15$
Щелочная фосфатаза, Е/ г белка	$36,35 \pm 8,45$
Кислая фосфатаза, Е/г белка	$9,66 \pm 3,22$
Лактат, ммоль/л	$0,92 \pm 0,38$
Остеолитическая активность (КФ/ЩФ)	$25,9 \pm 7,7$

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Исследование показало, что для 80% наблюдений характерно подострое и острое течение хронического остеомиелита с некрозом костной ткани, наличием воспалительного инфильтрата, с нарушением структуры суставного хряща, активацией остеокластов в остеомиелитическом очаге и особенно в субхондральной зоне, с отсутствием либо частичной сохранностью субхондральной костной пластинки. Для мягких тканей, сопряженных с остеомиелитическим очагом, характерны микроциркуляторные и денервационные расстройства на фоне компенсаторной гиперваскуляризации и хронического воспаления, сужения и облитерации просветов питающих артерий, практически полного отсутствия в тканях нервных элементов либо их деструктивных изменений. Патохимические исследования выявили высокую активность литических ферментов в интерстициальной среде тканей, окружающих остеомиелитический очаг.

Обсуждение основного результата исследования

Выявленные патоморфологические признаки: очаги остеонекроза с образованием секвестров, замещение структур костного мозга грануляционной тканью и фиброзом, наличие воспалительной инфильтрации позволили сформулировать диагноз хронического остеомиелита.

На сегодняшний день отсутствует четкая теоретическая основа для определения гистопатологических критериев, присутствующих при каждом типе остеомиелита. Остаются большие разногласия относительно гистопатологических паттернов, которые патологи используют в качестве критериев для постановки диагноза остеомиелита. А. Cecilia-Matilla и соавт. (2013) опубликовали гистопатологическую классификацию остеомиелита, основанную на результатах исследования операционного материала от 165 пациентов, страдающих СД. Они выделили четыре типа остеомиелита: острый остеомиелит, хронический остеомиелит, активный хронический остеомиелит и стадия фиброза. Авторы акцентировали внимание на оценке фиброза [14]. В проведенном нами исследовании ДНОАП, осложненной хроническим остеомиелитом, мы использовали полуколичественную шкалу А. Tiemann и соавт. (2014), включающую оценку степени выраженности фиброза [12]. Ряд авторов считают, что дегенеративные изменения в микроархитектуре кости могут быть не следствием, а причиной артропатии Шарко. Установлено, что при ДНОАП недостаток инсулина снижает функции остеобластов, а метаболический ацидоз стимулирует активность остеокластов, что приводит к преобладанию процессов распада костной ткани [15].

Воспаление и повышенная активность остеокластов являются общепризнанными факторами быстрого разрушения кости, наблюдаемого при стопе Шарко, хотя связь между ними полностью не изучена. Повышенная остеокластическая активность может быть вызвана неконтролируемым воспалением вследствие активации провоспалительных цитокинов и, в частности, фактора

некроза опухоли альфа. Остеокласты, полученные от пациентов со стопой Шарко, функционально более агрессивны по сравнению с остеокластами от пациентов с диабетом и здоровых людей [16].

В нашем исследовании также выявлена выраженная остеокластическая активность в субхондральной зоне, следствием которой явилось полное и/или частичное разрушение субхондральной костной пластинки.

Суставной хрящ является преградой для распространения остеомиелитического процесса, гипертрофированные хондроциты глубокой зоны формируют хондрогематический барьер, при этом контакт сосудов с хрящевой тканью блокирован [17].

При патологических состояниях, в данном случае при диабетической нейроостеоартропатии II и III стадии по Eichenholtz, у всех пациентов этот «барьер» нарушен, отмечено проникновение сосудов в хрящ.

В проведенных нами ранее исследованиях установлено, что интенсивность деструкции хряща зависела от воспалительной фазы хронического остеомиелита и была более выражена у больных СД [18].

Патогистологическое исследование мягких тканей, сопряженных с остеомиелитическим очагом, свидетельствует о наличии микроциркуляторных и денервационных расстройств вследствие некроза и гиалиноза значительной части микрососудов на фоне компенсаторной гиперваскуляризации и хронического воспаления, сужения и облитерации просветов питающих артерий и некробиотических изменений клеточных элементов их стенок, практически полного отсутствия в тканях нервных элементов либо их деструктивных изменений, что согласуется с литературными данными [6, 19]. Патогенез ДНОАП до сих пор остается предметом дискуссий [6, 20], и обнаруженные нами изменения сосудистых и нервных компонентов мягких тканей, а также изменения интерстициальной жидкости могут служить этиопатогенетическими факторами развития и прогрессирования данного заболевания.

Ограничения исследования

Моноцентровой характер и малый объем выборки (набор пациентов в одном клиническом центре и относительно небольшой объем выборки обследованных) не позволяют однозначно судить о причинно-следственных связях между признаками.

Направления дальнейших исследований

Перспективны дальнейшие исследования особенностей структурных изменений суставов и мягких тканей стоп, связанных с воспалительной фазой и локализацией остеомиелитического очага, на больших выборках пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У большинства пациентов выявлены патоморфологические признаки, характерные для подострого и острого течения хронического остеомиелита. Нарушение структуры суставного хряща сопровождалось васкуляризацией хряща, инвазией воспалительного инфильтрата и резорбцией субхондральной кости за счет

активации остеокластов. Этиопатогенетическими факторами развития данного заболевания могут служить изменения в сопряженных с остеомиелитическим очагом мягких тканях — гиалиноз микрососудов, хроническое воспаление, некробиотические изменения стенок и облитерация просветов питающих артерий, практически полное отсутствие либо деструктивные изменения нервных элементов.

Патохимические исследования выявили повышенную остеолитическую активность в остеомиелитическом очаге при диабетической остеоартропатии. Следовательно, технологии купирования этого процесса должны базироваться на: 1) обязательной санации очага с секвестрнекрэктомией; 2) помимо мероприятий, направленных на подавление микрофлоры, должны быть выработаны механизмы подавления литической активности (возможно, фармакологической), для чего необходим постоянный мониторинг состояния оперированного сегмента.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа поддержана программой МЗ РФ в рамках государственного задания ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова» для выполнения НИР на 2021–2023 гг.

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

Участие авторов. Судницын А.С. — концепция и дизайн исследования, написание текста; Ступина Т.А. — получение, анализ данных, написание, редактирование текста; Варсегова Т.Н. — получение, анализ данных, написание, редактирование текста; Стогов М.В. — концепция и дизайн исследования, написание, редактирование текста; Киреева Е.А. — получение, анализ данных, написание, редактирование текста; Мезенцев И.Н. — получение, анализ данных, написание текста. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Huang Y, Karuranga S, Malanda B, Williams DRR. Call for data contribution to the IDF Diabetes Atlas 9th Edition 2019. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;140:351–352. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.05.033>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: Клинические рекомендации (Вып. 9) // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №51. — С. 1–144. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus.* 2019;22(51):1–144 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM22151>
- Лазарева И.Н. Диабетическая остеоартропатия (стопа Шарко) // *Избранные вопросы судебно-медицинской экспертизы*. — 2016. — №15. — С. 125–129. [Lazareva IN. Diabeticheskaya osteoartropatiya (stopa Sharko). *Izbrannye voprosy sudebno-meditsinskoy ekspertizy.* 2016;15:125–129. (In Russ.)].
- Привольнев В.В., Забросов В.С., Даниленков Н.В. Рекомендации по диагностике и лечению остеомиелита при синдроме диабетической стопы (обзор) // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. — 2014. — Т. 13. — №3. — С. 56–60. [Privolnev VV, Zabrosav VS, Danilenkov NV. Recommendations on diagnostics and management of osteomyelitis in diabetic foot (review). *Vestnik of the Smolensk state medical academy.* 2014;13(3):56–60. (In Russ.)].
- Байрамкулов Э.Д., Воронников А.А., Мозеров С.А., Красовитова О.В. Клинико-морфологическая характеристика остеомиелита при синдроме диабетической стопы // *Фундаментальные исследования*. — 2015. — № 1-1. — С. 23–27. [Bayramkulov ED, Vorotnikov AA, Mozerov SA, Krasovitova OV. Clinical and morphological characteristics of osteomyelitis for diabetic foot syndrome. *Fundamental research.* 2015;1-1:23–27. (In Russ.)].
- Галстян Г.Р., Каминарская Ю.А. Патогенез остеоартропатии Шарко: роль периферической нервной системы // *Эндокринная хирургия*. — 2014. — Т. 8. — №4. — С. 5–14. [Galstyan GR, Kaminskaya YuA. The pathogenesis of Charcot osteoarthropathy: the role of the peripheral nervous system. *Endocrine surgery.* 2014;8(4):5–14. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/serg201445-14>
- International Diabetes Federation, diabetes atlas. Fifth edition. 2015. Available from: <http://iwgdf.org/consensus/pedis/>
- Meggitt B. Surgical management of the diabetic foot. *Br J Hosp Med.* 1976;16:227–232.
- Wagner FW. The Dysvascular Foot: A System for Diagnosis and Treatment. *Foot Ankle.* 1981;2(2):64–122. doi: <https://doi.org/10.1177/107110078100200202>
- Sanders LJ, Frykberg RG. *Diabetic neuropathic osteoarthropathy: the Charcot foot*. In: Frykberg RG, editor. *The high risk foot in diabetes mellitus*. New York: Churchill Livingstone; 1991. P. 297–338.
- Eichenholtz SN. *Charcot Joints*. Springfield, IL, USA: Charles C. Thomas; 1966.
- Tiemann A, Hofmann GO, Krukemeyer MG, et al. Histopathological Osteomyelitis Evaluation Score (HOES) — an innovative approach to histopathological diagnostics and scoring of osteomyelitis. *GMS Interdiscip. Plast. Reconstr. Surg. DGPW.* 2014;3:Doc08. doi: <https://doi.org/10.3205/iprs000049>.
- Стогов М.В., Лунева С.Н., Митрофанов А.И., Ткачук Е.А. Особенности химического состава содержимого костных кист в зависимости от стадии их развития // *Клиническая лабораторная диагностика*. — 2012. — №11. — С. 21–22. [Stogov MV, Luneva SN, Mitrofanov AI, Tkachuk YeA. The characteristics of chemical composition of content of unicameral bone cysts depending on growth stage. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2012;11:21–22. (In Russ.)].
- Cecilia-Matilla A, Lázaro-Martínez JL, Aragón-Sánchez J, et al. Histopathologic Characteristics of Bone Infection Complicating Foot Ulcers in Diabetic Patients. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2013;103(1):24–31. doi: <https://doi.org/10.7547/1030024>
- Karner CM, Long F. Glucose metabolism in bone. *Bone.* 2018;115(1):2–7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2017.08.008>
- Petrova NL, Petrov PK, Edmonds ME, Shanahan CM. Inhibition of TNF- α Reverses the Pathological Resorption Pit Profile of Osteoclasts from Patients with Acute Charcot Osteoarthropathy. *J Diabetes Res.* 2015;2015(1):1–10. doi: <https://doi.org/10.1155/2015/917945>
- Fan X, Wu X, Crawford R, Xiao Y, Prasad I, Macro, Micro, and Molecular. Changes of the Osteochondral Interface in Osteoarthritis Development. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9(1):1–10. doi: <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.659654>
- Ступина Т.А., Мигалкин Н.С., Судницын А.С. Структурная реорганизация хрящевой ткани при хроническом остеомиелите костей стопы // *Гений ортопедии*. — 2019. — Т. 25. — №4. — С. 523–527. [Stupina TA, Migalkin NS, Sudnitsyn AS. Structural reorganization of the cartilage tissue in chronic osteomyelitis of the foot bones. *Genij Ortopedii.* 2019;25(4):523–527. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2019-25-4-523-527>
- Насыбуллина Д.Д., Тимурханов И.М., Плакса И.Л., и др. Патологическая гистология «стопа Шарко» // *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. — 2016. — №2. — С. 14–26. [Nasybullina DD, Timurkhanov IM, Plaksa IL, et al. Histopathology of Charcot arthropathy. *Eruditio Juvenium.* 2016;2:14–26. (In Russ.)].
- Паршиков М.В., Бардюгов П.С., Ярыгин Н.В. Ортопедические аспекты классификаций синдрома диабетической стопы // *Гений ортопедии*. — 2020. — Т. 26. — №2. — С. 173–178. [Parshikov MV, Bardiugov PS, Yarygin NV. Orthopaedic aspects of diabetic foot syndrome classifications. *Genij Ortopedii.* 2020;26(2):173–178. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2020-26-2-173-178>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Варсегова Татьяна Николаевна**, к.б.н. [Tatyana N. Varsegova, PhD in Biology]; адрес: Россия, 640014, Курган, ул. М. Ульяновой, д. 6 [address: 6 M. Ulianova Str., 640014 Kurgan Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5430-2045>; Researcher ID: O-6886-2018; Scopus Author ID: 55207326100; eLibrary SPIN: 1974-8274; e-mail: varstn@mail.ru

Судницын Анатолий Сергеевич, к.м.н. [Anatoliy S. Sudnitsyn, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2602-2457>; Researcher ID: AAE-2635-2020; Scopus Author ID: 57195315430; eLibrary SPIN: 8521-4839; e-mail: anatol_anatol@mail.ru

Ступина Татьяна Анатольевна, д.б.н. [Tatyana A. Stupina, PhD in Biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3434-0372>; Researcher ID: H-1290-2018; Scopus Author ID: 15123224100; eLibrary SPIN: 7598-4540; e-mail: StupinaSTA@mail.ru

Стогов Максим Валерьевич, д.б.н. [Maksim V. Stogov, PhD in Biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8516-8571>; Researcher ID: N-5847-20018; Scopus Author ID: 26024482600; eLibrary SPIN: 9345-8300; e-mail: stogo_off@list.ru

Киреева Елена Анатольевна, к.б.н. [Elena A. Kireeva, PhD in Biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1006-5217>; Researcher ID: G-9986-2018; Scopus Author ID: 56716612200; eLibrary SPIN: 9598-0838; e-mail: ea_tkachuk@mail.ru

Мезенцев Игорь Николаевич [Igor N. Mezentsev, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7598-0707>; eLibrary SPIN: 2685-7844; e-mail: mezen.igor.82@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Судницын А.С., Ступина Т.А., Варсегова Т.Н., Стогов М.В., Киреева Е.А., Мезенцев И.Н. Патоморфологические и патохимические особенности остеомиелитического очага у пациентов с диабетической остеоартропатией (стопа Шарко) // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №4. — С. 368-377. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12708>

TO CITE THIS ARTICLE:

Sudnitsyn AS, Stupina TA, Varsegova TN, Stogov MV, Kireeva EA, Mezentsev IN. Pathomorphological and pathochemical characteristic of the osteomyelitis focus in patients with diabetic osteoarthropathy (Charcot foot). *Diabetes Mellitus*. 2022;25(4):368-377. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12708>

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТОВ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ С ПОЗИЦИИ КАРДИОПРОТЕКТИВНОГО ПОДХОДА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ПО ДАННЫМ ГЛЮКОКАРДИОМОНИТОРИРОВАНИЯ



© Н.А. Черникова, Л.Л. Камынина, А.С. Аметов, Д.А. Сычев

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. В настоящее время в управлении сахарным диабетом 2 типа (СД2) наметилась тенденция перехода от глюкозоцентричного подхода к кардиопротективному, что особенно актуально для наиболее многочисленной группы пациентов с СД2, принимающих препараты сульфонилмочевины (ПСМ). Между тем синхронное глюкокардиомониторирование позволяет получить точную информацию о кардиометаболическом статусе пациента с СД2.

ЦЕЛЬ. Исследовать при проведении профессионального глюкокардиомониторирования у пациентов с СД2, принимающих ПСМ, взаимосвязь между параметрами вариабельности гликемии, интегральными показателями гликемии и проаритмогенными сердечно-сосудистыми событиями, а также выявить отдаленные сердечно-сосудистые исходы.

МЕТОДЫ. В наблюдательное (рандомизированное по набору участников) контрольное исследование включены пациенты с СД2 с длительностью заболевания 9,8±6,6 года, принимающие ПСМ, которым выполнено профессиональное глюкокардиомониторирование (одномоментное мониторирование, включающее непрерывное мониторирование уровня глюкозы крови и холтеровское мониторирование ЭКГ) в течение 5 дней; в дальнейшем в течение 5-летнего периода наблюдения были прослежены фатальные и нефатальные сердечно-сосудистые исходы.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Из 283 пациентов с СД2 154 пациента основной группы принимали гликлазид (оригинальный препарат Диабетон МВ), 129 контрольной — глибенкламид. Показана взаимосвязь между повышением вариабельности гликемии и кардиологическими нарушениями — удлинением интервала Q–Tс, депрессией ST (dST), развитием желудочковых нарушений ритма (ЖНР). В основной и контрольной группах коэффициент вариации (CV) составил соответственно 23,0±8,1 и 30,1±10,7% (p<0,001), TIR-HYPO — 0,8±2,4 и 3,5±5,4% (p<0,001), число перепадов гликемии >4 ммоль/л/ч — 2,3±3,6 и 3,5±4,3 (p=0,010), минимальная гликемия — 4,6±1,0 и 3,9±1,4 ммоль/л (p=0,001). Выявлены следующие различия кардиологических параметров: Q–Tс — 412±24 и 423±28 мс (p=0,001), dST — 0,052 [0; 0,275] и 0,109 [0; 0,422] (доли, p=0,012), ЖНР — 2,2 [0; 5,9] и 3,5 [0; 8,3] (случаи/пациент, p=0,008). Долгосрочные исходы терапии гликлазидом и глибенкламидом (случаи/100 пациенто-лет): общая смертность — 0,12 [0; 1,74] и 0,76 [0; 4,62] (p=0,062), сердечно-сосудистая смертность — 0,12 [0; 1,74] и 0,62 [0; 4,08] (p=0,122), инфаркт миокарда — 1,56 [0; 6,94] и 2,00 [0; 8,02] (p=0,193), инсульт головного мозга — 0,78 [0; 4,66] и 0,76 [0; 4,62] (p=0,1699), ХСН — 0,52 [0; 3,72] и 1,24 [0; 6,06] (p=0,095), MACE — 2,46 [0; 10,1] и 2,62 [0; 9,38] (p=0,095), тяжелые гипогликемии на дому — 2,46 [0; 9,12] и 7,24 [0; 16,68] (p<0,001).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Показано, что прием гликлазида (оригинального препарата Диабетон МВ) характеризовался лучшим качеством гликемического контроля, меньшей вариабельностью гликемии, меньшей частотой развития ПСМ-ассоциированных гипогликемий, dST, ЖНР, меньшей длительностью интервала Q–Tс. Выполнение синхронного глюкокардиомониторирования необходимо для минимизации сердечно-сосудистых осложнений СД2 и подбора персонализированной терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; сердечно-сосудистые заболевания; исходы терапии; производные сульфонилмочевины; глибенкламид; гликлазид; непрерывное мониторирование гликемии; время в целевом диапазоне; холтер-мониторирование

THE CLINICAL ASPECTS OF THE SULPHONYLUREA COMPOUNDS FROM THE POSITION OF THE CARDIOPROTECTIVE APPROACH AT PATIENT WITH TYPE 2 DIABETES, USING GLUCOCARDIOMONITORING

© Natalia A. Chernikova, Liudmila L. Kamynina, Alexander S. Ametov, Dmitry A. Sychov

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

BACKGROUND: Now the trend of Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) management from glucocentric to cardioprotective approach take place, and it especially relevant for the multiple group of patients with T2DM using Sulphonylurea (SU). Meanwhile the synchronized glucocardiomonitoring allowed to providing the accurate information about the cardiometabolic status of patients with T2DM.

AIMS: Using the professional glucocardiomonitoring for T2DM-SU patients to investigate the relation between the glycemic variability, integral glycemic parameters and proarrhythmogenic cardiovascular events and the long-term cardiovascular outcomes.



MATERIALS AND METHODS: In the observational (randomised for inclusion of patients) controlled trial the SU-patients with the T2DM duration $9,8 \pm 6,6$ years were included, whom the professional glucocardiomonitoring had been made during 5 days and then the fatal and non-fatal cardiovascular events had been investigated during 5 years.

RESULTS: From 283 patients with T2DM 154 patients (the basic group) used gliclazide (original drug Diabeton MB), 129 patients (the control group) used glibenclamide. The relation between the rising of the glycemic variability and cardiovascular events (the prolongation QT interval, the ST depression (dST), ventricular arrhythmias (VAs)) were demonstrated. At the basic and the control groups the coefficient of variation (CV) was $23,0 \pm 8,1$ and $30,1 \pm 10,7\%$ respectively ($p < 0,001$), TIR-HYPO — $0,8 \pm 2,4$ and $3,5 \pm 5,4\%$ ($p < 0,001$), the number of glycemia differences > 4 mmol/L/hr — $2,3 \pm 3,6$ and $3,5 \pm 4,3$ ($p = 0,010$), the minimal glycemia level — $4,6 \pm 1,0$ and $3,9 \pm 1,4$ mmol/L ($p = 0,001$). The followed differences of cardiovascular parameters were determined: QTc — 412 ± 24 and 423 ± 28 ms ($p = 0,001$), dST — $0,052$ [0; 0,275] and $0,109$ [0; 0,422] (ratio, $p = 0,012$), VAs — $2,2$ [0; 5,9] and $3,5$ [0; 8,3] (cases/pts, $p = 0,008$). The long-term cardiovascular outcomes from the gliclazide and glibenclamide therapy (cases/100 pts-years): the total and cardiovascular death — $0,12$ [0; 1,74] and $0,76$ [0; 4,62] ($p = 0,062$), cardiovascular death — $0,12$ [0; 1,74] and $0,62$ [0; 4,08] ($p = 0,122$), myocardial infarction — $1,56$ [0; 6,94] and $2,00$ [0; 8,02] ($p = 0,193$), stroke — $0,78$ [0; 4,66] and $0,76$ [0; 4,62] ($p = 0,169$), chronic heart failure — $0,52$ [0; 3,72] and $1,24$ [0; 6,06] ($p = 0,095$), MACE — $2,46$ [0; 10,1] и $2,62$ [0; 9,38] ($p = 0,095$), severe hypoglycemia at home — $2,46$ [0; 9,12] и $7,24$ [0; 16,68] ($p < 0,001$).

CONCLUSIONS: It was demonstrated that the gliclazide (original drug Diabeton MB) administration is characterized with the better quality of glycemia control, the lower glycemic variability, the lower frequency of the SU-associated hypoglycemia, dST, VAs, the lower prolongation QTc interval. The implementation of the synchronized glucocardiomonitoring is necessary for minimization of the cardiovascular T2DM-complications and for the choice of the personalized therapy.

KEYWORDS: type 2 diabetes mellitus; cardiovascular diseases; outcome assessment (health care); sulfonylurea compounds; glyburide; gliclazide; continuous glucose monitoring; time in range; electrocardiography; ambulatory

ОБОСНОВАНИЕ

Последовательность назначения сахароснижающих препаратов и интенсификация схемы терапии определяются канонами персонифицированной диабетологии. Реалии современного времени предоставляют эндокринологу лавину гайдлайнов и клинических рекомендаций, отражающих появление инновационных препаратов, продемонстрировавших безопасность в рандомизированных и наблюдательных исследованиях. Между тем во всех странах мира препараты сульфонилмочевины (ПСМ) остаются наиболее изученным и используемым классом сахароснижающих препаратов. Установлено, что среди ПСМ ощутимо выражен внутриклассовый эффект, определяемый фармакокинетикой и фармакодинамикой, степенью сохранности секреции инсулина, развитием резистентности, приверженностью к приему препаратов. Эффект ПСМ также определяется печеночным метаболизмом и может модулироваться при носительстве полиморфизмов генов, ответственных за печеночный метаболизм [1].

Между тем, недавно изданные гайдлайны [2–4] смещают назначение ПСМ на 2–3-ю линию сахароснижающей терапии, рассматривая в качестве препарата 1-й линии метформин. При этом Консенсус Европейского общества кардиологов рассматривает в качестве препаратов 1-й линии инкретины и глифлозины, смещая стартовое назначение метформина на второй план [5]. Однако, учитывая социально-экономический статус большинства пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2), мировая тенденция использования ПСМ сохранится, и это предполагает необходимость переоценки роли и места ПСМ в современных реалиях перехода от глюкоцентрического и метаболического подходов к кардиобезопасному и ренопротективному.

Современная концепция использования ПСМ предполагает совершенствование их фармакологического высвобождения, направленного на минимизацию риска развития гипогликемий и ассоциированных с ними сер-

дечно-сосудистых осложнений (как острых, развившихся в момент гипогликемии, так и хронических, связанных с периодически повторяющимися эпизодами гипогликемий), а также предотвращение набора массы тела. Между тем совершенствуется методика регистрации гипо- и гипергликемических состояний, появляются новые индексы для оценки вариабельности гликемии, а также становится доступным в реальной клинической практике проведение глюкокардиомониторирования, представляющего сочетание профессионального мониторинга глюкозы с холтер-мониторированием, что позволяет четко определить кардиометаболический статус пациента с СД2, адекватность и опосредованный сердечно-сосудистый риск текущей схемы сахароснижающей терапии [6].

ЦЕЛЬ

Исследовать у пациентов с СД2 взаимосвязь между параметрами вариабельности гликемии, интегральными показателями гликемии и сердечно-сосудистыми событиями (эпизодами развития депрессии ST, длительностью интервала Q–Tc, развитием желудочковых нарушений ритма (ЖНР)) по результатам профессионального глюкокардиомониторирования и выявить отдаленные сердечно-сосудистые исходы в зависимости от схемы сахароснижающей терапии, включающей препараты ПСМ.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Дизайн исследования предполагал выполнение двух этапов.

1. Выполнение синхронного глюкокардиомониторирования в ретроспективном режиме и оценка показателей гликемического, липидного статуса, кардиологических показателей в зависимости от текущей сахароснижающей терапии.
2. Наблюдение за пациентами в течение 5-летнего периода и оценка долгосрочных исходов. Таким образом,

1-й этап исследования следует рассматривать как двойной ослепленный интервенционный по глюкокардиомониторированию и рандомизированный по включению в исследование, 2-й этап — ретроспективный наблюдательный контролируемый нерандомизированный неослепленный сплошной по отношению к проведенному глюкокардиомониторированию. Пациенты основной группы принимали гликлазид (оригинальный препарат Диабетон МВ), контрольной — глибенкламид (активный препарат сравнения). Дизайн исследования графически представлен на рис. 1.

Критерии соответствия

Критерии включения: СД2, наличие в схеме текущей сахароснижающей терапии ПСМ (гликлазид, глибенкламид), отсутствие коррекции схемы сахароснижающей, гиполипидемической, антиагрегантной терапии в течение 3 мес перед исследованием, функциональная независимость, возможность наблюдения в течение 5-летнего периода, подписание информированного согласия.

Критерии невключения: коррекция схемы сахароснижающей, гиполипидемической, антиагрегантной терапии в течение 3 мес перед включением в исследование, эндокринные заболевания (тиреоидная дисфункция, гиперпролактинемия, гиперкортицизм, недостаточность надпочечников), инфекционные, онкологические, психические заболевания, перенесенные в течение предшествующего исследованию полугодия острый инфаркт миокарда (ОИМ) и/или инсульт головного мозга, функциональная зависимость, невозможность наблюдения в течение 5-летнего периода, отсутствие информированного согласия.

Критерии исключения: смерть пациента

Нормальный диапазон гликемии по данным глюкокардиомониторирования соответствовал интервалу 3,9–10,0 ммоль/л.

Условия проведения

В исследовании приняли участие пациенты, проживающие в различных регионах РФ, курировавшиеся в эндокринологическом отделении ФБУ «ЦКБ Гражданской авиации» (Москва). Ведомственная принадлежность в учреждении федерального значения не оказывала влияние на набор пациентов с СД2, принимающих ПСМ.

Продолжительность исследования

Исследование было проведено с 2013 по 2019 г. Продолжительность синхронного непрерывного мониторинга гликемии (НМГ) и холтер-мониторирования составила 5 дней. Наблюдение за пациентами и оценка клинических исходов проводились в течение 5 лет.

Описание медицинского вмешательства

Пациентам выполнено синхронное глюкокардиомониторирование продолжительностью 5 дней, оценена в зависимости от используемого ПСМ взаимосвязь между интегральными показателями гликемии, вариабельностью гликемии и кардиальными параметрами, а также определены клинические исходы в последующий пятилетний период.

Основной исход исследования

В качестве основных показателей исследования при проведении синхронного глюкокардиомониторирования рассмотрены показатели вариабельности гликемии — коэффициент вариации (CV), стандартное отклонение (SD), время нахождения в гипо-, нормо- и гипергликемическом диапазоне (TIR-HYPO, TIR-NORMO и TIR-HYPER), определяющие размах гликемии, средний уровень минимальной и максимальной гликемии (MinGI и MaxGI соответственно), количество перепадов гликемии с темпом изменения >4 ммоль/л/ч, а также гликемические интегральные показатели — уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) до проведения исследования и НМГ-параметр — средний уровень гликемии (AvGI). В качестве кардиологических параметров синхронного глюкокардиомониторирования

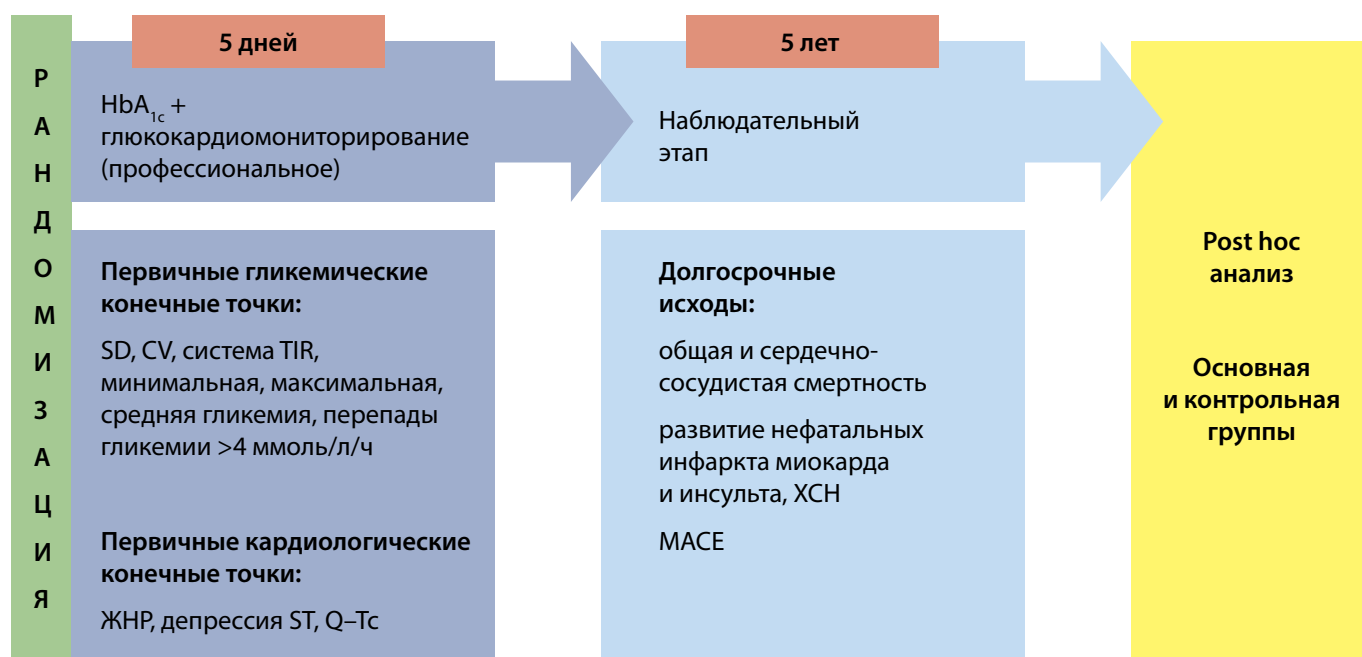


Рис. 1. Схема проведения исследования.

были оценены длительность скорректированного интервала Q–Tc, развитие депрессии сегмента ST и желудочковых нарушений ритма (ЖНР), к которым относились экстремальные желудочковые и наджелудочковые тахикардии, эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии.

Дополнительные исходы исследования

В качестве дополнительных исходов оценивались общая и сердечно-сосудистая смертность, развитие случаев нефатальных ОИМ, инсульта, хронической сердечной недостаточности (ХСН) и классический комбинированный показатель MACE, характеризующий сердечно-сосудистую безопасность, а также случаи развития тяжелых (<3,0 ммоль/л) гипогликемий на дому.

Анализ в подгруппах

Результаты глюкокардиомониторирования и определение 5-летнего исхода стратифицированы в зависимости от используемого препарата ПСМ: пациенты основной группы принимали гликлазид (оригинальный препарат Диабетон МВ), контрольной — глибенкламид.

Методы регистрации исходов

Синхронное глюкокардиомониторирование выполнено в течение 5 дней с помощью системы мониторинга глюкозы iPro2 (MMT-7745), iPro2 (Medtronic, США) и холтер-регистратора EVENT-рекордера DR200/E (NorthEast Monitoring, США). Перед проведением НМГ у пациентов определен уровень HbA_{1c} методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в соответствии стандартом NGSP (анализатор гемоглобина DS5 VARIANT®II TURBO, BIO-RAD, США). Наблюдение за пациентами в течение 5 лет проводилось на консультативных приемах, при повторных госпитализациях, а также с помощью Интернет- и мобильной связи.

Этическая экспертиза

Протокол исследования утвержден, проведение исследования одобрено Комитетом по этике научных исследований РМАНПО (Протокол № 14 от 12.12.2017).

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не оценивался. Оценка результатов исследования осуществлена с помощью программы Statistica 9.0 (TIBCO, США). При статистическом анализе использована корреляция Пирсона. Проводилась проверка выборки на нормальность распределения по критерию согласия К. Пирсона. Достоверность различий оценивалась как статистически значимая при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование включены 284 пациента, принимающих ПСМ. Основные клинико-лабораторные показатели при включении в исследование у пациентов основной и контрольной групп были сопоставимыми. Описание исходных характеристик пациентов, включенных в исследование, представлено в таблице 1.

Основные результаты исследования

Показано, что на момент включения в исследование качество гликемического контроля, оцениваемое по уровню лабораторного уровня HbA_{1c}, оказалось сопоставимым. У пациентов основной группы, принимающих гликлазид, уровень HbA_{1c} составил $8,1 \pm 1,5\%$ в сравнении с $8,6 \pm 1,5\%$, отмечаемым в контрольной группе приема глибенкламида ($p = 0,006$). Результаты глюкокардиомониторирования в зависимости от ПСМ, включенного в схему текущей сахароснижающей терапии, представлены

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, принявших участие в исследовании

Показатель	Основная группа «Гликлазид» (n=154)	Контрольная группа «Глибенкламид» (n=130)	p
Пол: женщины/мужчины, n	82/72	83/47	0,072
Возраст, лет	$64,1 \pm 8,4$	$63,9 \pm 8,4$	0,851
Вес, кг	$91,5 \pm 16,5$	$88,0 \pm 17,5$	0,083
ИМТ, кг/м ²	$32,3 \pm 5,1$	$31,8 \pm 6,0$	0,415
Длительность СД2, лет	$10,2 \pm 8,7$	$9,3 \pm 2,5$	0,243
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	$79,9 \pm 17,9$	$81,1 \pm 17,5$	0,565
С-реактивный белок, нг/мл	$2,48 \pm 1,12$	$2,50 \pm 1,13$	0,867
САД, мм рт.ст.	$130,6 \pm 10,6$	$132,3 \pm 13,0$	0,231
ДАД, мм рт.ст.	$79,0 \pm 7,6$	$78,7 \pm 8,1$	0,738
ЧСС, уд/мин	$74,6 \pm 10,8$	$73,9 \pm 10,1$	0,848
Общий холестерин, ммоль/л	$5,10 \pm 1,45$	$5,42 \pm 1,31$	0,054
Триглицериды, ммоль/л	$2,03 \pm 1,35$	$2,32 \pm 1,48$	0,087

ИМТ — индекс массы тела; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений.

в таблице 2 и на рисунке 2. Коэффициент Пирсона между гликемическими и кардиальными показателями глюкокардиомониторирования на фоне приема гликлазида и глибенкламида представлен в таблице 3.

Дополнительные результаты исследования

Оценка исходов, развившихся в 5-летний период после проведения НМГ, представлена в таблице 4. При сопоставлении корреляционных связей было показано, что общая смертность в выборке пациентов с СД2 определялась сердечно-сосудистой смертностью ($\sigma=1,0$ и $0,891$ при приеме гликлазида и глибенкламида соответственно). При этом наибольший вклад в величину показателя MACE при приеме гликлазида вносили случаи нефатального ин-

сульта головного мозга ($\sigma=0,573$), а при приеме глибенкламида — сердечно-сосудистая смертность, обусловленная развитием ОИМ и инсульта головного мозга ($\sigma=0,349$). Выявлена сильная положительная связь между ХСН и ОИМ в течение 5 лет наблюдения ($\sigma=0,932$ и $0,859$ соответственно при приеме гликлазида и глибенкламида). Развитие гипогликемий на дому не выявило сильных ассоциаций и ассоциаций средней силы с рассматриваемыми в исследовании долгосрочными исходами.

Нежелательные явления

В качестве нежелательных явлений в ходе исследования рассматривалось развитие гипогликемий, ассоциированных с приемом ПСМ.

Таблица 2. Результаты гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, принимающих гликлазид и глибенкламид, по данным глюкокардиомониторирования

Показатель	Основная группа «Гликлазид» (n=154)	Контрольная группа «Глибенкламид» (n=129)	p
TIR-HYPER, %	23,7±23,2	29,6±27,4	0,061
TIR-NORMO, %	75,5±23,3	67,2±24,1	0,003
TIR-HYPO, %	0,8±2,4	3,5±5,4	<0,001
SD, ммоль/л	1,8±0,7	2,5±0,8	<0,001
Коэффициент вариации, CV, %	23,0±8,1	30,1±10,7	<0,001
Перепад гликемии > 4 ммоль/л/ч	2,3±3,6	3,5±4,3	0,010
Средняя гликемия, ммоль/л	8,0±1,7	8,3±2,0	0,088
Минимальная гликемия, ммоль/л	4,6±1,0	3,9±1,4	0,001
Максимальная гликемия, ммоль/л	12,7±3,0	14,5±3,8	<0,001

TIR-NORMO — нормогликемический диапазон; TIR HYPER — гипергликемический диапазон; TIR HYPO — гипогликемический диапазон; SD — стандартное отклонение.

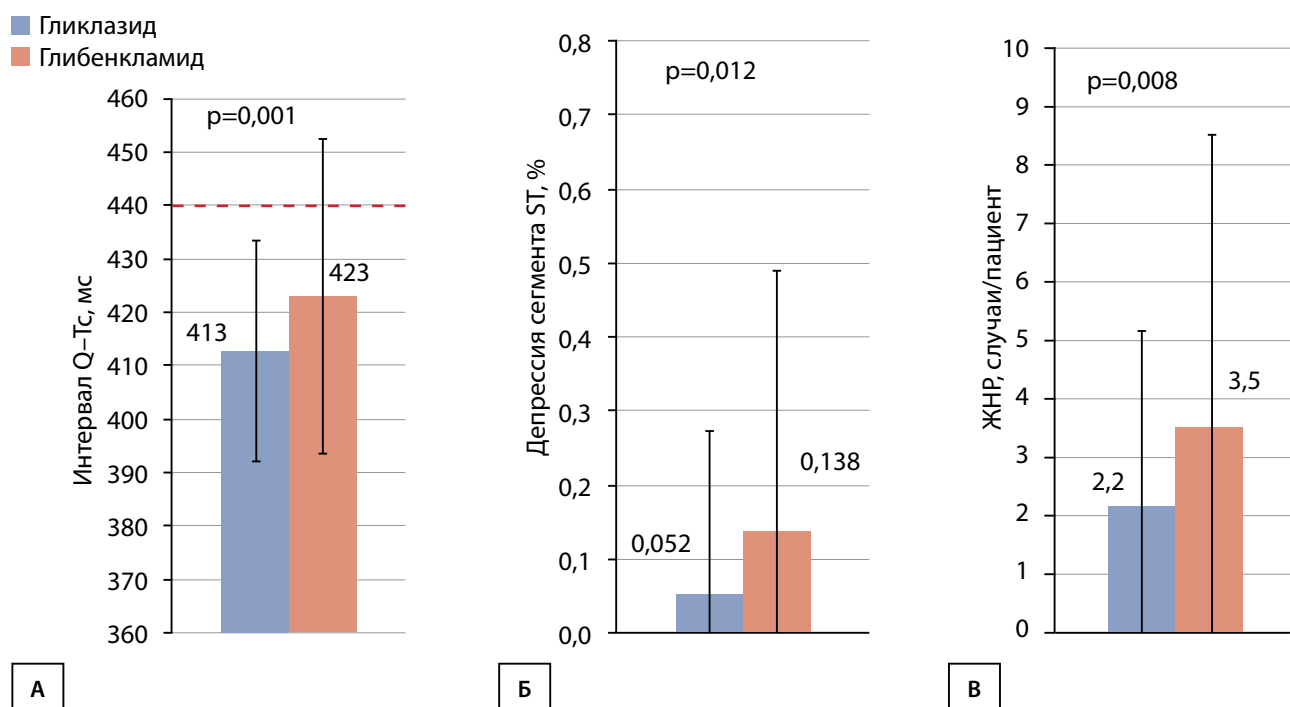


Рис. 2. Кардиологические показатели глюкокардиомониторирования (длительность интервала Q–Tс (а), частота депрессии сегмента ST (б) и желудочковых аритмий (в)) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в основной и контрольной группах.

Таблица 3. Коррелятивные зависимости между кардиологическими параметрами и параметрами вариабельности гликемии в основной (а) и контрольной (б) группах приема препаратов сульфонилмочевины. Зеленые ячейки — коррелятивные связи средней силы, лиловые ячейки — сильные корреляции

Параметры	ЭС	Q-Tc	dST	TIR- HYPER	TIR- NORMO	TIR- HYPO	SD	ПП≥4	Av GI	Min GI	Max GI	CV
а) Основная группа «Гликлазид»												
HbA _{1c} , %	0,487	0,094	-0,051	0,605	-0,593	-0,100	0,476	0,561	0,493	0,221	0,523	0,243
Экстрасистолы, кол-во/пациент		0,239	0,109	1,000	-0,611	0,275	0,501	0,712	0,386	0,032	0,505	-0,611
Длительность интервала Q-Tc, мс			0,141	0,083	-0,118	0,323	0,207	0,182	0,067	-0,211	0,109	-0,118
Депрессия сегмента ST, доля				0,052	-0,075	0,226	0,138	0,123	-0,006	-0,012	0,001	-0,075
TIR-HYPER, %					-0,994	-0,051	0,549	0,581	0,774	0,286	0,727	0,178
TIR-NORMO, %						-0,051	-0,568	-0,593	-0,758	-0,246	-0,717	-0,210
TIR-HYPO, %							0,196	0,117	-0,134	-0,399	-0,096	0,298
SD, ммоль/л								0,584	0,518	-0,149	0,604	0,831
Перепады гликемии > 4 ммоль/л/ч									0,488	0,013	0,639	0,364
Средняя гликемия, ммоль/л										0,339	0,794	-0,017
Минимальная гликемия, ммоль/л											0,146	-0,340
Максимальная гликемия, ммоль/л												0,184
б) Контрольная группа «Глибенкламид»												
HbA _{1c} , %	0,437	0,145	0,071	-0,029	-0,424	-0,094	0,159	0,211	0,475	0,319	0,335	-0,096
Экстрасистолы, кол-во/пациент		0,175	0,172	1,000	-0,405	0,206	0,266	0,686	0,225	0,064	0,400	0,160
Длительность интервала Q-Tc, мс			0,318	0,066	-0,161	0,392	0,240	0,147	-0,038	-0,414	0,164	0,226
Депрессия сегмента ST, доля				0,016	-0,132	0,454	0,104	0,071	-0,108	-0,326	0,080	0,129
TIR-HYPER, %					-0,971	-0,219	0,443	0,440	0,708	0,399	0,606	-0,032
TIR-NORMO, %						-0,008	-0,492	-0,493	-0,638	-0,280	-0,614	-0,069
TIR-HYPO, %							0,180	0,162	-0,343	-0,545	-0,009	0,424
SD, ммоль/л								0,458	0,370	-0,135	0,637	0,736
Перепады гликемии > 4 ммоль/л/ч									0,398	0,083	0,565	0,221
Средняя гликемия, ммоль/л										0,589	0,752	-0,248
Минимальная гликемия, ммоль/л											0,246	-0,440
Максимальная гликемия, ммоль/л												0,167

Примечания: ЭС — экстрасистолы, ПП — перепады гликемии > 4 ммоль/л/ч; TIR-NORMO — нормогликемический диапазон; TIR-HYPER — гипергликемический диапазон; TIR-HYPO — гипогликемический диапазон; SD — стандартное отклонение; dST — депрессия ST; Av GI — средний уровень гликемии; Min GI — средний уровень минимальной гликемии; Max GI — средний уровень максимальной гликемии; CV — коэффициент вариации

Таблица 4. Исходы, развившиеся в пятилетний период после непрерывного мониторингирования гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, принимающих гликлазид и глибенкламид (по данным глюкокардиомониторирования)

Показатель	Основная группа «Гликлазид»	Контрольная группа «Глибенкламид»	p
Общая смертность, случаи/100 пациенто-лет	0,12 [0; 1,74]	0,76 [0; 4,62]	0,062
Сердечно-сосудистая смертность, случаи/100 пациенто-лет	0,12 [0; 1,74]	0,62 [0; 4,08]	0,122
Инфаркт миокарда за последние 5 лет, случаи/100 пациенто-лет	1,56 [0; 6,94]	2,00 [0; 8,02]	0,193
Инсульт головного мозга за последние 5 лет, случаи/100 пациенто-лет	0,78 [0; 4,66]	0,76 [0; 4,62]	0,169
ХСН, случаи/100 пациенто-лет	0,52 [0; 3,72]	1,24 [0; 6,06]	0,139
МАСЕ, случаи/100 пациенто-лет	2,46 [0; 10,1]	2,62 [0; 9,38]	0,095
Тяжелые гипогликемии на дому, случаи/100 пациенто-лет	2,46 [0; 9,06]	7,24 [0; 16,88]	<0,001

ОБСУЖДЕНИЕ

Представлено уникальное исследование, направленное на достижение оптимизации управления СД2 с позиции реализации кардиопротекции при приеме ПСМ — наиболее часто используемого в реальной клинической практике класса сахароснижающих препаратов. При проведении глюкокардиомониторирования показано преимущество приема гликлазида (оригинального препарата Диабетон МВ), позволившего улучшить гликемический контроль и минимизировать сердечно-сосудистые осложнения в сравнении с традиционно эталонным ПСМ — глибенкламидом. Прослежены отдаленные сердечно-сосудистые исходы терапии ПСМ, наиболее благоприятные при использовании гликлазида в сравнении с глибенкламидом.

Следует отметить, что успехи в управлении СД2 в реальной клинической практике после появления профессионального НМГ стали революционными. Между тем выполнение НГМ предполагало «изолированную» оценку только гликемического контроля, что отражало превалирование глюкозоцентричного подхода [7]. Однако с выбором наиболее оптимальной методики анализа данных НГМ было связано создание мощной методологической базы для расчета показателей variability гликемии, совершенствование которой продолжается [8]. Эмпирически показано, что variability гликемии коррелирует с присоединением и прогрессированием осложнений СД2, прежде всего — сердечно-сосудистых. Однако внутренняя связь между variability гликемии и развитием осложнений СД2 не была детализирована.

В представленном исследовании продемонстрировано более выраженное снижение variability гликемии при использовании гликлазида в сравнении с глибенкламидом. Variability гликемии как критерий качества гликемического контроля была оценена по показателю variability гликемии CV и системе TIR. Показано, что у пациентов основной группы, принимающих гликлазид, показатель CV с учетом доверительного ин-

тервала не превысил отрезную точку 36% [9]. При этом в контрольной группе средний показатель CV с учетом доверительного интервала превысил целевые значения, что свидетельствовало об ухудшении гликемического контроля. У пациентов основной группы отмечено достижение целевого времени нахождения в диапазоне нормогликемии >70%, установленного Международным консенсусом «International Consensus on Time in Range» [10]. При этом у пациентов контрольной группы целевое значение TIR-NORMO не находилось в целевом диапазоне (табл. 2). В представленном наблюдательном исследовании с точки зрения глюкокардиомониторирования показана эффективность приема гликлазида. Это согласуется с данными международных наблюдательных исследований, одним из которых является недавно завершённое международное наблюдательное исследование EASYDia, оценившее влияние титрации дозы гликлазида медленного высвобождения на эффективность терапии СД2 [11].

Методика глюкокардиомониторирования позволила детализировать глубинную ассоциацию между повышением variability гликемии и развитием сердечно-сосудистых заболеваний. В исследовании установлено, что развитие гипогликемий при приеме ПСМ вызывает удлинение интервала Q–Tс и депрессию интервала S–T. Развитие ЖНП ассоциируется с синхронно зарегистрированными по данным гликемического профиля эпизодами гипогликемии и высокой гипергликемии. Обнаружено, что прием гликлазида в сравнении с глибенкламидом характеризуется меньшей частотой развития гипогликемий и соответственно — менее выраженным удлинением интервала Q–Tс и меньшей частотой развития депрессии S–T. При проведении метаанализа 229 рандомизированных контрольных исследований, в которых приняли участие 121 914 пациентов с СД2, A. Maloney и соавт. [12] выявлены меньшая частота развития гипогликемий и снижение относительного риска в 3 раза при приеме гликлазида в сравнении с глибенкламидом.

Важно отметить, что развитие гипогликемий следует рассматривать как точку, находящуюся на пересечении

гликемического контроля и риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД2 [13]. Выход из целевого диапазона TIR-NORMO и повышение варибельности гликемии сопровождаются развитием кардиологических эпизодов, частота которых различается при приеме различных представителей класса ПСМ. Между тем гипогликемии традиционно рассматриваются как класс-специфический эффект ПСМ. Повторяющиеся гипогликемии определяют закономерное присоединение сердечно-сосудистых осложнений.

Показано, что нарушение процесса ишемического preconditionирования обусловлено закрытием АТФ-зависимых калиевых каналов в миокарде под действием ПСМ, рассматриваемых в качестве их ингибиторов [14]. β -клетки и кардиомиоциты имеют одинаковые Kir6.2-субъединицы и различные рецепторы к сульфонилмочевине — SUR1 и SUR2A соответственно. Следует отметить, что гликлазид характеризуется большей селективностью в отношении панкреатического рецептора SUR1, взаимодействуя с ним более предпочтительно, чем с SUR2A рецепторами кардиомиоцитов. В отношении воздействия на панкреатические и миокардиальные АТФ-зависимые калиевые каналы гликлазид является в 10 раз более селективным в сравнении с глибенкламидом [15]. Таким образом, гликлазид не только не оказывает негативного влияния на сердечно-сосудистый риск, а наоборот, обеспечивает профилактику макрососудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт). Последнее обстоятельство обусловлено блокированием под действием гликлазида АТФ-зависимых кальциевых каналов (также регулируемых SUR1), экспрессия которых усиливается при повреждении головного мозга.

Тяжелые гипогликемии ассоциированы с развитием тяжелых сердечно-сосудистых и неврологических осложнений, повышением смертности и летальности. Гипогликемии характеризуются проаритмогенным действием, пролонгируя интервал Q-Tс и увеличивая нагрузку кальцием. Удлинение интервала Q-Tс обуславливает процесс реполяризации и является «ключевым» фактором риска развития аритмии. Отмечается нарушение автономной регуляции сердца, гиперкатехоламинемия и гипокалиемия. Частота развития тяжелых гипогликемий при приеме различных представителей ПСМ определяет долгосрочные исходы их использования [16].

Установлено, что интегральный показатель HbA_{1c} в большинстве рассмотренных наблюдений менее точно прогнозирует развитие гипогликемий в сравнении с параметрами варибельности гликемии. Для более точного прогнозирования развития гипогликемий предпочтительно использование параметров варибельности гликемии. Продемонстрирована коррелятивная связь средней силы между уровнем HbA_{1c} и временем нахождением в диапазоне как гипо-, так и гипергликемий. Между тем более низкий уровень HbA_{1c} ассоциируется с большей частотой развития гипогликемий.

В данном исследовании была отмечена сопоставимая невысокая частота развития нефатальных инсультов головного мозга при использовании гликлазида и глибенкламида, что является отражением продолжающейся дискуссии о положительном влиянии введения малых доз глибенкламида на нейропротекцию, сопоставимом с назначением глюкокортикостероидов [17]. В настоящее

время выявляются все новые факторы, влияющие на варибельность гликемии. Так, появились данные о вовлечении в процесс гликолиза и гидролиза гликлазида кишечной микрофлоры, индивидуальность взаимодействия которой с пробиотиками, например, дезоксихолевой кислотой, определяет индивидуальность действия ПСМ и нивелирование высокой варибельности гликемии [18]. Установлено также, что представители класса ПСМ, за исключением гликлазида, оказывают влияние на рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами γ PRRAs, способствуя набору массы тела [19].

Сердечно-сосудистые исходы терапии ПСМ, прослеженные в течение 5 лет, оказались более благоприятными при приеме гликлазида в сравнении с глибенкламидом. В основной группе пациентов сердечно-сосудистая смертность, определяющая уровень общей смертности, была в 6 раз ниже в сравнении с контрольной группой приема глибенкламида. В основной группе отмечена характерная тенденция к снижению случаев ХСН и развития инфаркта миокарда, при этом в группе гликлазида случаи инфаркта миокарда оказались нефатальными. Важно отметить, что при включении в схему сахароснижающей терапии гликлазида тяжелые гипогликемии на дому у пациентов с СД2 развивались в 3 раза реже, снижая риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (табл. 3). Таким образом, было подтверждено отмеченное ранее в наблюдательных исследованиях статистически значимое снижение риска развития гипогликемий при приеме гликлазида. Например, в когортном исследовании Clinical Practice Research Datalink (CPRD), включившем 121 869 британских пациентов с СД2, принимающих пероральную сахароснижающую терапию, из которых 13 379 принимали ПСМ, в том числе 11 283 — гликлазид (электронные карты базы данных Clinical Practice Research Datalink), скорректированное отношение шансов развития первого инфаркта миокарда на фоне приема глибенкламида составило 1,71 [0,70–4,17] при рассмотрении гликлазида в качестве активного препарата сравнения [20].

Ограничения исследования

Ограничениями исследования явились невключение пациентов с длительностью установления диагноза СД2 менее 1 года, а также наблюдение за пациентами и оценка сердечно-сосудистых исходов терапии ПСМ в течение 5 лет, а не более длительного периода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В течение многих десятилетий предшествовавшего использования в диабетологии ПСМ была предоставлена многогранная оценка эффективности и безопасности использования различных представителей класса. Одним из основных нежелательных явлений при этом является развитие ПСМ-ассоциированных гипогликемий, рассматриваемых как триггерное звено патогенетической цепи присоединения сердечно-сосудистых осложнений СД2. Использование профессионального глюкокардиомониторирования позволило синхронизировать параметры варибельности гликемии и сердечно-сосудистые показатели, выявить корреляции между ними и охарактеризовать факторы, определяющие сердечно-сосудистую

безопасность у пациентов с СД2. Показано, что современные представители секретаторов, в частности гликлазид, характеризуются снижением частоты развития ПСМ-ассоциированных гипогликемий, патогенетически обуславливающих присоединение сердечно-сосудистых осложнений СД2. Так, при использовании гликлазида (оригинальный препарат Диабетон МВ) выявлено статистически значимое снижение вариабельности гликемии в сравнении с глибенкламидом, а именно — снижение стандартного отклонения SD и коэффициента вариации CV, уменьшение времени нахождения в диапазоне гипогликемий, меньший минимальный и максимальный уровень гликемии, меньшее число перепадов гликемии, превышающих 4 ммоль/л/ч. При этом показатели вариабельности гликемии коррелировали с сердечно-сосудистыми показателями. Прием гликлазида (оригинального препарата Диабетон МВ) ассоциировался с более безопасным кардиологическим профилем — отмечены меньшая продолжительность интервала Q–Tс, снижение частоты развития депрессии сегмента ST, а также снижение частоты развития ЖНП. При оценке долгосрочных кардиологических исходов в пятилетний период наблюдения показано, что наибольший вклад в величину общей смертности вносит сердечно-сосудистая смертность. При приеме гликлазида (оригинального препарата Диабетона МВ) в сравнении с глибенкламидом выявлено снижение случаев фатальных инфарктов миокарда и ин-

сультов, меньшая частота развития ХСН, снижение МАСЕ. Необходимо рекомендовать более широкое использование профессионального глюкокардиомониторирования в реальной клинической практике для персонализации индивидуальных целей сахароснижающей терапии и выбора оптимальной схемы сахароснижающей терапии с учетом кардиопревентивного подхода, направленного на минимизацию вариабельности гликемии, частоты гипогликемий и сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД2.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ.

Источник финансирования. Исследование было выполнено частично в рамках стационарного обследования пациентов и частично за счет личных средств автора.

Конфликт интересов. Аметов А.С., Черникова Н.А. участвуют в научных докладах компании «Сервье» в рамках договора. Камынина Л.Л., Сычев Д.А. декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Черникова Н.А. — сбор данных, анализ результатов, написание текста; Камынина Л.Л. — анализ результатов, написание текста; Аметов А.С. — концепция, редактирование и финальное утверждение рукописи; Сычев Д.А. — концепция, редактирование и финальное утверждение рукописи. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Мирзаев К.Б., Федоринов Д.С., Иващенко Д.В., Сычев Д.А. Мультиэтнический анализ кардиологических фармакогенетических маркеров генов цитохрома P450 и мембранных транспортеров в российской популяции // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2019. — Т. 15. — №3. — С. 393-406. [Mirzaev KB, Fedorinov DS, Ivashchenko DV, Sychev DA. Multi-Ethnic Analysis of Cardiac Pharmacogenetic Markers of Cytochrome P450 and Membrane Transporters Genes in the Russian Population. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019; 15(3):393-406. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-3-393-406>
2. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JL, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes Management Algorithm — 2019 Executive Summary. *Endocr Pract*. 2019; 25(1):69-100. doi: <https://doi.org/10.4158/CS-2018-0535>
3. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018; 41(12):2669-2701. doi: <https://doi.org/10.2337/dci18-0033>
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: Клинические рекомендации (Вып. 9) // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №51. — С. 1-144. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus*. 2019; 22(51):1-144 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM22151>
5. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020; 41(2):255-323. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>
6. Аметов А.С., Парнес Е.А., Черникова Н.А., Ермакова Е.А. Сердечно-сосудистые риски при сахарном диабете // *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. — 2013. — №2. — С. 17-26. [Ametov AS, Parnes EYa, Chernikova NA, Ermakova EA. Cardiovascular risks in diabetes. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye*. 2013; 2:38-43. (In Russ.)].
7. Аметов А.С., Камынина Л.Л., Нажмудинова П.К. Клинические аспекты применения непрерывного мониторинга гликемии в диабетологии // *РМЖ*. — 2013. — Т. 21. — №28 — С. 1401-1404. [Ametov AS, Kamynina LL, Nazhmutdinova PK. Clinical aspects of Use of Continuous Glucose Monitoring in Diabetology. *RMJ*. 2013; 21(28):1401-1404. (In Russ.)].
8. Черникова Н.А., Камынина Л.Л., Аметов А.С. Современная парадигма оценки интегральных показателей и вариабельности гликемии: роль в управлении сахарным диабетом 2 типа // *Медицинский совет*. — 2019. — №4. — С. 38-43. [Chernikova NA, Kamynina LL, Ametov AS. The modern paradigm for assessment of the integral parameters and the glycemic variability - the role for the type 2 diabetes mellitus management. *Med Counc*. 2019; 4:38-43. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-38-43>
9. Danne T, Nimri R, Battelino T, et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. 2017; 40(12):1631-1640. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-1600>
10. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019; 42(8):1593-1603. doi: <https://doi.org/10.2337/dci19-0028>
11. Трубицына Н.П., Шестакова М.В. Обзор результатов международного наблюдательного исследования EASYDia. Влияние титрации дозы Диабетона МВ на эффективность терапии сахарного диабета 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №2. — С. 159-164. [Trubitsyna NP, Shestakova MV. Review of the results of the EASYDia international observational study. The effect of dose titration of Diabeton MV on the effectiveness of treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2019; 22(2):159-164. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10185>
12. Maloney A, Rosenstock J, Fonseca V. A Model-Based Meta-Analysis of 24 Antihyperglycemic Drugs for Type 2 Diabetes: Comparison of Treatment Effects at Therapeutic Doses. *Clin Pharmacol Ther*. 2019; 105(5):1213-1223. doi: <https://doi.org/10.1002/cpt.1307>
13. Silbert R, Salcido-Montenegro A, Rodriguez-Gutierrez R, et al. Hypoglycemia Among Patients with Type 2 Diabetes: Epidemiology, Risk Factors, and Prevention Strategies. *Curr Diab Rep*. 2018; 18(8):53. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1018-0>

14. Rahmi Garcia RM, Rezende PC, Hueb W. Impact of hypoglycemic agents on myocardial ischemic preconditioning. *World J Diabetes*. 2014; 5(3):258-266. doi: <https://doi.org/10.4239/wjd.v5.i3.258>
15. Leonard CE, Hennessy S, Han X, et al. Pro- and Antiarrhythmic Actions of Sulfonylureas: Mechanistic and Clinical Evidence. *Trends Endocrinol Metab*. 2017; 28(8):561-586. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2017.04.003>
16. Douros A, Yin H, Yu OHY, Filion KB, et al. Pharmacologic Differences of Sulfonylureas and the Risk of Adverse Cardiovascular and Hypoglycemic Events. *Diabetes Care*. 2017; 40(11):1506-1513. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-0595>
17. Hussien NR, Al-Naimi MS, Rasheed HA, et al. Sulfonylurea and neuroprotection: The bright side of the moon. *J Adv Pharm Technol Res*. 2018; 9(4):120-123. doi: https://doi.org/10.4103/japtr.JAPTR_317_18
18. Đanić M, Stanimirov B, Pavlović N, et al. Transport and Biotransformation of Gliclazide and the Effect of Deoxycholic Acid in a Probiotic Bacteria Model. *Front Pharmacol*. 2019; 10:1083. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01083>
19. Banerjee D, Bharaj HS, Banerjee M. PPARγ Agonistic Activity of Sulphonylureas. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2019; 19(4):467-471. doi: <https://doi.org/10.2174/1871530319666190103125534>
20. van Dalem J, Brouwers MCGJ, Stehouwer CDA, et al. Risk of a first-ever acute myocardial infarction and all-cause mortality with sulphonylurea treatment: A population-based cohort study. *Diabetes, Obes Metab*. 2018; 20(4):1056-1060. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13168>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Черникова Наталья Альбертовна**, к.м.н., доцент [Natalia A. Chernikova, MD, PhD, associate professor];
адрес: Россия, 125315, Москва, ул. Часовая, д. 20 [address: 20, Chasovaya Street, 125315 Moscow, Russia];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0562-8396>; eLibrary SPIN: 5043-5759; e-mail: nachendo@gmail.com

Камынина Людмила Леонидовна, к.м.н. [Liudmila L. Kamynina, MD, PhD];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1217-545X>; eLibrary SPIN: 4567-9989; e-mail: petrology@yandex.ru

Аметов Александр Сергеевич, д.м.н., профессор [Alexander S. Ametov, MD, PhD, Professor];
телефон: +7 (495) 531-30-40 доб. 1252; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7936-7619>; eLibrary SPIN: 9511-1413;
e-mail: endocrin@mtu-net.ru

Сычев Дмитрий Алексеевич, д.м.н., профессор, профессор РАН, академик РАН [Dmitry A. Sychov, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>; eLibrary SPIN: 4525-7556; e-mail: dmitry.alex.sychov@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ

Черникова Н.А., Камынина Л.Л., Аметов А.С., Сычев Д.А. Клинические аспекты использования препаратов сульфонил-мочевин с позиции кардиопротективного подхода у пациентов с сахарным диабетом 2 типа по данным глюкокардиомониторирования // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №4. — С. 378-387. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12902>

TO CITE THIS ARTICLE:

Chernikova NA, Kamynina LL, Ametov AS, Sychov DA. The clinical aspects of the sulphonylurea compounds from the position of the cardioprotective approach at patient with type 2 diabetes, using glucocardiomonitoring. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(4):378-387. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12902>

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ТЕРАПИИ ГЕМОДИАЛИЗОМ



© Т.Н. Маркова^{1,2}, В.О. Яворская^{1*}

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

²Городская клиническая больница №52, Москва

На сегодня достаточно много научных работ, посвященных роли нарушений углеводного обмена (НУО) в развитии терминальной хронической почечной недостаточности (тХПН), в то же время остается малоизученным вопрос влияния хронической болезни почек (ХБП) на развитие углеводных сдвигов, особенно у больных на заместительной почечной терапии (ЗПТ). Ежегодное неуклонное возрастание количества пациентов с тХПН без сахарного диабета (СД), нуждающихся в диализной терапии, приводит к увеличению интереса и необходимости изучения углеводного статуса у данных пациентов. Известно, что гипергликемия у больных без СД на гемодиализе (ГД) является predisposing фактором к развитию сердечно-сосудистых катастроф, ухудшающих качество жизни, а также увеличивающих смертность. Особенности метаболизма глюкозы у пациентов, получающих ЗПТ, не всегда позволяют адекватно оценить углеводный статус с помощью гликированного гемоглобина (HbA_{1c}).

В обзоре представлена актуальная информация по распространенности НУО у пациентов с терминальной ХБП без СД, получающих ЗПТ ГД, затронуты вопросы особенностей метаболизма глюкозы, интерпретации значений HbA_{1c} и гликированного альбумина, риска смертности у гемодиализных пациентов с различными НУО.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: заместительная почечная терапия; нарушения углеводного обмена; хроническая болезнь почек; сахарный диабет; гликированный альбумин

PREVALENCE OF CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS IN PATIENTS WITH END-STAGE RENAL DISEASE ON HEMODIALYSIS THERAPY

© Tatyana N. Markova^{1,2}, Victoria O. Yavorskaya^{1*}

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

²Moscow City Hospital 52, Moscow, Russia

There are quite a lot of scientific works today dedicated to the role of disorders carbohydrate metabolism (DCM) in the development of end-stage renal disease (ESRD), at the same time, the influence of chronic kidney disease (CKD) on the development of carbohydrate disorders remains insufficiently studied, especially in patients on renal replacement therapy (RRT). The annual steady increase in the number of patients with ESRD without diabetes mellitus (DM) requiring dialysis therapy leads to increased interest and the need to study carbohydrate status in these patients. It is known that hyperglycemia in patients without DM on hemodialysis (HD) is a predisposing factor to the development of cardiovascular accidents that worsen the quality of life and also increase mortality. The peculiarities of glucose metabolism in patients receiving RRT do not always allow adequate assessment of carbohydrate status using glycated hemoglobin (HbA_{1c}).

The review provides up-to-date information on the prevalence of DCM in patients with ESRD without DM receiving HD RRT, touches upon the peculiarities of glucose metabolism, interpretation of HbA_{1c} and glycated albumin values, and mortality risk in hemodialysis patients with various DCM.

KEYWORDS: renal replacement therapy; disorders of carbohydrate metabolism; chronic kidney disease; diabetes mellitus; glycated albumin

ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно обновляющиеся цифры международных регистров хронической болезни почек (ХБП) свидетельствуют о неуклонном возрастании количества пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью (тХПН) на заместительной почечной терапии (ЗПТ), а сахарный диабет (СД), в большей степени 2 типа, продолжает занимать одну из лидирующих позиций в причинах развития почечной недостаточности.

Так, в последнем ежегодном отчете Европейской Почечной Ассоциации — Европейской Ассоциации Диализа и Трансплантации (ERA-EDTA), включающем данные национальных и региональных регистров 34 стран, на конец 2019 г. у 21% больных ХБП, получающих ЗПТ, СД являлся причиной почечной недостаточности [1]. В США, согласно U.S. Renal Data System Report, распространенность СД среди пациентов с ХБП 4–5 стадий составила 46,8%, а у 60,6% пациентов, начавших ЗПТ в 2019 г., именно СД являлся причиной развития ХБП [2].

В Российской Федерации процент больных с СД на ЗПТ значительно ниже, чем в США, однако практически приблизился к европейскому показателю. Согласно сведениям Общероссийского регистра ЗПТ Российского диализного общества [3], также представленным в последнем отчете ERA-EDTA [1], на 31.12.2019 10 752 (18,2%) пациента из 59 153 получающих ЗПТ страдали СД [3]. Следует также отметить, что доля ГД в ЗПТ как в странах Европы (58%) [1], так и в России (78,4%) [3] занимает лидирующие позиции. Второе место в РФ отведено почечной трансплантации (17%), а на перитонеальный диализ (ПД) приходится лишь 4,6% [3]. В Европе почечная трансплантация также занимает второе место, однако процент пациентов выше в 2 раза (37%). Доля ПД аналогична российскому и составляет 5% [1].

Необходимость изучения и интерес к углеводному статусу пациентов с ХБП без СД, находящихся на ГД, возрастает ежегодно параллельно с увеличением количества таких пациентов [1, 4].

В немногочисленных исследованиях зарубежных авторов, посвященных нарушениям углеводного обмена (НУО) у диализных больных без СД в анамнезе, отмечается, что даже нарушенная гликемия натощак (НГН) или нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) повышают риск смертности в краткосрочной перспективе [5].

Данный обзор посвящен изучению вопросов распространенности НУО у пациентов с тХПН без СД в анамнезе, получающих ЗПТ ГД, а также описаны особенности интерпретации некоторых лабораторных маркеров углеводного обмена у диализных пациентов. Поиск информации осуществлялся в базах данных PubMed, eLibrary, поисковой системе Google, с использованием ключевых слов: глюкоза, гемодиализ, заместительная почечная терапия, хроническая болезнь почек, сахарный диабет, нарушенная толерантность к глюкозе, гликемия натощак, гликированный альбумин, гликированный гемоглобин.

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ГЛЮКОЗЫ И ИНТЕРПРЕТАЦИИ ЗНАЧЕНИЙ БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ С ХБП БЕЗ СД, ПОЛУЧАЮЩИХ ЗПТ ГД

На сегодня достоверно известно, что почки наравне с печенью принимают ключевое участие в поддержании метаболизма глюкозы [6]. Так, в почках осуществляется не только реабсорбция молекул глюкозы в проксимальных канальцах через натрий-глюкозные котранспортеры, но и образование глюкозы из неуглеводных соединений [7]. Также почки поддерживают гомеостаз глюкозы благодаря регуляции метаболизма молекул инсулина. В почках осуществляется инактивация до 40% молекул инсулина с помощью клубочковой фильтрации или диффузии молекул из просвета перитубулярных капилляров в эпителиальные клетки с дальнейшим разрушением под действием инсулиновой протеазы, лизосомальных ферментов [8]. Таким образом, у пациентов с почечной недостаточностью происходит снижение клиренса эндогенного инсулина, что является фактором риска развития гипогликемии вследствие уменьшения потребности в инсулине из-за увеличения его периода

полураспада [9]. Снижение почечного глюконеогенеза из-за ухудшения функции почек также является одним из факторов риска развития гипогликемии у пациентов с ХБП без СД [8, 9]. Так, в ретроспективном когортном исследовании с участием 243 222 пациентов с ХБП гипогликемия была зафиксирована как у пациентов с СД (10,72/100 пациенто/месяцев), так и без СД (3,46/100 — пациенто/месяцев) [10].

У пациентов с ХБП на ЗПТ ГД без СД также описываются факторы риска, приводящие к увеличению уровня глюкозы крови. Доказано, что инсулинорезистентность (ИР) является неотъемлемым компонентом и одним из ключевых факторов риска развития гипергликемии у больных с ХБП [11]. Снижение чувствительности к инсулину и компенсаторно повышенный уровень инсулина у пациентов с ХБП также могут привести к манифестации СД [12, 13]. В обзорной статье Н.Ху и соавт. отметили, что основными причинами, приводящими к снижению чувствительности к инсулину у пациентов с ХБП, являются: анемия, воспаление, оксидативный стресс, дефицит витамина D, метаболический ацидоз, уремическая интоксикация, нездоровый образ жизни [11]. У гемодиализных больных наличие ИР значительно увеличивает частоту возникновений сердечно-сосудистых событий [14, 15].

М. Guthoff и соавт. в когортном оригинальном исследовании изучили особенности метаболизма глюкозы у гемодиализных пациентов без СД [12]. Сравнение проводилось с группой больных с нормальной почечной функцией без НУО. Авторы выявили, что у пациентов с ХБП без СД, получающих ЗПТ, значительно снижена чувствительность к инсулину ($P=0,009$) и повышена секреция инсулина ($P=0,003$), в том числе, за счет влияния уровней триглицеридов ($P<0,0001$) и липопротеидов высокой плотности ($P<0,0001$). Также в группе с ХБП без СД зафиксированы более низкие показатели гликемии натощак в сравнении с группой без нарушения функции почек (4,8 vs 5,2 ммоль/л, $P<0,0001$) [12].

Некоторые авторы в развитии ИР при ХБП отмечают влияние провоспалительных маркеров. Так, Х. Ви и соавт. в кросс-секционном исследовании с участием 79 пациентов с тХПН без СД выявили положительную корреляционную зависимость между уровнем провоспалительного маркера интерлейкина 1 β и ИР [16].

Часто встречающийся метаболический синдром и ожирение у пациентов с ХБП являются дополнительными факторами риска развития гипергликемии вследствие усугубления ИР и снижения скорости клубочковой фильтрации [17]. В то же время известно, что пациенты с ожирением и метаболическим синдромом имеют больший риск прогрессирования ХБП (ОР 1,53; $P=0,03$), в сравнении с пациентами без ожирения и метаболического синдрома. Также риск ухудшения ХБП имеют пациенты с ожирением и при отсутствии метаболического синдрома (ОР 1,97; $P=0,01$) [17].

Кроме того, процедура гемодиализа может вызывать как снижение, так и повышение уровня глюкозы в крови у пациентов на ЗПТ. Так, гипогликемия, вызванная диффузией молекул глюкозы в эритроциты во время проведения сеанса ЗПТ, приводит к развитию гипергликемии из-за активации контррегуляторных гормонов [18]. Также сама процедура гемодиализа для

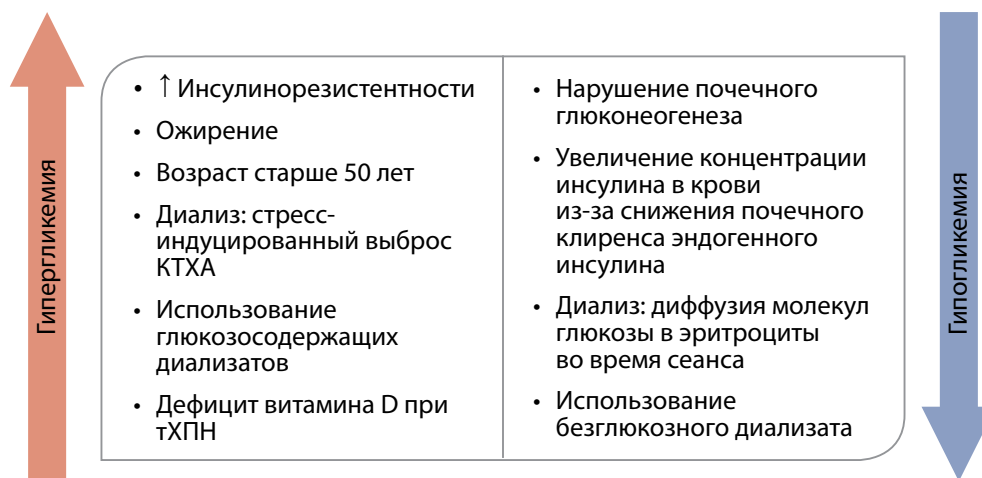


Рисунок 1. Факторы риска, приводящие к гипер- или гипогликемии у пациентов с хронической болезнью почек без сахарного диабета, получающих заместительную почечную терапию гемодиализом. КТХА — катехоламины, тХПН — терминальная хроническая почечная недостаточность. Адаптировано из Rhee и соавт. [9].

пациентов является стрессовым фактором, приводящим к непосредственному повышению значения глюкозы вследствие выброса катехоламинов в кровь [19]. Использование безглюкозного диализата на фоне длительной процедуры ГД без употребления углеводов может приводить к гипогликемии [20], в то время, как процедура ГД может являться фактором риска развития гипергликемии [21].

Недостаточность витамина D у больных с тХПН и ИР также вносит свой вклад в развитие гипергликемии у данной группы пациентов [22].

Основные факторы риска, приводящие к изменению значений гликемии у пациентов с ХБП без СД, получающих ЗПТ ГД, представлены на рисунке 1.

Золотым стандартом в оценке углеводного статуса, признанным ВОЗ, является гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) [23]. В рекомендациях ADA (American Diabetes Association) [24], в 10-ом выпуске отечественных «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [25] отмечено, что при значении $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ в сочетании с явными симптомами острой метаболической декомпенсации выставляется диагноз СД. Однако известно, что у пациентов с ХБП, находящихся на ЗПТ, HbA_{1c} может некорректно отображать реальную гликемическую картину из-за ложного снижения его значения, следовательно, снижать выявляемость СД. Среди причин, влияющих на лабильность показателей HbA_{1c} у пациентов с ХБП на гемодиализе, выделяют: анемию [26], снижение жизненного цикла эритроцита [27], накопление уремических токсинов [28]. Так, M. Guthoff и соавт. в когортном исследовании выявили значительно сниженные уровни HbA_{1c} в группе с ХБП на диализе без НУО в сравнении с пациентами с сохранной почечной функцией. Авторы отметили, что выявление нормальных значений HbA_{1c} не исключает наличие СД у диализных пациентов вследствие влияния вышеуказанных причин [12, 26–28]. Поэтому в последних национальных клинических рекомендациях «Лечение пациентов с ХБП 5 стадии методами гемодиализа и гемодильтрации» указано, что измерение глюкозы проводится 4 раза в год всем пациентам [29].

Несмотря на определенную недостоверность значений HbA_{1c} в оценке гликемического статуса у диализных

пациентов, данный показатель может использоваться для оценки риска смертности у больных с ХБП [30]. S. Ok и соавт. в рандомизированном контролируемом исследовании с участием 489 гемодиализных пациентов без СД выявили с помощью регрессионного анализа Кокса, что значение $HbA_{1c} > 5,04\%$ независимо ассоциировано как с общей (OR=3,60, 95% ДИ 1,57–8,27, $p=0,002$), так и с сердечно-сосудистой (OR=6,66, 95% ДИ 1,51–29,4; $p=0,01$) смертностями. С помощью метода Каплана–Мейера установили, что худший прогноз выживаемости имели пациенты с самым низким ($< 4,69\%$) и с самым высоким показателями HbA_{1c} ($> 5,04\%$), период наблюдения составил 3 года [30].

P.P. Wu и соавт. представили интересные результаты, показывающие, что процедура диализа как таковая может являться протективным механизмом в развитии СД (выявлена значительная негативная корреляция между диализными пациентами и случаями впервые выявленного СД) [20]. Аналогично можно провести с так называемым «burnt-out diabetes» (выгоревший диабет). У гемодиализных пациентов с СД данный феномен приводит к снижению показателей гликемии, вплоть до нормогликемии и значению HbA_{1c} ниже целевого, и возможности уменьшения дозировки или отмены сахароснижающей терапии [31, 32], что связано с вышеописанным механизмом повышения концентрации инсулина из-за снижения его деградации почками. Однако у данного феномена есть и отрицательные моменты: гипогликемия является тяжелым осложнением, приводящим к ухудшению течения заболевания и прогнозу в целом у больных с СД [18, 24].

Альтернативой HbA_{1c} по мнению F.G. Martino и соавт., является гликированный альбумин (ГА) [33]. В оригинальном клиническом исследовании проводилось сравнение прогностической способности ГА и HbA_{1c} в выявлении гликометаболических отклонений у 160 гемодиализных пациентов. ГА показал большую прогностическую способность в выявлении новых случаев СД у гемодиализных пациентов. Чувствительность ГА к HbA_{1c} составила 84,77 против 39,51 ($p < 0,001$). Использование двух биохимических маркеров одновременно, по мнению авторов, необходимо в мониторинговании углеводного статуса у гемодиализных пациентов [33]. Также ГА может выступать в качестве предиктора ухудшения почечной

Таблица 1. Особенности показателей гликированного гемоглобина HbA_{1c} и гликированного альбумина для изучения углеводного обмена у больных с терминальной почечной недостаточностью

Показатель/критерии оценивания	Гликированный гемоглобин	Гликированный альбумин
1. Чувствительность	39,5%	84,7%
2. Подверженность влиянию внешних факторов	• Снижение эритропоэза и жизненного цикла эритроцита • Недостаточность/дефицит фолатов и витамина B₁₂ • Токсическая уремия • Механическое повреждение • Потребность в переливании крови	• Протеинурия • Не подвержен влиянию факторов, связанных с анемией
3. Период отражения гликемии	За предыдущие 3 мес	За предыдущий месяц

функции в популяции: наблюдается возрастание значения ГА при снижении скорости клубочковой фильтрации [34–36].

Однако значение ГА не лишено погрешности у пациентов с ХБП из-за влияния протеинурии [37]. Основные характеристики показателей ГА и HbA_{1c} их преимущества и недостатки при диагностическом использовании у пациентов с тХПН, обобщенные E. Dozio и соавт. в обзорной статье [38], представлены в таблице 1.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НУО У ГЕМОДИАЛИЗНЫХ БОЛЬНЫХ БЕЗ РАННЕЕ УСТАНОВЛЕННОГО ДИАГНОЗА СД

Количество работ, освещающих вопрос частоты возникновения предиабета и впервые выявленного СД у пациентов с тХПН, находящихся на ЗПТ ГД, незначительно [5, 20, 39–44].

В таблице 2 суммированы данные о распространенности НУО и риске смертности, связанной с гипергликемией, у пациентов на ГД без СД.

На сегодня обращает внимание, что большинство исследований, посвященных данной проблеме, выполнено в Тайване [5, 20, 41, 42, 44]. Это объясняется наличием в государстве Тайваньской национальной

базы данных исследований в области медицинского страхования, включающих сведения о диализных больных [40].

Имеются исследования, продемонстрировавшие, что ГД и тХПН увеличивают риск развития СД и смертности у пациентов без СД, получающих ЗПТ. Так, в продольном когортном исследовании в Тайване (51 487 пациентов, из них 47 880 на ГД) изучили влияние предиабета и СД у диализных больных на риск смертности в течение 10 лет, а также исследовали заболеваемость и распространенность СД [41]. Были сформированы три группы пациентов: 1-я группа — без СД (среди них 20 651 на ГД), 2-я группа — впервые выявленный СД (3044 на ГД), 3-я группа — ранее установленный СД (24 185 на ГД). Результаты показали, что за период наблюдения (около 10 лет) заболеваемость СД составила 29/1000 пациенто/лет (6%), а распространенность — 12,8% после начала сеансов ГД. Авторы отметили, что впервые выявленный СД повышает риск смертности на 10% (ОР 1,10; 95% ДИ 1,03–1,17) и ассоциирован с отсроченной смертностью у гемодиализных больных [41]. Кроме того, с каждым годом наблюдения риск развития СД увеличивался у диализных пациентов: от 4% в 1-й год наблюдения до 21% в 9-й год наблюдения. Авторы также отметили, что к факторам, увеличивающим вероятность развития

Таблица 2 Распространенность нарушений углеводного обмена у пациентов на гемодиализе без сахарного диабета

Авторы исследования/ Параметры исследования	M. Salifu и соавт. [43]	K. Tien и соавт. [41]	I. Wang и соавт. [44]	C. Chou и соавт. [42]	P. Wu и соавт. [20]	D. LinTan и соавт. [5]
Средний возраст пациентов	60,0±15,3	56,5±16,6	62,0	50,3±14,5	60,3±16,4	55,5±0,5
Заболеваемость СД у ГД-пациентов	20%	6%	не изучен	3,7%	4,4%	4,9%
Риск развития СД	не изучен	увеличен	снижен	увеличен	снижен	не изучен
Риск смертности	увеличен	увеличен на 10%	не изучен	не изучен	увеличен	увеличен
Распространенность СД у ГД пациентов	7,6%	12,8%	не изучен	не изучен	не изучен	не изучен

Примечания: ГД — гемодиализ, СД — сахарный диабет. Адаптировано из Yarragudi R. и соавт., 2019 [39].

СД относятся: гипертензия (ОР 1,08; 95% ДИ 1,00–1,17), острый инфаркт миокарда (ОР 1,26; 95% ДИ 1,14–1,38), ишемическая болезнь сердца (ОР 1,19; 95% ДИ 1,08–1,31) и хроническая обструктивная болезнь легких (ОР 1,20; 95% ДИ 1,07–1,35) [41].

D.T. Lin-Tan и соавт. представили результаты многоцентрового продольного исследования, продемонстрировавшие неблагоприятное влияние НТГ и НГН на краткосрочную смертность у пациентов на ЗПТ без СД [5]. После исключения других важных связанных факторов значительными факторами риска смерти в течение года являлись НГН (ОР 1,049; 95% ДИ 1,007–1,093; $P=0,0232$) или наличие НТГ (ОР 3,798; 95% ДИ 1,168–12,344; $P=0,0265$) [5]. В другом исследовании выявлено, что у пациентов на ГД увеличен риск развития впервые выявленного СД как в первые 6 мес после старта сеансов ($p<0,001$) со скорректированным ОР 1,41 [95% ДИ 1,12–1,78], так и после 6 мес от начала ГД ($p<0,001$) со скорректированным ОР 2,01 (95% ДИ 1,77–2,29) [42]. Авторы отметили, что развитие впервые выявленного СД ассоциируется с повышенным риском смертности с ОР 1,42 (95% ДИ 1,32–1,52; $p<0,001$) [43].

M.O. Salifu и соавт. в ретроспективном когортном исследовании изучили данные 59 340 гемодиализных пациентов после изучения United States Renal Data System (USRDS) [43]. Полученные результаты продемонстрировали, что распространенность впервые выявленного СД составляет 7,6%, а частота возникновения новых случаев СД в течение 3-летнего наблюдательного периода составила 20/1000 пациенто/лет. Впервые выявленный СД после инициации сеансов ГД повышал риск смертности в сравнении с группой без СД (ОР 1,20; 95% ДИ 1,14–1,25) [43].

Однако в ряде исследований описано, что ГД и тХПН уменьшают риск развития СД при сохраняющемся высоком уровне смертности. Так, по результатам общенационального ретроспективного когортного исследования в Тайване СД выявлен лишь у 97 из 2092 пациентов на ГД (коэффициент заболеваемости 8,69/1000 пациенто/лет), что значительно ниже, чем в группе сравнения (недиализные пациенты, коэффициент заболеваемости 15,88/1000 пациенто/лет) [20]. Диализная когорта имела меньший риск развития СД (4,89% vs 9,75%, $p<0,001$), однако выше уровень смертности (30,12% vs 14,03%, $p<0,001$) в течение наблюдательного периода длительностью около 5–6 лет в сравнении с пациентами без СД и без ХБП, не получающими ЗПТ [20].

Способ диализа также имеет значение в развитии НУО. При сравнении пациентов без СД, получающих ГД и ПД, риск развития СД был ниже в группе ГД (ОР 0,49; 95% ДИ 0,37–0,58; $p<0,0001$), чем в группе ПД (ОР 0,84; 95% ДИ 0,47–1,51; $p=0,56$). По мнению авторов, это связано с использованием глюкозосодержащего диализата для проведения процедуры ПД [20].

Сходные результаты с вышеупомянутым исследованием получили I.K. Wang и соавт. в ретроспективном когортном исследовании с участием 43 261 пациента без СД в анамнезе (из них 36 879 гемодиализных пациентов) при оценке риска возникновения впервые выявленного СД. Авторы также продемонстрировали, что пациенты с тХПН на ГД без СД подверже-

ны меньшему риску развития СД, нежели группа ПД (8,18/1000 пациенто/лет против 9,16/1000 пациенто/лет) [44]. C.Y. Chou и соавт. в наблюдательном когортном исследовании с участием 10 192 пациентов на ГД без СД получили противоположные результаты [42]. Так, более высокому риску возникновения СД подвержены пациенты на ГД, чем на ПД (частота возникновения 3,7/100 пациенто/лет и 2,4/100 пациенто/лет соответственно). Кроме того, на показатели углеводного обмена могут влиять диализные и недиализные дни. Так, в оригинальном кросс-секционном исследовании изучили гликемические различия в гемодиализные и негемодиализные дни у пациентов с ХБП (148 пациентов, из них 57 без СД) с использованием капиллярных глюкометров, а также частоту возникновения постгемодиализной гипергликемии (глюкоза через 2 ч после первого приема пищи во время гемодиализа $\geq 11,1$ ммоль/л) [21]. Результаты показали, что у гемодиализных пациентов с СД в анамнезе гипергликемия после процедуры встречается чаще, чем у пациентов без СД (72,5% vs 27,5%; ОР 4,5, ДИ 2,2–9,6), 11 пациентов (19,3%) без СД испытывали интрадиализную гипогликемию. В целом у пациентов без СД, получающих гемодиализ, наблюдались более низкие показатели гликемии как в диализные, так и недиализные дни. Но тем не менее, стоит отметить, что процент постдиализной гипергликемии у пациентов без СД составил 27,5% [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на различия полученных данных в исследованиях относительно риска развития СД у больных с тХПН на ГД, авторы схожи в одном мнении: впервые выявленные НУО у пациентов с ХБП без предшествующего анамнеза СД, находящихся на ГД, увеличивают риск смертности. Раннее выявление НУО у пациентов с ХБП без СД, получающих ЗПТ ГД, позволит отсрочить развитие микро- и макроваскулярных осложнений, тем самым увеличив продолжительность жизни и повысить ее качество [45]. В связи со склонностью гемодиализных пациентов к гипогликемии, а также некорректностью показателей HbA_{1c} требуется дальнейшее выявление более чувствительных маркеров НУО у данной группы пациентов и рассмотрение вопроса об их внедрении в рутинную практику.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Финансирование работы. 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. Маркова Т.Н. — концепция и дизайн статьи, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Яворская В.О. — сбор и обработка материалов, написание текста. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Boenink R, Astley ME, Huijben JA, et al. The ERA Registry Annual Report 2019: summary and age comparisons. *Clin Kidney J*. 2022;15(3):452-472. doi: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfab273>
2. Home USRDS [Internet]. USRDS. 2022 [cited 16 April 2022]. Available from: <http://usrd.org/>
3. Андрусев А.М., Томилина Н.А., Перегудова Н.Г., Шинкарев М.Б. Заместительная почечная терапия хронической болезни почек 5 стадии в Российской Федерации 2015–2019 гг. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества // *Нефрология и диализ*. — 2021. — Т. 23. — №3. — С. 255-329. [Andrusev AM, Tomilina NA, Peregudova NG, Shinkarev MB. Kidney replacement therapy for end Stage Kidney Disease in Russian Federation, 2015–2019. Russian National Kidney Replacement Therapy Registry Report of Russian Public Organization of Nephrologists "Russian Dialysis Society". *Nephrology and Dialysis*. 2021;23(3):255-329. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.28996/2618980120213255329>
4. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158765. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158765>
5. Lin-Tan D-T, Lin J-L, Wang L-H, et al. Fasting Glucose Levels in Predicting 1-Year All-Cause Mortality in Patients Who Do Not Have Diabetes and Are on Maintenance Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(8):2385-2391. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2006121409>
6. DeFronzo RA, Davidson JA, Del Prato S. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(1):514. doi: <https://doi.org/10.1111/j.14631326.2011.01511.x>
7. Мкртумян А.М., Маркова Т.Н., Мищенко Н.К. Роль почек в гомеостазе глюкозы // *Проблемы Эндокринологии*. — 2017. — Т. 63. — №6. — С. 385-391. [Mkrtyumyan A.M., Markova T.N., Mishchenko N.K. The role of the kidneys in glucose homeostasis. *Problems of Endocrinology*. 2017;63(6):385-391. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.14341/probl2017636385-391>
8. Legouis D, Faivre A, Cippà PE, de Seigneux S. Renal gluconeogenesis: an underestimated role of the kidney in systemic glucose metabolism. *Nephrol Dial Transplant*. 2022;37(8):1417-1425. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa302>
9. Rhee CM, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Glucose Homeostasis, Hypoglycemia, and the Burnt-Out Diabetes Phenomenon in Kidney Disease. *Semin Nephrol*. 2021;41(2):96-103. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2021.03.004>
10. Moen MF, Zhan M, Hsu VD, et al. Frequency of Hypoglycemia and Its Significance in Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(6):1121-1127. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.00800209>
11. Xu H, Carrero JJ. Insulin resistance in chronic kidney disease. *Nephrology*. 2017;22(6):31-34. doi: <https://doi.org/10.1111/nep.13147>
12. Guthoff M, Wagner R, Vosseler D, et al. Impact of end-stage renal disease on glucose metabolism—a matched cohort analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(4):670-676. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfx018>
13. Landau M, Kurella-Tamura M, Shlipak MG, et al. Correlates of insulin resistance in older individuals with and without kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(9):2814-2819. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq817>
14. Duong T Van, Shih C-K, Wong T-C, et al. Insulin Resistance and Cardiovascular Risks in Different Groups of Hemodialysis Patients: A Multicenter Study. *Biomed Res Int*. 2019;2019(9):1-9. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/1541593>
15. Dimitrijevic Z, Jovanovic A, Cvetkovic M, et al. Associations of Cardiovascular and All-Cause Mortality with Metabolic Syndrome in Hemodialysis Patients: A Prospective Single-Center Study. *Medicina*. 2019;55(10):694. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina55100694>
16. Bi X, Ai H, Wu Q, et al. Insulin Resistance Is Associated with Interleukin 1β (IL-1β) in Non-Diabetic Hemodialysis Patients. *Med Sci Monit*. 2018;24(10):897-902. doi: <https://doi.org/10.12659/MSM.906269>
17. Yun H-R, Kim H, Park JT, et al. Obesity, Metabolic Abnormality, and Progression of CKD. *Am J Kidney Dis*. 2018;72(3):400-410. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.02.362>
18. Abe M, Kalantar-Zadeh K. Haemodialysis-induced hypoglycaemia and glycaemic disarrays. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11(5):302-313. doi: <https://doi.org/10.1038/nrneph.2015.38>
19. Johnson S, Crane PB, Neil J, Christiano C. Coping with Intradialytic Events and Stress Associated with Hemodialysis. *Nephrol Nurs J*. 2019;46(1):1321
20. Wu P-P, Kor C-T, Hsieh M-C, Hsieh Y-P. Association between End-Stage Renal Disease and Incident Diabetes Mellitus—A Nationwide Population-Based Cohort Study. *J Clin Med*. 2018;7(10):343. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm7100343>
21. Khan AHKY, Zakaria NF, Abidin MAZ, Lim CTS, Kamaruddin NA. Glycemic Patterns and Factors Associated with Post-Hemodialysis Hyperglycemia among End-Stage Renal Disease Patients undergoing Maintenance Hemodialysis. *J ASEAN Fed Endocr Soc*. 2020;35(1):68-76. doi: <https://doi.org/10.15605/jafes.035.01.12>
22. Jean G, Souberbielle J, Chazot C. Vitamin D in Chronic Kidney Disease and Dialysis Patients. *Nutrients*. 2017;9(4):328. doi: <https://doi.org/10.3390/nu9040328>
23. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus: Abbreviated Report of a WHO Consultation [Internet]. PubMed. 2022 [cited 16 April 2022]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26158184/>
24. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2021 [published correction appears in Diabetes Care. 2021;44(9)]. *Diabetes Care*. 2021;44(S1):S15-S33. doi: <https://doi.org/10.2337/dc21-S002>
25. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (10-й выпуск) // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №51. — С. 1-235. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(S1):1-235 (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.14341/DM12802>
26. Sofue T, Nakagawa N, Kanda E, et al. Prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease in Japan: A nationwide, cross-sectional cohort study using data from the Japan Chronic Kidney Disease Database (J-CKD-DB). *PLoS One*. 2020;15(7):e0236132. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236132>
27. Vos FE, Schollum JB, Coulter CV, et al. Red Blood Cell Survival in Long-term Dialysis Patients. *Am J Kidney Dis*. 2011;58(4):591-598. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2011.03.031>
28. Macdougall IC. Role of uremic toxins in exacerbating anemia in renal failure. *Kidney Int*. 2001;59:S67-S72. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.59780067.x>
29. Строков А.Г., Гуревич К.Я., Ильин А.П., и др. Лечение пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии (ХБП 5) методами гемодиализа и гемодиализации. Клинические рекомендации // *Нефрология*. — 2017. — Т. 21. — №3. — С. 92-111. [Strokov GA, Gurevich KY, Ilyin AP, et al. Treatment of patients with chronic kidney disease stage 5 (CKD 5) by hemodialysis and hemodiafiltration. Clinical guidelines. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2017;21(3):92-111. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-3-92-111>
30. Ok ES, Asci G, Toz H, et al. Glycated hemoglobin predicts overall and cardiovascular mortality in non-diabetic hemodialysis patients. *Clin Nephrol*. 2014;82(09):173-180. doi: <https://doi.org/10.5414/CN108251>
31. Abe M, Hamano T, Hoshino J, et al. Is there a "burnt-out diabetes" phenomenon in patients on hemodialysis? *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;130(09):211-220. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.06.012>
32. Schexnayder CD, Agbahiwe S, Emelogo O. Burnt Out? The Phenomenon of Type 2 Diabetes Mellitus in End-Stage Renal Disease. *Fed Pract*. 2020 Dec;37(12):580-585. doi: <https://doi.org/10.12788/fp.0076>
33. Martino FG, Vitillo M, Pieri M, et al. Biomarkers of Glyco-Metabolic Control in Hemodialysis Patients: Glycated Hemoglobin vs. Glycated Albumin. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(7):712. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina57070712>
34. Duan N, Zhu SN, Li HX, et al. Assessment of Glycated Albumin as a Useful Indicator for Renal Dysfunction in Diabetic and Nondiabetic Population. *Clin Lab*. 2017;63(7):1129-1137. doi: <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2017.161224>
35. Huang C, Guo Q, Duan N, et al. Baseline Glycated Albumin Predicts the Renal Dysfunction in a Five-Year Prospective Population-Based Study. *Clin Lab*. 2020;66(07/2020). doi: <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2019.190634>
36. Ma WY, Wu CC, Pei D, et al. Glycated albumin is independently associated with estimated glomerular filtration rate in nondiabetic patients with chronic kidney disease. *Clin Chim Acta*. 2011;412(78):583-586. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2010.12.013>
37. Okada T, Nakao T, Matsumoto H, et al. Influence of proteinuria on glycated albumin values in diabetic kidney disease. *Intern Med*. 2011;50(1):23-29. doi: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.50.4129>

38. Dozio E, Corradi V, Proglia M, et al. Usefulness of glycated albumin as a biomarker for glucose control and prognostic factor in chronic kidney disease patients on dialysis (CKD-G5D). *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;140:9-17. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.03.017>
39. Yarragudi R, Gessl A, Vychytil A. New-Onset Diabetes Mellitus in Peritoneal Dialysis and Hemodialysis Patients: Frequency, Risk Factors, and Prognosis. A Review. *Ther Apher Dial.* 2019;23(6):497-506. doi: <https://doi.org/10.1111/17449987.12800>
40. Hsieh C-Y, Su C-C, Shao S-C, et al. Taiwan's National Health Insurance Research Database: past and future. *Clin Epidemiol.* 2019;11:349-358. doi: <https://doi.org/10.2147/CLEPS196293>
41. Tien K-J, Lin Z-Z, Chio C-C, et al. Epidemiology and Mortality of New-Onset Diabetes After Dialysis. *Diabetes Care.* 2013;36(10):3027-3032. doi: <https://doi.org/10.2337/dc12-2148>
42. Chou C-Y, Liang C-C, Kuo H-L, et al. Comparing Risk of New Onset Diabetes Mellitus in Chronic Kidney Disease Patients Receiving Peritoneal Dialysis and Hemodialysis Using Propensity Score Matching. *PLoS One.* 2014;9(2):e87891. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087891>
43. Salifu MO, Abbott KC, Aytug S, et al. New-Onset Diabetes after Hemodialysis Initiation: Impact on Survival. *Am J Nephrol.* 2010;31(3):239-246. doi: <https://doi.org/10.1159/000276542>
44. Wang IK, Lin CL, Chen HC, et al. Risk of new-onset diabetes in end-stage renal disease patients undergoing dialysis: analysis from registry data of Taiwan. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(4):670-675. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfx250>
45. Ahmadmehrabi S, Tang WHW. Hemodialysis-induced cardiovascular disease. *Semin Dial.* 2018;31(3):258-267. doi: <https://doi.org/10.1111/sdi.12694>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Яворская Виктория Олеговна**, аспирант [Victoria O. Yavorskaya, PhD student, endocrinologist]; адрес: Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1 [address: 20/1 Delegatskaja street, Moscow, 127473 Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8062-7847>; e-mail: victoria.tsuprova@gmail.com

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Маркова Т.Н., Яворская В.О. Распространенность нарушений углеводного обмена у пациентов с терминальной почечной недостаточностью на терапии гемодиализом // *Сахарный диабет.* — 2022. — Т. 25. — №4. — С. 388-394. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12920>

TO CITE THIS ARTICLE:

Markova TN, Yavorskaya VO. Prevalence of carbohydrate metabolism disorders in patients with end-stage renal disease on hemodialysis therapy. *Diabetes Mellitus.* 2022;25(4):388-394. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12920>

РЕГЕНЕРАЦИЯ β -КЛЕТОК ОСТРОВКОВОГО АППАРАТА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ



© Т.Е. Пылаев, И.В. Смышляева, Э.Б. Попыхова

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, г. Саратов, Россия

Сахарный диабет как 1-го, так и 2-го типа характеризуется прогрессирующей потерей массы β -клеток, что приводит к нарушению гомеостаза глюкозы. Оптимальной антидиабетической терапией было бы простое замещение утраченных клеток, но в настоящее время многими исследователями показано, что поджелудочная железа взрослых особей имеет ограниченный регенераторный потенциал. В связи с этим значительные усилия исследователей направлены на методы индукции пролиферации β -клеток, стимулирования образования β -клеток из альтернативных эндогенных источников и/или генерации β -клеток из плюрипотентных стволовых клеток. Также интенсивно изучаются факторы, регулирующие регенерацию β -клеток в физиологических или патологических условиях, такие как медиаторы, факторы транскрипции, сигнальные пути и потенциальные фармацевтические препараты.

В данном обзоре мы рассматриваем научные исследования последних лет, проведенные в области изучения развития и регенерации инсулинпродуцирующих клеток, полученных из экзогенных и эндогенных источников, и их использование в терапии сахарного диабета.

Поиск литературы при написании настоящего обзора осуществляли по базам данных РИНЦ, CyberLeninka, Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed за период с 2005 по 2021 гг. с использованием следующих ключевых слов: сахарный диабет, поджелудочная железа, регенерация, β -клетки, стволовые клетки, терапия сахарного диабета.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; поджелудочная железа; β -клетки; регенерация

REGENERATION OF β -CELLS OF THE ISLET APPARATUS OF THE PANCREAS. LITERATURE REVIEW

© Timofey E. Pylaev, Irina V. Smyshlyayeva, Era B. Popychova

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

Diabetes of both type 1 and type 2 is characterized by a progressive loss of β -cell mass, which contributes to the disruption of glucose homeostasis. The optimal antidiabetic therapy would be simple replacement of lost cells, but at present, many researchers have shown that the pancreas (PZ) of adults has a limited regenerative potential. In this regard, significant efforts of researchers are directed to methods of inducing the proliferation of β -cells, stimulating the formation of β -cells from alternative endogenous sources and/or the generation of β -cells from pluripotent stem cells. Factors that regulate β -cell regeneration under physiological or pathological conditions, such as mediators, transcription factors, signaling pathways and potential pharmaceuticals, are also being intensively studied.

In this review, we consider recent scientific studies carried out in the field of studying the development and regeneration of insulin-producing cells obtained from exogenous and endogenous sources and their use in the treatment of diabetes.

The literature search while writing this review was carried out using the databases of the RSIC, CyberLeninka, Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed for the period from 2005 to 2021. using the following keywords: diabetes mellitus, pancreas, regeneration, β -cells, stem cells, diabetes therapy.

KEYWORDS: diabetes mellitus; pancreas; β -cells; regeneration

ВВЕДЕНИЕ

Согласно последним данным Международной федерации диабета, примерно 463 млн взрослых людей страдают сахарным диабетом (СД), и, по оценкам, это число вырастет до 700 млн человек к 2045 г. С одной стороны, патогенетической основой СД является инсулиновая недостаточность, которая возникает из-за нарушения секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы (ПЖ), взаимодействия инсулина с рецепторным аппаратом клетки (инсулинорезистентность) либо с конформа-

ционными изменениями в молекуле инсулина; с другой стороны — возможны нарушения в работе системы, обеспечивающей поддержание состояния нормогликемии, и связано это прежде всего с уровнем секреции контринсулярных гормонов. Таким образом, в нарушении работы этого сложного физиологического механизма регуляции гликемии ключевую роль играет либо абсолютный дефицит (при СД 1 типа (СД1)), либо функциональная несостоятельность (при СД 2 типа (СД2)) инсулинпродуцирующих β -клеток. У людей с СД1 основной причиной потери β -клеток является их аутоиммунное разрушение.

У больных СД2 наблюдается как снижение массы β -клеток, так и нарушение их секреторной активности [1]. Однако специалистами не до конца изучено, что является первичным — уменьшение массы β -клеток, которое вызывает их дисфункцию, или дисфункция является причиной уменьшения их массы [2]. Вне зависимости от этого стабилизация функциональной массы β -клеток как у пациентов с СД1, так и у пациентов с СД2 является ключевым звеном в разработке терапии данного заболевания.

Введение препаратов инсулина и частый контроль гликемического профиля являются основными способами коррекции гипергликемии у пациентов при СД1, и у некоторых пациентов при СД2. Изобретение и внедрение в клиническую практику инсулиновой помпы позволили повысить эффективность терапии СД, что выразилось в значительном улучшении контроля уровня глюкозы и качества жизни пациентов [3]. Тем не менее, экзогенный инсулин, вводимый даже с помощью инсулиновой помпы, не может осуществлять физиологическую регуляцию гликемического профиля и тем более полностью устранить развитие отдаленных макро- и микроангиопатий [1, 3]. Кроме того, доказано, что возникновение и прогрессия сосудистых осложнений при СД1 тесно связаны с низким уровнем С-пептида [4], секретируемого β -клетками островкового аппарата. И если инсулинотерапия покрывает недостаток собственного инсулина, то дефицит С-пептида никак не компенсируется. Решить эту проблему можно только при использовании длительно функционирующих гормонально-активных β -клеток, либо путем сохранения собственных β -клеток, либо замены их клетками, полученными из эндогенных или экзогенных (стволовые клетки) источников [5].

В настоящей статье представлен обзор научных исследований, проведенных в области изучения развития и регенерации инсулинпродуцирующих клеток, полученных из экзогенных и эндогенных источников, и их использования в терапии СД.

ЭНДОГЕННЫЕ ИСТОЧНИКИ В-КЛЕТОК

По мнению ряда исследователей, ПЖ формируется у эмбриона из энтодермальных выростов — дорсального и вентрального, объединяющихся в ходе эмбриогенеза и образующих единую ПЖ, которая с помощью главного панкреатического протока соединяется с двенадцатиперстной кишкой [6].

Энтодерма ПЖ экспрессирует гены, контролирующие развитие клеток ПЖ. Среди ключевых генов выделяют такие, как *PTF1A*, *PDX1*, *PTF1A*, *NEUROD*, *NGN3*, *MAFA*, кодирующие факторы транскрипции [2].

Зрелая ПЖ состоит из ацинарных клеток и островков, которые составляют примерно 1–2% массы органа и диффузно распределены по его центральной области [3].

Правильный баланс эндокринных и экзокринных клеток, происходящих от клеток-предшественников ПЖ в ее зачатках, зависит от передачи сигналов по пути Notch. Этот сигнальный путь оказывает непосредственное влияние на судьбу дифференцирующихся клеток из разных зачатков развивающегося организма. Механизмы передачи сигналов каскадом Notch в животном мире универсальны. Известно, что он играет ключевую роль и в дифференцировке клеток ПЖ. Остановка пере-

дачи сигналов Notch подавляет *ngn3*, ген, кодирующий фактор транскрипции, главный регулятор развития эндокринного типа в энтодерме ПЖ [2].

После рождения общий объем островков Лангерганса увеличивается в 20 раз. Островки способны к компенсаторному росту в ответ на физиологические потребности (например, при беременности, ожирении или после частичной панкреатэктомии) [6]. Так, в клинической практике у больных СД в период частичной клинической ремиссии наблюдается снижение потребности в экзогенном инсулине, что объясняется частичным функциональным восстановлением β -клеток ПЖ [3]. Это свидетельствует о физиологической регенераторной способности эндокринной части ПЖ и предполагает возможность ее восстановления.

Тем не менее многочисленные исследования регенераторных возможностей ПЖ с использованием различных экспериментальных моделей свидетельствуют о низкой пролиферативной активности функционально зрелых β -клеток [4].

Так, рядом исследователей предложена концепция пластичности различных типов клеток ПЖ, согласно которой регенерация островков происходит из неэндокринных компонентов ПЖ. Однако не до конца исследованы факторы, запускающие процесс перепрограммирования, и то, какие типы клеток ПЖ могут быть перепрограммированы в инсулинпродуцирующие клетки. Ряд исследователей предполагают, что в данном процессе участвуют клетки протоков ПЖ, ацинарные, центроацинарные и островковые клетки, а также α - и σ -клетки (рис. 1) [2].

В работе [6] авторы продемонстрировали наличие стволовых клеток в эпителии протоков ПЖ и предположили их участие в обновлении как экзокринной, так и эндокринной частей органа.

ЭКЗОГЕННЫЕ ИСТОЧНИКИ В-КЛЕТОК

Трансплантация аллогенных клеток взрослого человека

Островковый аппарат ПЖ впервые был трансплантирован в 1974 г. Однако попытки его рутинной пересадки с целью лечения пациентов с СД1 были затруднены из-за ограниченной доступности островков и их иммунного отторжения. Проведенные в последние десятилетия исследования в области клеточной биологии позволили достичь определенных успехов в регенеративной медицине [6]. В 2000 г. А. Shapiro и соавт. [7] сообщили о том, что у 7 пациентов с СД1 после инфузии достаточной массы островковых клеток на фоне иммуносупрессии без использования глюкокортикоидов наблюдались удовлетворительные уровни гликированного гемоглобина и гликемический профиль, по крайней мере в течение одного года. До этого исследования успешность трансплантации островкового аппарата ПЖ составляла примерно 8%. Это лечение стало известно как Эдмонтонский протокол. Эдмонтонский протокол предполагает введение значительно большего количества островков реципиенту, чем считалось ранее необходимым; средняя общая масса β -клеток на трансплантат составляет $132 (\pm 67) \times 10^6$ островковых эквивалентов, собранных от нескольких отдельных доноров. Авторы предположили, что трансплантация большего количества

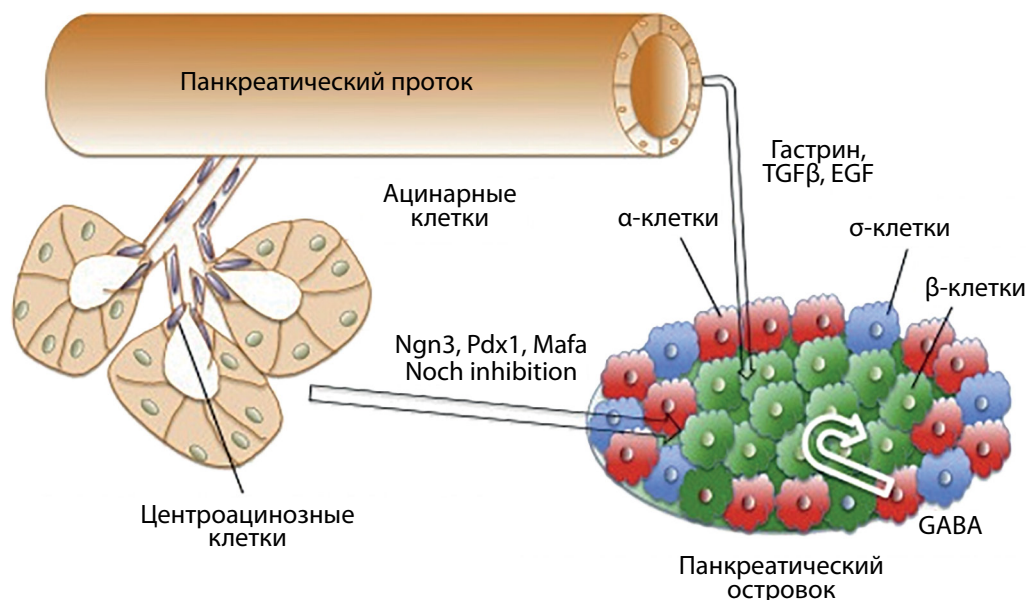


Рисунок 1. Клетки поджелудочной железы, которые могут дать начало β-клеткам островкового аппарата (адаптировано из С. Aguayo-Mazzucato и соавт., 2018).

Примечания: Ngn3 — neurogenin-3 (нейрогенин-3); Pdx1 — Pancreas/duodenum homeobox protein 1 (панкреатический и дуоденальный гомеобокс 1); Mafa — V-maf musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog A (гомолог A онкогена v-maf мышечно-апоневротической фибросаркомы); EGF — epidermal growth factor (эпидермальный фактор роста); TGF-β — transforming growth factor-β (Трансформирующий фактор роста бета); GABA — γ-aminobutyric acid (гамма-аминомасляная кислота)

островков необходима для снижения риска потери β-клеток при неудачном приживлении и/или их апоптозе или ином неиммуноопосредованном воспалении [2]. Не вызывает сомнения тот факт, что введение в лечебную практику Эдмонтонского протокола представляет собой серьезный прорыв в лечении СД, и в настоящее время трансплантация островкового аппарата ПЖ является одной из самых безопасных и наименее инвазивных процедур трансплантации, тем не менее она все еще требует пожизненной иммуносупрессии. Кроме того, долгосрочная независимость от инсулина, которая достигается сразу после трансплантации, со временем снижается. Еще одним препятствием для более широкого использования трансплантационной терапии в лечении пациентов с СД является проблема наличия доноров островкового аппарата и выживаемости клеток после трансплантации. За последние два десятилетия постоянное совершенствование методов изоляции островков и иммуносупрессии повысило эффективность трансплантационной терапии, и примерно 60% пациентов с СД1 достигли инсулиновой независимости [1]. Однако клиническая трансплантация не удовлетворяет полностью потребность антидиабетического лечения.

Трансплантация ксеногенных клеток

Решить проблему нехватки донорских органов при лечении СД было предложено путем использования ксеногенного островкового аппарата. Поэтому широкое распространение получило использование островков ПЖ свиньи [8]. Это обусловлено тем, что островковый аппарат ПЖ свиньи поддерживает концентрацию глюкозы в сходном с человеком физиологическом диапазоне, в связи с чем он длительно использовался в качестве экзогенного источника инсулина [9]. Кроме того, достаточно легко получить генетически модифицированные линии свиней, островковый аппарат которых был бы пригоден для пересадки человеку [10]. При трансплантации островкового аппарата свиньи

человеку развивается реакция отторжения трансплантата, вызываемая активацией иммунной системы реципиента, в том числе антителами, образующимися в результате взаимодействия с мембранным углеводом, галактоза-альфа-1,3-галактоза (Gal), представленным у большинства млекопитающих, кроме человека и приматов [3]. Исследователи предложили несколько путей решения: путем либо макрокапсуляции (если трансплантируют модель своего рода биоискусственной ПЖ, а именно — большое количество островков), либо микрокапсуляции (при трансплантации островкового аппарата каждый островок окружается полупроницаемой мембраной) в избирательно-проницаемую мембрану, что ограничивает контакт трансплантата с клетками иммунной системы хозяина, но при этом не нарушает метаболические и трофические процессы, происходящие в клеточном материале [4, 11]. Основными недостатками данной методики является то, что организм реципиента воспринимает капсулы как антигены, в связи с чем развивается хроническое отторжение, проявляющееся пролиферацией окружающих клеток и приводящее к нарушению трофики клеток островкового аппарата, кроме того, при макрокапсуляции может происходить агрегация инкапсулированной ткани, что также способствует нарушению питания трансплантата, в итоге оба процесса могут привести к гибели трансплантированной ткани [8]. Поэтому актуальными задачами трансплантационного лечения СД являются не только достижение инсулинонезависимости, но и длительное сохранение функциональной активности пересаженных β-клеток для обеспечения поступления в организм реципиента инсулина и С-пептида и реализации их физиологических эффектов [12].

Еще одной и не менее важной проблемой при использовании ксеногенного трансплантационного материала является проблема возможности заражения зоонозными инфекциями [3].

Эмбриональные и плюрипотентные стволовые клетки человека

Параллельно с развитием и совершенствованием методов трансплантации разрабатываются альтернативные направления, основанные на методах тканевой и клеточной терапии [13]. В связи с тем что стволовые клетки обладают способностью самообновляться и дифференцироваться в клетки различных органов и тканей, они широко представлены у эмбриона и растущего организма. Стволовые клетки также присутствуют и во взрослом организме, однако они обладают меньшей потенциальностью по сравнению с эмбриональными стволовыми клетками. Поэтому в основном их роль сводится к участию в восстановлении поврежденных тканей органов и систем организма принимать участие в репаративных процессах дала возможность разрабатывать и внедрять в клиническую практику методы заместительной клеточной терапии, в том числе и при СД [14].

Эмбриональные стволовые клетки человека (чЭСК, hESC) — это клетки ранней стадии (морулы или бластоцисты) развития эмбриона [15]. Исследования способности чЭСК дифференцироваться в островковые клетки ПЖ определили стадии развития и факторы транскрипции, участвующие в этом процессе (рис. 2). Однако клиническое применение чЭСК ограничено этическими нормами, а также их высокой способностью к образованию тератом.

В последние десятилетия настоящим прорывом в исследовании свойств стволовых клеток были работы S. Yamanaka и соавт. [16], которые в 2007 г. продемонстрировали возможность индуцировать плюрипотентность у дифференцированных клеток. Ими впервые были получены индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (ИПСК, iPSC), которые представляли собой плюрипотентные клетки со свойствами, аналогичными чЭСК. ИПСК были получены из биоптатов донорской кожи и перепрограммированы с использо-

ванием 4 факторов транскрипции — OCT4, SOX2, KLF4 и c-MYC (известных как факторы Яманака). Эти клетки плюрипотентны, пролиферативны и, что наиболее важно, сохраняют генетический профиль организма, от которого они произошли. Эти особенности позволяют взять взрослые соматические клетки у любого пациента, перепрограммировать их в ИПСК, а затем дифференцировать их в необходимый тип клеток, например β -клетки ПЖ, которые затем можно трансплантировать без иммунных последствий или необходимости иммуносупрессии [17] (рис. 2).

Для получения ИПСК часто используют ретровирусные и лентивирусные векторы, которые вносят онкогены в геном хозяина, таким образом повышается риск опухолевого роста. Более безопасным вариантом получения ИПСК являются методы, использующие в качестве вектора аденовирус, который приводит к активации экспрессии экзогенных генов без их встраивания в геном хозяина [14]. Также возможно получить ИПСК из сперматогональных стволовых клеток путем добавления соответствующих ростовых факторов в среду эмбриональных стволовых клеток. Таким образом, можно получать плюрипотентные стволовые клетки из дифференцированных клеток хозяина, которые могут дать начало необходимому типу клеток [18].

Перепрограммирование клеток можно осуществлять с помощью различных химических веществ, не оказывающих влияния на их генетический аппарат [19].

Мезенхимальные стволовые клетки

Мезенхимальные стволовые клетки (mesenchymal stem cells, MSC, МСК) — это плюрипотентные стволовые клетки, содержащиеся в жировой ткани, в различных органах, например, в ПЖ, пульпе зуба, плаценте, но наиболее частым источником МСК является костный мозг [20]. МСК обладают высокой пролиферативной активностью, хорошо растут в культуре и поддерживают свойства плюрипотентности.

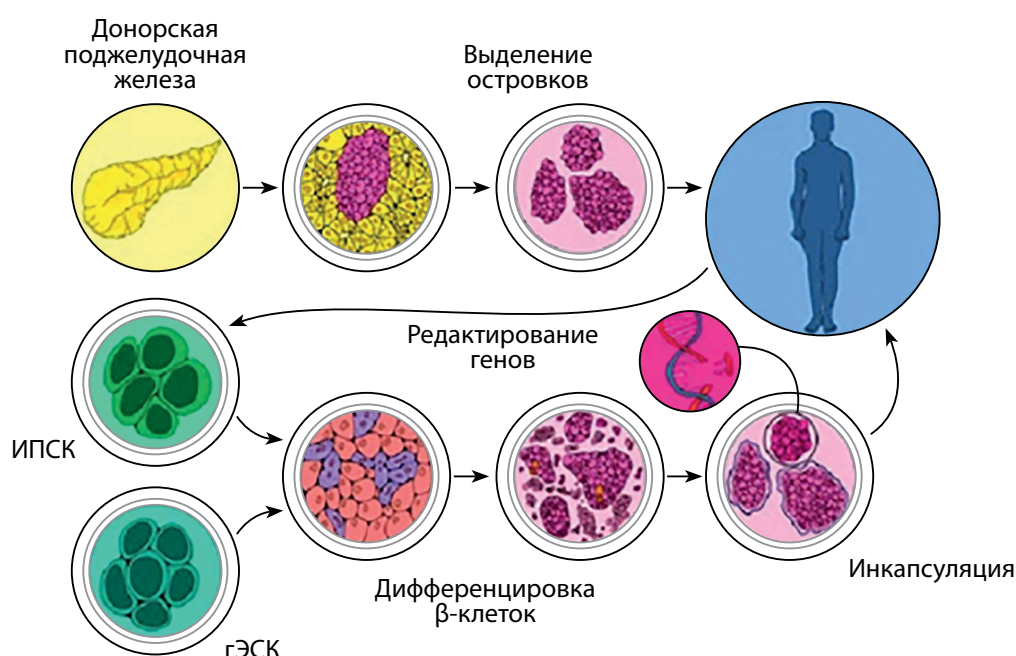


Рисунок 2. Возможные экзогенные источники β -клеток поджелудочной железы (адаптировано из F.M. Docherty и L. Sussel, 2021).

ИПСК — индуцированные плюрипотентные стволовые клетки; чЭСК — эмбриональные стволовые клетки человека.

МСК, выделенные из различных тканей человека, использовались с переменным успехом для получения β -подобных клеток ПЖ. Для этого использовались различные протоколы дифференцировки *in vitro* [21]. Так, было показано, что добавление в среду различных комбинаций ростовых факторов способствует трансдифференцировке МСК непосредственно в β -подобные клетки [22]. Затем эти клетки успешно были использованы в лечении стрептозотоцин-индуцированного (STZ) диабета у мышей, однако авторы данного исследования не изучали долгосрочную стабильность фенотипа β -клеток и/или их выживаемость.

В работе [23] авторы продемонстрировали способность трансплантированных мышам недифференцированных МСК костного мозга спонтанно мигрировать в островковый аппарат ПЖ и трансдифференцироваться в β -клетки *in vivo*. В исследованиях [24, 25] была показана способность МСК улучшать выживаемость трансплантированных островковых клеток, а также стимулировать регенерацию поврежденных β -клеток, что связано с присущими МСК ангиогенными и иммуносупрессивными свойствами. Авторы [2] продемонстрировали, что совместная трансплантация МСК с островками человека улучшает выживаемость последних.

МЕХАНИЗМЫ ПРОЛИФЕРАЦИИ β -КЛЕТОК

В настоящее время пристальное внимание исследователей приковано к детальному изучению морфогенеза и регенерации β -клеток ПЖ, поскольку это открывает новые возможности регенеративной терапии СД. Исследования увеличения массы β -клеток на моделях грызунов в физиологических и патологических условиях проливают свет на молекулярные механизмы, лежащие в основе этого процесса, и дают возможность использования регенераторной способности β -клеток ПЖ в качестве терапевтического средства при диабете у человека.

Регуляторы клеточного цикла

Репликация β -клеток опосредована несколькими сигнальными путями, такими как Irs-Pi3k-Akt, Gsk3, mTor, ChREBP/cMyc, Ras/Raf/Erk и NFAT [26]. Данные пути могут быть активированы внеклеточными сигналами: глюкозой, ростовыми факторами (трансформирующий фактор роста β (TGF β), эпидермальный фактор роста (EGF)), гормонами (лептин, гастрин, эстроген, пролактин и прогестерон) [3]. Митогенные сигналы стимулируют покоящиеся β -клетки для повторного входа в клеточный цикл, регулируют экспрессию регуляторов клеточного цикла, таких как циклинзависимая киназа (Cdk), ингибиторы циклинзависимой киназы и факторы транскрипции семейства E2F [27–29]. Например, препарат эксендин-4 и глюкагоноподобный пептид 1 (GLP-1) оказывают митогенное действие на пролиферацию β -клеток путем активации активаторов клеточного цикла (циклин А и Cdk1) и активирующих пролиферацию факторов транскрипции через аденилатциклазный путь кальциневрина/NFAT [30–33].

Белок менин является супрессором опухолей эндокринной системы, действуя путем подавления пролиферации, например β -клеток [34]. Он на эпигенетическом уровне способствует экспрессии ингибиторов клеточного цикла (p27 и p18) или ингибирует передачу сигналов по пути K-Ras [35].

Кроме того, Ezh2 опосредует повышенное триметилирование p16INK4a и p19Arf H3K27, что эпигенетически подавляет продукцию Ink4a/Arf и способствует пролиферации β -клеток ПЖ [26].

Внутриклеточные сигнальные пути

Исследования на моделях грызунов и иммортализованных клеточных линиях достаточно подробно охарактеризовали внутриклеточные сигнальные пути, контролирующие пролиферацию β -клеток ПЖ в ответ на митогенные стимулы. Результаты представлены в исследованиях [28, 29]. Хотя в этих работах исследованы механизмы, лежащие в основе пролиферации β -клеток, многие из результатов не были переведены на β -клетки человека, которые, по-видимому, не реагируют на одни и те же сигналы.

Индукция регенерации β -клеток малыми молекулами

Из-за высокой потребности в препаратах для регенерации β -клеток ПЖ исследователи во многих лабораториях, обычно используя островки молодых грызунов в качестве модельной системы, занимались разработкой митогенных питательных сред, факторов роста и лекарств для восстановления пула β -клеток. Для индукции пролиферации β -клеток были предложены многочисленные агенты: глюкоза [3, 18], плацентарный лактоген и пролактин, гормон роста, фактор роста гепатоцитов (HGF), белок TLQP21, серпин B1 [26], белки семейства GLP-1 (эксендин-4) [30], гамма-аминомасляная кислота (GAMK, GABA), пуринаргические агонисты и ингибиторы аденозинкиназы, ингибиторы трансформирующего фактора роста β (TGF β) и киназы-гликогенсинтазы 3 β (GSK3 β) [26, 36], с двойной специфичностью регулируемая тирозином киназа-1A (DYRK1A). Но из-за различий в молекулярных сигнальных путях, регулирующих пролиферацию β -клеток у грызунов и людей, весьма затруднительно переводить результаты исследований на животных в клинические методы лечения.

И среди этой обширной группы веществ было показано, что только ингибиторы DYRK1A, представителем которых является гармин, воспроизводимо увеличивают репликацию β -клеток человека со скоростью, превышающей 1% [19, 29].

Последующие исследования гармина и его аналогов подтвердили, что он действует, подавляя DYRK1A и активируя кальциневрин и, таким образом, способствуя пролиферации β -клеток и увеличению массы островков [37]. Также было продемонстрировано, что комбинированное использование у людей гармина и ингибиторов TGF β вызывало резкое увеличение пролиферации β -клеток [19].

Несмотря на то что ингибирование DYRK1A является эффективным стимулом пролиферации островков у человека, проблемы остаются. Главной проблемой является то, что гармин, как и другие небольшие молекулы, нацеленные на DYRK1A, не являются специфичными для β -клеток и обладают рядом нецелевых эффектов. В итоге для повышения эффективности ингибирования DYRK1A и терапии диабета за счет увеличения пролиферации β -клеток требуются дальнейшее изучение, разработка более высокоселективных молекул, нацеленных на β -клетки, и создание более мощных DYRK1A-специфических антагонистов.

КЛАССИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ УВЕЛИЧЕНИЯ МАССЫ В-КЛЕТОК

Для более полного понимания путей и механизмов, лежащих в основе регуляции динамики β -клеточной массы ПЖ при СД, необходимо сочетать экспериментальные и клинические методы исследования. Также это нужно для оценки эффектов фармакологических препаратов, используемых в лечении диабета. Обычно экспериментальные исследования проводят на классических и генетических моделях грызунов. Классические модели — это модели повреждения β -клеток хирургическим путем (частичная перевязка протока ПЖ (PDL), частичная/полная панкреатэктомия (Px)) или путем введения химических соединений (например стрептозотоцина (STZ) или аллоксана). Генетические модели строятся путем скрещивания специальных трансгенных животных (мыши, крысы и др.), что приводит к специфической и индуцируемой абляции β -клеток.

Классические модели увеличения массы β -клеток

Рх: длительное время единственной моделью экспериментального СД был диабет, вызванный полным или частичным удалением ПЖ. В зависимости от количества сохраненной ткани ПЖ диабет развивается в период от нескольких часов до 9 мес. В данном случае патогенетической причиной возникновения диабета является абсолютная инсулиновая недостаточность. Удаление 60~90% ПЖ взрослой крысы вызывает обширную регенерацию ПЖ с образованием новых долей и островков и пролиферацию ацинарных клеток. Модель Рх использовалась для изучения неогенеза и репликации β -клеток [2, 26].

PDL — это лигирование протока ПЖ на уровне привратника. Лигирование нарушает отток ферментов, секретируемых ацинарными клетками ПЖ, что приводит к воспалению и атрофии примерно 50% ацинарных клеток. В первые годы исследований диабета эта модель широко использовалась для изучения механизмов образования β -клеток [26]. На сегодняшний день нет единого мнения о происхождении новых β -клеток при PDL. Х. Ху и соавт. [39] предположили, что в ответ на PDL в протоковых клетках происходит реактивация маркера эмбриональных эндокринных предшественников NEUROG3, что способствует генерации новых β -клеток, которые заселяют островки. Однако более поздние исследования [40] показали, что PDL не может индуцировать β -клетки, происходящие из протоков островков у взрослых. М. Van de Casteele и соавт. [41] продемонстрировали, что β -клетки могут дифференцироваться от активированного PDL предшественника NEUROG3. Однако альтернативная система отслеживания происхождения β -клеток предположила, что PDL способен вызывать экспрессию NEUROG3 только в уже существующих β -клетках, а не в клетках протоков, и было доказано, что протоковый NEUROG3 не вносит существенный вклад в регенерацию [2].

Химически-опосредованное повреждение β -клеток: введение STZ или аллоксана вызывает развитие СД вследствие прямого повреждения β -клеток островкового аппарата.

В настоящее время исследователями наиболее широко используется STZ-индуцируемая модель диабета [42].

Это объясняется тем, что аллоксан проявляет нейро- и нефротоксический эффекты, и в данной модели диабета сложно получить четко выраженную зависимость признаков СД от дозы аллоксана.

STZ первоначально использовался в качестве противоопухолевого вещества с выраженным алкилирующим эффектом. По химической структуре он имеет сходство с сахарозой, поэтому достаточно легко связывается с белком — транспортером глюкозы Glut-2 и таким образом проникает внутрь β -клетки. Внутри клетки STZ вызывает алкилирование ДНК и способствует образованию большого количества свободных радикалов, которые, оказывая повреждающее действие на органоиды клетки, в конечном итоге вызывают гибель самой клетки. С другой стороны, было показано, что STZ-индуцированное повреждение β -клеток вызывает их спонтанную регенерацию у новорожденных и взрослых грызунов [26]. Однако другие исследователи в работе [43] отметили отсутствие стимулирующего действия STZ на β -клетки у взрослых обезьян.

Ценностью химически индуцированной модели диабета является ее дешевизна и простота. Однако, несмотря на это, данная модель позволяет создавать клиническую картину СД1, а также исследовать влияние фармакологической или иной терапии на уровень гликемии. Так, в работе [44] авторы использовали аллоксановый диабет для оценки эффективности трансплантационной терапии β -клетками на концентрацию глюкозы в крови. Однако другими авторами в исследовании [45] было отмечено отсутствие корреляции между количеством неразрушенных β -клеток и их функциональной активностью.

При оценке терапевтической эффективности фармакологических препаратов на животных моделях с аллоксановым или STZ диабетом необходимо учитывать влияние данных веществ на экспрессию цитохрома P450 [44, 45], поскольку это может повлиять на клиренс метаболитов.

Генетически индуцированный СД.

Мыши линии NOD (Non-Obese Diabetes) — модель диабета без ожирения, были выведены в Японии в 1980-х гг. Они склонны к развитию гипергликемии, глюкозурии, разрушению β -клеток ПЖ иммунной системой хозяина, что приводит к дефициту инсулина, однако мыши данной линии устойчивы к развитию кетоацидоза. Аутоиммунный процесс у мышей NOD начинается с активации CD4+ Т-лимфоцитов, запускающих каскад воспалительных реакций. Последующее повреждение β -клеток опосредуется в основном CD8+ Т-лимфоцитами [44].

Мыши линии AKITA были выведены в Японии. У мышей этой линии происходит спонтанная мутация в гене *ins2*, который кодирует экспрессию инсулина из белка-предшественника, поэтому у мышей AKITA наблюдается дефицит функционально зрелого гормона, следствием чего является развитие гипергликемии, полиурии и полидипсии. У них развиваются спонтанные макрососудистые нарушения и нейропатия. В связи с этим мыши данной линии могут использоваться для изучения некоторых патологий, связанных с СД2. Отсутствие β -клеток у мышей этой линии делает их альтернативой STZ-индуцированной модели диабета [45].

Крысы линии BB (BioBreeding rats) выведены в 1974 г. в Канаде от крыс Wistar [46]. BB-крысы характеризуются потерей веса, полиурией, полидипсией, гипергликемией и инсулинопенией. Они склонны к тяжелому течению кетоацидоза, и, если не применять заместительную инсулинотерапию, у животных наблюдается высокая смертность. Вследствие иммунной атаки островкового аппарата ПЖ развивается инсулит, который по морфологической картине сходен с таковым у человека [44].

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ КОМПЕНСАТОРНОГО РОСТА β -КЛЕТОК У ГРЫЗУНОВ И ЛЮДЕЙ: БЕРЕМЕННОСТЬ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

По мнению ряда авторов [2, 47, 48], беременность и диета с высоким содержанием жиров являются не моделями регенерации β -клеток, а моделями их физиологического компенсаторного роста. Изучение путей и механизмов, лежащих в основе этого процесса, может быть использовано в стратегиях регенерации островков при лечении диабета. Концепция компенсаторного роста в качестве адаптации к повышенной потребности в инсулине из-за ожирения или беременности хорошо изучена на грызунах и рассматривалась в основном как усиленная репликация, а не регенерация островкового аппарата. Обе модели позволили понять пути, способствующие усиленному росту β -клеток у взрослых особей. Однако сравнение ПЖ грызунов и человека позволило выявить существенные различия в механизмах и путях компенсаторного роста.

Исследователями [6, 49] было продемонстрировано, что адаптивная компенсация лежит в основе наблюдающейся пролиферации и усиленной функции β -клеток у грызунов во время беременности. Так, было показано, что пролактин стимулирует пролиферацию β -клеток, но при этом наблюдается подавление экспрессии менина, который блокирует репликацию β -клеток [50]. У человека во время беременности не наблюдалось изменений ни репликации, ни апоптоза β -клеток, несмотря на значительное увеличение их относительного объема (процент β -клеток/ПЖ) [51]. Однако отмечалось увеличение небольших островков и количества синглетных инсулинпродуцирующих клеток в ацинусах. Тем не менее необходимо с осторожностью говорить о том, что экспансия была полностью новообразованием, поскольку наблюдалось подавление экспрессии белка-маркера пролиферации Ki67 [52].

Другой моделью физиологической компенсации β -клеток является ожирение, которое может привести к значительному увеличению массы β -клеток у мышей, а у человека вызывает увеличение их массы лишь на 30% [6]. У мышей компенсаторный рост наблюдается в основном за счет репликации, а в исследованиях на людях было продемонстрировано, что происходит регенераторное увеличение [6]. S. Yoneda и соавт. [53], исследуя образцы ПЖ пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе или впервые диагностированным СД2, сообщили об увеличении количества отдельных или небольших кластеров инсулинпродуцирующих клеток, а также инсулинпродуцирующих клеток в протоках по сравнению с контрольной группой. В другой работе [54] авторы

наблюдали в образцах ПЖ, полученных от инсулинорезистентных пациентов, большое количество синглетных инсулинпродуцирующих клеток и небольших островков, а также зафиксировали 3-кратное увеличение клеток, секретирующих инсулин и содержащих мембранный маркер цитокератин-19, который является мембранным маркером клеток протоков ПЖ, по сравнению с инсулиночувствительными пациентами. В третьем исследовании [55] авторы, используя донорские образцы ПЖ, сообщили об общем усилении регенерации β -клеток у пациентов с ожирением или СД2.

Таким образом, экспериментально показано, что в условиях физиологических моделей компенсации β -клеток преобладающий компенсаторный механизм является видоспецифичным и зависит от физиологического состояния организма, что создает предпосылки для более детального изучения обеих стратегий регенерации β -клеток, которые в дальнейшем могут быть использованы для лечения диабета.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определенные достижения в области медико-биологических технологий в последнее десятилетие способствовали прорыву в развитии регенеративной медицины, что позволило достичь значительных успехов в разработке и клиническом применении регенеративных методов лечения диабета. Тем не менее представленные в настоящем обзоре литературные данные свидетельствуют о том, что механизмы, лежащие в основе развития и регенерации β -клеток, остаются не до конца изученными. Это вносит определенные ограничения в возможность использования данных методов для терапии СД. Тем не менее, учитывая тот факт, что в последнее время внимание многих ученых приковано к исследованиям в области регенераторного потенциала органов и тканей взрослого организма, есть надежда на важные открытия в этой области в ближайшем будущем. Как, например, открытие пластичности зрелых эндокринных клеток или разработка новых подходов, способствующих регенерации эндогенных β -клеток. Появились недавние обнадеживающие результаты, которые предполагают, что эндогенное пополнение может быть возможным у людей. Тем не менее неясно, насколько усиленная репликация или трансдифференцировка/неогенез могут быть достигнуты *in vivo* у людей; вполне вероятно, что для восстановления нормогликемии потребуются комбинация обоих процессов. Еще одной важной проблемой является исследование потенциальных возможностей влияния *in vivo* на динамику массы β -клеток различных малых молекул и сигнальных путей, поскольку понимание их роли в этих процессах позволит управлять репликацией или трансдифференцировкой/неогенезом и регулировать внутриклеточные реакции. В последние годы было проведено много экспериментальных исследований на грызунах, которые заложили основу для выявления таких малых молекул и препаратов, уже одобренных для их медицинского применения, влияющих на динамику β -клеточной массы. Тем не менее остается открытым вопрос о том, как более точно осуществлять прицельное влияние на β -клетки.

Кроме того, исследования последних лет привели к разработке более совершенных протоколов для создания экзогенных человеческих β -клеток из стволовых клеток и к разработке новых подходов для обеспечения их выживания и иммунной защиты при трансплантации.

Существуют и другие препятствия, которые необходимо преодолеть при лечении СД1 и СД2. Прежде всего необходимо решить проблему аутоиммунной атаки, которая характерна для СД1, чтобы используемые методы регенеративной медицины оказывали длительный положительный эффект на уровень гликемии.

Для СД2 еще предстоит определить, являются ли клетки ПЖ все еще восприимчивыми к влиянию малых молекул, способных регулировать динамику их массы, поскольку стареющие клетки, вероятно, не могут быть активированы.

Несмотря на то что остаются не до конца изученными многие вопросы, достижения последних лет, несомнен-

но, будут способствовать более широкому внедрению биологических методов регенеративной медицины для лечения СД.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена при финансовой поддержке Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского в рамках научного проекта №SSMU-2022-003.

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

Участие авторов. Пылаев Т.Е., Смышляева И.В., Попыхова Э.Б. — концепция и дизайн исследования, подбор и анализ литературы, написание текста 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

1. Дедов И.И., Лисуков И.А., Лаптев Д.Н. Современные возможности применения стволовых клеток при сахарном диабете // *Сахарный диабет*. — 2014. — Т. 17. — №2. — С. 20-28. [Dedov II, Lisukov IA, Laptev DN. Modern possibilities for using stem cells in diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2014;17(2):20-28. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM2014220-28>
2. Docherty FM, Sussel L. Islet Regeneration: Endogenous and Exogenous Approaches. *Int J Mol Sci*. 2021;22(7):3306. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22073306>
3. Пеллегрини С., Сорди В., Пьемонти Л. Замещение β -клеток поджелудочной железы при сахарном диабете // *Сахарный диабет*. — 2013. — Т. 17. — №3. — С. 11-20. [Pellegrini S, Sordi V, Piemonti L. β -cell transplantation in diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2013;17(3):11-20. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-812>
4. Скалецкая Г.Н., Скалецкий Н.Н., Севастьянов В.И. Перспективы применения тканеинженерных конструкций поджелудочной железы в лечении сахарного диабета 1-го типа // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. — 2016. — Т. 18. — №4. — С. 133-145. [Skaletskaya GN, Skaletskiy NN, Sevastianov VI. Prospects of application of tissue-engineered pancreatic constructs in the treatment of type 1 diabetes. *Russ J Transplantology Artif Organs*. 2017;18(4):133-145. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2016-4-133-145>
5. Peng B-Y, Dubey NK, Mishra VK, et al. Addressing Stem Cell Therapeutic Approaches in Pathobiology of Diabetes and Its Complications. *J Diabetes Res*. 2018;2018(4):1-16. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/7806435>
6. Aguayo-Mazzucato C, Bonner-Weir S. Pancreatic β Cell Regeneration as a Possible Therapy for Diabetes. *Cell Metab*. 2018;27(1):57-67. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.08.007>
7. Shapiro AMJ, Lakey JRT, Ryan EA, et al. Islet Transplantation in Seven Patients with Type 1 Diabetes Mellitus Using a Glucocorticoid-Free Immunosuppressive Regimen. *N Engl J Med*. 2000;343(4):230-238. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM200007273430401>
8. Можейко Л.А. Некоторые аспекты клеточной заместительной терапии при сахарном диабете. Часть II. Перспективы использования альтернативных источников регенерации β -клеток // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. — 2012. — №4. — С. 14-17. [Mozheiko LA. Some aspects of cell replacement therapy in diabetes mellitus. Part II. Perspectives of use of alternative sources of β -cells generating. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2012;4:14-17. (In Russ.)].
9. Dufrane D, Gianello P. Pig islet for xenotransplantation in human: structural and physiological compatibility for human clinical application. *Transplant Rev*. 2012;26(3):183-188. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tjtr.2011.07.004>
10. Можейко Л.А., Можейко М.А. Некоторые аспекты клеточной заместительной терапии при сахарном диабете. Часть I. Возможности алло- и ксенотрансплантации поджелудочной железы // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. — 2012. — №3. — С. 4-7. [Mozheiko LA, Mozheiko MA. Some aspects of cell replacement therapy for diabetes mellitus. Part I. Effects of allo- and xenotransplantation of the pancreas. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2012;3:4-7. (In Russ.)].
11. Chinnuswami R, Hussain A, Loganathan G, et al. Porcine Islet Cell Xenotransplantation. *Xenotransplantation - Comprehensive Study*. 2020;26:183-188. doi: <https://doi.org/10.5772/intechopen.90437>
12. Zhu H-T, Wang W-L, Yu L, Wang B. Pig-Islet Xenotransplantation: Recent Progress and Current Perspectives. *Front Surg*. 2014;1(3):183-188. doi: <https://doi.org/10.3389/fsurg.2014.00007>
13. Пронина Е.А., Попыхова Э.Б., Степанова Т.В., Иванов А.Н. Современные направления и перспективы развития регенеративной медицины // *Современные проблемы науки и образования*. — 2019. — №3. — С. 197. [Pronina EA, Popyhova EB, Stepanova TV, Ivanov AN. Modern directions and prospects of development of regenerative medicine. *Modern Problems of Science and Education*. 2019;3:197. (In Russ.)].
14. Сяофан Л., Юйфан В., Яли Л., Сютао П. Стадия исследования и перспективы использования стволовых клеток в лечении сахарного диабета // *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. — 2014. — №2. — С. 7-15. [Timofeev AV, XiaoFang L, YunFang W, YaLi L, XueTao P. Research status and prospect of stem cells in the treatment of diabetes mellitus. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2014;2:7-15. (In Russ.)].
15. Zeeshan N, Naveed M, Asif DF, et al. Stem cell technology for the treatment of diabetes. *J Cell Sci Ther*. 2017;08(02):183-188. doi: <https://doi.org/10.4172/2157-7013.1000263>
16. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors. *Cell*. 2006;126(4):663-676. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.07.024>
17. Arutyunyan IV, Fatkhudinov TK, Makarov AV, et al. Regenerative medicine of pancreatic islets. *World J Gastroenterol*. 2020;26(22):2948-2966. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i22.2948>
18. Wang K-L, Tao M, Wei T-J, Wei R. Pancreatic β cell regeneration induced by clinical and preclinical agents. *World J Stem Cells*. 2021;13(1):64-77. doi: <https://doi.org/10.4252/wjsc.v13.i1.64>
19. Wang P, Karakose E, Choleva L, et al. Human Beta Cell Regenerative Drug Therapy for Diabetes: Past Achievements and Future Challenges. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12(1):64-77. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.671946>
20. Пронина Е.А., Масляков В.В., Степанова Т.В., и др. Анализ механизмов регенерации при ауто- и ксенотрансплантации // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. — 2019. — Т. 27. — №3. — С. 393-406. [Pronina EA, Maslyakov VV, Ivanov AN, et al. Analysis of regeneration mechanisms in auto transplantation. *IP Pavlov Russ Med Biol Her*. 2019;27(3):393-406. doi: <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ2019273393-406>

21. Bhonde RR, Sheshadri P, Sharma S, Kumar A. Making surrogate β -cells from mesenchymal stromal cells: Perspectives and future endeavors. *Int J Biochem Cell Biol.* 2014;46:90-102. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2013.11.006>
22. Jin E, Djabali E, Dadras F, Hannon E. Reviewing Major Mechanisms of β -Cell Regeneration: A Prospective Treatment for Diabetes Mellitus. *Georg Med Rev.* 2020;4(1):90-102. doi: <https://doi.org/10.52504/001c.12643>
23. Iskovich S, Goldenberg-Cohen N, Stein J, et al. Elutriated Stem Cells Derived from the Adult Bone Marrow Differentiate into Insulin-Producing Cells In Vivo and Reverse Chemical Diabetes. *Stem Cells Dev.* 2012;21(1):86-96. doi: <https://doi.org/10.1089/scd.2011.0057>
24. Bell GI, Broughton HC, Levac KD, et al. Transplanted Human Bone Marrow Progenitor Subtypes Stimulate Endogenous Islet Regeneration and Revascularization. *Stem Cells Dev.* 2012;21(1):97-109. doi: <https://doi.org/10.1089/scd.2010.0583>
25. Ezquer F, Ezquer M, Contador D, et al. The Antidiabetic Effect of Mesenchymal Stem Cells Is Unrelated to Their Transdifferentiation Potential But to Their Capability to Restore Th1/Th2 Balance and to Modify the Pancreatic Microenvironment. *Stem Cells.* 2012;30(8):1664-1674. doi: <https://doi.org/10.1002/stem.1132>
26. Zhong F, Jiang Y. Endogenous Pancreatic β Cell Regeneration: A Potential Strategy for the Recovery of β Cell Deficiency in Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10(8):1664-1674. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00101>
27. Kulkarni RN, Mizrahi E-B, Ocana AG, Stewart AF. Human β -Cell Proliferation and Intracellular Signaling. *Diabetes.* 2012;61(9):2205-2213. doi: <https://doi.org/10.2337/db12-0018>
28. Bernal-Mizrahi E, Kulkarni RN, Scott DK, et al. Human β -Cell Proliferation and Intracellular Signaling Part 2: Still Driving in the Dark Without a Road Map. *Diabetes.* 2014;63(3):819-831. doi: <https://doi.org/10.2337/db13-1146>
29. Stewart AF, Hussain MA, García-Ocaña A, et al. Human β -Cell Proliferation and Intracellular Signaling: Part 3. *Diabetes.* 2015;64(6):1872-1885. doi: <https://doi.org/10.2337/db14-1843>
30. Мэдсбэд С. Исследование эффекта и действия лираглутида при сахарном диабете (LEAD™) Expert Rev. Endocrinol. Metab. 4(2), 119-129 (2009) // *Сахарный диабет.* — 2009. — Т. 12. — №5. — С. 11-20. [Medsbed S. Issledovanie efekta i deystviya liraglutida pri sakharom diabete (LEAD™) Expert Rev. Endocrinol. Metab. 4(2), 119-129 (2009). *Diabetes Mellitus.* 2009;12(5):11-20. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5809>
31. Fujitani Y. How does glucagon-like peptide 1 stimulate human β -cell proliferation? A lesson from islet graft experiments. *J Diabetes Invest.* 2018;9(6):1255-1257. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.12861>
32. Heit JJ, Apelqvist ÅA, Gu X, et al. Calcineurin/NFAT signalling regulates pancreatic β -cell growth and function. *Nature.* 2006;443(7109):345-349. doi: <https://doi.org/10.1038/nature05097>
33. Villalba A, Rodriguez-Fernandez S, Perna-Barrull D, et al. Repurposed Analog of GLP-1 Ameliorates Hyperglycemia in Type 1 Diabetic Mice Through Pancreatic Cell Reprogramming. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11(7109):345-349. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00258>
34. Мамедова Е.О., Димитрова Д.А., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А. Роль некодирующих РНК в патогенезе синдрома множественных эндокринных неоплазий 1 типа // *Проблемы эндокринологии.* — 2020. — Т. 66. — №2. — С. 4-12. [Mamedova EO, Dimitrova DA, Belaya ZhE, Melnichenko GA. The role of non-coding RNA in the pathogenesis of multiple endocrine neoplasia syndrome type 1. *Problems of Endocrinology.* 2020;66(2):4-12. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12413>
35. Chamberlain CE, Scheel DW, McGlynn K, et al. Menin determines K-RAS proliferative outputs in endocrine cells. *J Clin Invest.* 2014;124(9):4093-4101. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI69004>
36. Balaji S, Napolitano T, Silvano S, et al. Epigenetic Control of Pancreatic Regeneration in Diabetes. *Genes (Basel).* 2018;9(9):448. doi: <https://doi.org/10.3390/genes9090448>
37. Wang P, Alvarez-Perez J-C, Felsenfeld DP, et al. A high-throughput chemical screen reveals that harmine-mediated inhibition of DYRK1A increases human pancreatic β cell replication. *Nat Med.* 2015;21(4):383-388. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.3820>
38. Socorro M, Esni F. Pancreatic Regeneration: Models, Mechanisms, and Inconsistencies. *Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base.* 2017. doi: <https://doi.org/10.3998/panc.2017.03>
39. Xu X, D'Hoker J, Stangé G, et al. β Cells Can Be Generated from Endogenous Progenitors in Injured Adult Mouse Pancreas. *Cell.* 2008;132(2):197-207. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.12.015>
40. Kopp JL, Dubois CL, Schaffer AE, et al. Sox9+ ductal cells are multipotent progenitors throughout development but do not produce new endocrine cells in the normal or injured adult pancreas. *Development.* 2011;138(4):653-665. doi: <https://doi.org/10.1242/dev.056499>
41. Van de Casteele M, Leuckx G, Baeyens L, et al. Neurogenin 3+ cells contribute to β -cell neogenesis and proliferation in injured adult mouse pancreas. *Cell Death Dis.* 2013;4(3):e523-e523. doi: <https://doi.org/10.1038/cddis.2013.52>
42. Ярмолинская М.И., Андреева Н.Ю., Абашова Е.И., Мишарина Е.В. Экспериментальные модели сахарного диабета 1-го типа // *Журнал акушерства и женских болезней.* — 2019. — Т. 68. — №2. — С. 109-118. [Yarmolinskaya MI, Andreyeva NYu, Abashova EI, Misharina EV. Experimental models of type 1 diabetes. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2019;68(2):109-118. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17816/JOWD682109-118>
43. Saisho Y, Manesso E, Butler AE, et al. Ongoing β -Cell Turnover in Adult Nonhuman Primates Is Not Adaptively Increased in Streptozotocin-Induced Diabetes. *Diabetes.* 2011;60(3):848-856. doi: <https://doi.org/10.2337/db09-1368>
44. Baeyens L, De Breuck S, Lardon J, et al. In vitro generation of insulin-producing beta cells from adult exocrine pancreatic cells. *Diabetologia.* 2005;48(1):49-57. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-004-1606-1>
45. Гвазава И.Г., Роговая О.С., Борисов М.А., и др. Патогенез сахарного диабета 1 типа и экспериментальные модели на лабораторных грызунах // *Acta naturae.* — 2018. — Т. 10. — №1. — С. 25-35. [Gvazava IG, Rogovaya OS, Borisov MA, et al. Pathogenesis of type 1 diabetes mellitus and rodent experimental models. *Acta naturae.* 2018;10(1):25-35. (In Russ.)].
46. Mordes JP, Bortell R, Blankenhorn EP, et al. Rat Models of Type 1 Diabetes: Genetics, Environment, and Autoimmunity. *ILAR J.* 2004;45(3):278-291. doi: <https://doi.org/10.1093/ilar.45.3.278>
47. Moses RG, Cefalu WT. Considerations in the Management of Gestational Diabetes Mellitus: "You Are What Your Mother Ate!" *Diabetes Care.* 2016;39(1):13-15. doi: <https://doi.org/10.2337/dci15-0030>
48. Lauenborg J, Crusell M, Mathiesen ER, Damm P. Maternal Long-Term Outcomes after a Pregnancy Complicated by Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2020;39:223-233. doi: <https://doi.org/10.1159/000480177>
49. Wu J, Yang X, Chen B, Xu X. Pancreas β cell regeneration and type 1 diabetes (Review). *Exp Ther Med.* 2015;9(3):653-657. doi: <https://doi.org/10.3892/etm.2014.2163>
50. Karnik SK, Chen H, McLean GW, et al. Menin Controls Growth of Pancreatic β -Cells in Pregnant Mice and Promotes Gestational Diabetes Mellitus. *Science (80-).* 2007;318(5851):806-809. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1146812>
51. Butler AE, Cao-Minh L, Galasso R, et al. Adaptive changes in pancreatic beta cell fractional area and beta cell turnover in human pregnancy. *Diabetologia.* 2010;53(10):2167-2176. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1809-6>
52. Sullivan BA, Hollister-Lock J, Bonner-Weir S, Weir GC. Reduced Ki67 Staining in the Postmortem State Calls Into Question Past Conclusions About the Lack of Turnover of Adult Human β -Cells. *Diabetes.* 2015;64(5):1698-1702. doi: <https://doi.org/10.2337/db14-1675>
53. Yoneda S, Uno S, Iwahashi H, et al. Predominance of β -Cell Neogenesis Rather Than Replication in Humans With an Impaired Glucose Tolerance and Newly Diagnosed Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(5):2053-2061. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3832>
54. Mezza T, Muscogiuri G, Sorice GP, et al. Insulin Resistance Alters Islet Morphology in Nondiabetic Humans. *Diabetes.* 2014;63(3):994-1007. doi: <https://doi.org/10.2337/db13-1013>
55. Hanley SC, Austin E, Assouline-Thomas B, et al. β -Cell Mass Dynamics and Islet Cell Plasticity in Human Type 2 Diabetes. *Endocrinology.* 2010;151(4):1462-1472. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2009-1277>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Попыхова Эра Борисовна**, к.б.н., с.н.с. [**Era B. Popyhova**, PhD, senior research associate]; адрес: Россия, 4100054, Саратов, ул. Большая Садовая, д. 137 [address: 137 Bol'shaya Sadovaya street, 410054, Saratov, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7662-4755>; eLibrary SPIN:7810-3930; e-mail: PopyhovaEB@mail.ru

Пылаев Тимофей Евгеньевич, к.б.н. [Timofey E. Pylaev, PhD in Biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2701-3333>; eLibrary SPIN: 7538-8957; e-mail: pylaevt@ibppm.ru

Смышляева Ирина Валентиновна, к.м.н., доцент [Irina V. Smyshlyaeva, MD, PhD, Associate Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5570-6463>; eLibrary SPIN: 9593-4739; e-mail: ivsmyshlyaeva@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Пылаев Т.Е., Смышляева И.В., Попыхова Э.Б. Регенерация β -клеток островкового аппарата поджелудочной железы. Обзор литературы // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №4. — С. 395-404. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12872>

TO CITE THIS ARTICLE:

Pylaev TE, Smyshlyaeva IV, Popyhova EB. Regeneration of β -cells of the islet apparatus of the pancreas. Literature review. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(4):395-404. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12872>

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ФЕКАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА У СИБСОВ С ОЖИРЕНИЕМ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ



© Е.В. Покровская¹, Е.С. Жгун², Е.А. Шестакова¹, И.А. Скляник¹, И.В. Федюшкина², Е.И. Олехнович², Д.Н. Конанов², Д.А. Кардонский², Ю.В. Кислун², Е.А. Сорокина², Л.И. Зильберман¹, Н.В. Зайцева¹, Е.Н. Ильина², В.М. Говорун², М.В. Шестакова¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

²Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины, Москва

Ожирение и связанные с ним метаболические заболевания часто сопровождаются изменениями кишечной микробиоты, приводящими к снижению разнообразия генов метабенома. Одним из наиболее эффективных методов коррекции микрофлоры кишечника является трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ), полученной от здоровых доноров, хорошо зарекомендовавшая себя при лечении инфекций, вызываемых *Clostridium difficile*. Применение ТФМ для коррекции метаболических расстройств перспективно, однако данные о ее использовании ограничены и имеют противоречивые результаты.

В нашей работе двум пациентам (родным братьям) с ожирением II степени и различными типами сахарного диабета (СД) (старший брат (44 года) с СД 2 типа (СД2), младший брат (39 лет) с СД 1 типа (СД1)) была проведена ТФМ в составе комплексной противодиабетической терапии.

У обоих пациентов в ходе лечения отмечено снижение массы тела (динамика — 4–5 кг за первый месяц наблюдения, далее — 1–2 кг в месяц). Через 1 год после ТФМ у пациента с СД2 отмечены снижение выраженности инсулинорезистентности (ИР), оцененной методом гиперинсулинемического эугликемического клэмп-теста (исходный М-индекс 2,42 мг/кг/мин, через 1 год — 3,83 мг/кг/мин), а также сохранение удовлетворительной компенсации углеводного обмена при уменьшении объема проводимой сахароснижающей терапии. У пациента с СД1 значимой динамики показателей углеводного обмена, включая уровень гликированного гемоглобина, дозы инсулина и показатель индекса ИР, не выявлено.

Метагеномное секвенирование образцов кала (n=20), собранных от обоих пациентов до и в течение 1 года после проведения ТФМ, показало отсутствие значимых изменений в таксономическом профиле микробиоты на уровне микробных семейств.

Метаболомный анализ состава фекалий показал отсутствие направленных изменений в композиции метаболитов после процедуры ТФМ, характер изменений внутри группы образцов от каждого пациента в течение всего периода исследования носит случайный характер.

Таким образом, ТФМ не оказала влияния на течение СД1, но послужила пусковым моментом для снижения массы тела и улучшения показателей гликемии при СД2. Однако убедительных данных, подтверждающих причинно-следственную взаимосвязь между ТФМ и улучшением течения СД2, не получено.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кишечная микробиота; трансплантация фекальной микробиоты; сахарный диабет 1 типа; сахарный диабет 2 типа; ожирение; метаболомный анализ; генетический анализ; метагеномный анализ

FECAL MICROBIOTA TRANSPLANTATION IN THE FORMAT OF COMPLEX THERAPY IN OBESIVE SIBLINGS: CLINICAL CASE

© Elena V. Pokrovskaya¹, Elena S. Zhgun², Ekaterina A. Shestakova¹, Igor A. Sklyanik¹, Irina V. Fedushkina², Evgeniy I. Olekhovich², Dmitry N. Konanov², Dmitry A. Kardonsky², Yuriy V. Kislun, Ekaterina A. Sorokina², Lubov I. Zilberman¹, Natalia V. Zaytseva¹, Elena N. Ilina², Vadim M. Govorun², Marina V. Shestakova¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine, Moscow, Russia

Obesity and associated metabolic diseases are often accompanied by changes in the gut microbiota leading to metagenome gene diversity decrease. Fecal microbiota transplantation (FMT) is one of the most effective methods for correcting the intestinal microflora. FMT obtained from healthy donors has been proven to be an effective treatment of infections caused by *Clostridium difficile*. The use of FMT for correction of metabolic disorders is promising, however, data on its application is limited and has contradictory results.

In our work, two patients (siblings) presented with obesity grade II and various types of diabetes mellitus (DM): the older brother (44 years old) with diabetes mellitus type 2 (DM 2), a younger brother (39 years old) with diabetes mellitus type 1 (DM 1). Both patients underwent FMT as part of complex antidiabetic therapy. During the course of treatment, a decrease in body weight was noted in both patients (4–5 kg for the first month of observation, then 1–2 kg per month). One year after



FMT, a patient with type 2 diabetes showed a decrease in the severity of insulin resistance (IR), measured by the hyperinsulinemic euglycemic clamp test (initial M-index 2.42 mg/kg*min, after 1 year — 3.83 mg/kg*min) as well as the maintenance of satisfactory carbohydrate metabolism compensation against the diminishing the hypoglycemic therapy. In a patient with DM 1, no significant dynamics of carbohydrate exchange indices, including detected glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}), insulin dose and IR were during the observation period.

Metagenomic sequencing of stool samples (n = 20) collected from both patients before and within 1 year after FMT showed no significant changes in the taxonomic profile of the microbiota at the level of microbial families.

Metabolomic analysis of the composition of feces showed no directed changes in the composition of metabolites after the FMT procedure, the nature of changes within the samples from each patient during the entire study period was random. Thus, FMT had no effect on the course of DM1, but served as a starting point for weight loss and improvement glucose profile in DM2. However, convincing data confirming a causal correlation between FMT and improvement in the course of T2DM have not been obtained.

KEYWORDS: gut microbiota; fecal microbiota transplantation; diabetes mellitus type 1; diabetes mellitus type 2; obesity; metabolomic analysis; genetic analysis; metagenomic analysis

ВВЕДЕНИЕ

Эпидемиологические исследования показывают, что более 2,1 млрд человек в мире имеют избыточный вес или ожирение, и, если тенденция не изменится, то к 2030 г. 38% взрослого населения мира будут иметь избыточный вес, а еще 20% будут страдать ожирением [1, 2].

Наряду с генетическими факторами и чрезмерным потреблением калорий одним из регуляторов метаболизма является кишечная микробиота. Накопленные данные свидетельствуют о связи между нарушением регуляции кишечного микробиома и ожирением, нарушением гликемического контроля и, следовательно, патологией сахарного диабета 2 типа (СД2) [3, 4].

К настоящему времени проведено несколько исследований по полногеномному секвенированию микробиоты пациентов с ожирением и СД2, которые показали, что эти патологии характеризуются достаточно умеренным дисбиозом с общим уменьшением численности бактерий — производителей бутирата и увеличением оппортунистических патогенов [5]. Изменение соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes* при ожирении и СД2 не нашло доказательной взаимосвязи [6]. Более того, изменения микробиоты оказались крайне вариативны в зависимости от возраста, образа жизни и места географического проживания индивидуумов, что не позволило точно дифференцировать состав микробиоты при данных патологиях [7]. Метагеномные исследования выявили специфические изменения микробиоты кишечника у пациентов с метаболическим синдромом, касающиеся главным образом существенного уменьшения количества пропионатсинтезирующих бактерий (*Prevotella copri*, *Bacteroides vulgatus* и др.), способствующих развитию устойчивости к инсулину, а также бутиратсинтезирующих бактерий (*Faecalibacterium prausnitzii*) и муцин-деградирующей бактерии *Akkermansia muciniphila*, ассоциированных, в свою очередь, с повышенной чувствительностью к инсулину [8, 9], что может являться дискриминационным признаком, позволяющим выделить данное патологическое состояние на микробиологическом уровне.

С учетом связи метаболических заболеваний с изменением профиля кишечной микробиоты, с 2004 г. проводятся исследования по пересадке кишечной микробиоты на животных моделях [10], с 2012 г. — у пациентов с ожирением и СД2 [11]. Процедура трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ) заключается во введении

с помощью эндоскопа, колоноскопа или перорально в организм пациента микробиоты, полученной от здорового донора. В результате происходит колонизация кишечника донорской микробиотой и восстановление нормальной микрофлоры кишечника [12]. В США процедура официально одобрена FDA для лечения лекарственно-резистентной формы *Clostridium difficile* [13]. Некоторые исследования, проводимые на животных моделях [14, 15] и на небольших выборках в человеческой популяции, показали улучшение чувствительности к инсулину при стабильной массе тела и восстановление многообразия видов кишечной микрофлоры [11].

Совокупность полученных данных позволяет предположить, что ТФМ пациентам с СД2 от здоровых доноров может быть эффективна в лечении метаболических расстройств.

Также изучается роль микробиоты в развитии сахарного диабета 1 типа (СД1) — предположено, что микробиота кишечника может быть вовлечена в прогрессирование аутоиммунитета против β -клеток. В некоторых исследованиях выявили определенные различия в составе кишечной микробиоты и общее снижение микробного разнообразия у пациентов с СД1, однако в связи с многофакторным характером заболевания на сегодняшний день не найдено четких корреляций [16]. В 2021 г. были опубликованы результаты единственного исследования по ТФМ при СД1, в котором сравнивали аллогенную и аутологичную ТФМ у пациентов с впервые выявленным СД1, в результате которого участники, получившие собственный аутологичный образец стула, сохранили функцию β -клеток (уровень стимулированного С-пептида) по сравнению с участниками, получившими ТФМ от аллогенного здорового донора, эти изменения коррелировали с определенными микробными метаболитами [17].

В данном исследовании мы описываем наблюдение двух родных братьев с ожирением II степени и различными типами СД (СД1 и СД2), которым была проведена ТФМ. **Целью** работы явилась оценка нормализации массы тела и улучшения метаболических и микробиомных показателей обоих пациентов в течение 12 мес после ТФМ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Антропометрическое исследование

Рост измеряли утром с помощью ростомера.

Массу тела измеряли утром натощак во время

биоимпедансного исследования (методология проведения описана далее).

Расчет индекса массы тела (ИМТ) производился по формуле отношения массы тела в килограммах к значению роста, выраженному в метрах в квадрате ($\text{кг}/\text{м}^2$).

Измерение окружности талии (ОТ) в сантиметрах проводили в средней точке между нижним краем последнего прощупываемого ребра и верхней частью гребня подвздошной кости

Анкетирование оценки качества жизни

Опросник (форма SF-36) — неспецифический опросник для оценки качества жизни пациентов, который отражает общее благополучие и степень удовлетворенности сторонами жизнедеятельности человека, на которые влияет состояние здоровья. Опросник состоит из 36 вопросов, сгруппированных в 8 шкал.

Лабораторные методы исследования крови

Общий анализ крови проводился на 5DIFF — гематологическим анализаторе SysmexXN 1000, Japan.

Определение гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) (референсные значения 4–6%) проводилось методом высокоскоростной жидкостной хроматографии HPLC (High performance liquid chromatography) на анализаторе BioRad (D-10) с использованием стандартных наборов BioRad D-10.

Для определения уровня С-пептида и иммунореактивного инсулина (ИРИ) использовался электрохемилюминесцентный иммуноанализ с помощью анализатора Cobas 6000 (ROCHE). Референсные значения уровня С-пептида: кровь — 1,1–4,4 нг/мл, 0,37–1,47 нмоль/л. Референсные значения ИРИ натощак — 2,3–26,4 мЕд/л.

Стандартный биохимический анализ крови выполнен на аппарате ARCHITECT 8000 с использованием коммерческих наборов фирмы Abbott для определения глюкозы (референсные значения натощак 3,1–6,1 ммоль/л), показателей липидного спектра (липопротеиды высокой плотности (референсные значения 1,15–2,6 ммоль/л), липопротеиды низкой плотности (референсные значения 1,1–3 ммоль/л), общий холестерин (референсные значения 3,3–5,2 ммоль/л), триглицериды (референсные значения 0,1–1,7 ммоль/л)), мочевины (референсные значения 3,5–7,2 ммоль/л), креатинина (референсные значения 50–98 мкмоль/л), уровня мочевой кислоты (референсные значения 142–339 мкмоль/л).

Выполнение теста со стандартизированной смешанной пищевой нагрузкой (ССПН), для которого была использована смесь Oral Impact (Nestle Health Science, Швейцария): 1 порция — 237 мл, 18 г белков, 9,2 г жиров, 44,8 г углеводов. При проведении ССПН последний прием любых сахароснижающих препаратов происходил не позже чем за 12 ч до начала теста. Забор крови проводили из локтевой вены, натощак, через 30, 90 и 120 мин в ходе ССПН в пробирки с разделительным гелем (для глюкозы крови, ИРИ, С-пептида). Пробирки крови в пробирке с разделительным гелем после центрифугирования при температуре $+4^\circ\text{C}$ на скорости 3000 оборотов в минуту в течение 15 мин (центрифуга с охлаждением LMC-4200R, Biosan, Латвия) сразу поступали в работу для постановки на соответствующие анализаторы.

Определение показателей инсулинорезистентности

Выраженность инсулинорезистентности (ИР) была оценена методом гиперинсулинемического эугликемического клэмп-теста DeFronzo (метод является золотым стандартом определения чувствительности периферических тканей к инсулину) [18]. За 48 ч до клэмп-теста пациенту с СД2 был отменен прием метформина в связи с его влиянием на ИР, накануне исследования (не менее чем за 12 ч) обоим пациентам отменена инъекция инсулина длительного действия, последний прием пищи осуществлялся за 16 ч до исследования. Техника включала внутривенное введение инсулина [инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный)] с постоянной скоростью для достижения достаточного уровня гиперинсулинемии (100 мкЕд/мл) и подавления собственной секреции инсулина поджелудочной железой и глюкозы печенью. Одновременно внутривенно вводился 20% раствор глюкозы (точность введения глюкозы обеспечивалась волюметрическим инфузионным насосом Infusomat fmS; B. Braun, Германия), и с помощью изменения ее скорости поддерживался нормальный уровень гликемии. Скорость инфузии инсулина (точность введения инсулина обеспечивалась инфузионной системой Perfusor compact; B. Braun, Германия) составляла 1 мЕд/кг в минуту. Измерение гликемии проводилось каждые 5–10 мин с помощью госпитального глюкометра OneTouch Verio Pro+ (LifeScan, Швейцария). Для устранения влияния гипергликемии на утилизацию глюкозы использовался нормогликемический вариант клэмп-теста, целевые значения гликемии были выбраны от 5,1 до 5,6 ммоль/л. При снижении гликемии скорость введения глюкозы увеличивалась, при повышении — снижалась. Примерно через 120–180 мин достигалось динамическое равновесие, т.е. скорость введения глюкозы была равна скорости ее поглощения тканями. После удержания динамического равновесия в течение 30–40 мин инфузию инсулина останавливали, затем скорость инфузии раствора глюкозы увеличивали до достижения глюкозы крови 9–10 ммоль/л с целью предотвращения гипогликемии. Выражением ИР, определенной с помощью клэмп-теста, служит М-индекс, рассчитываемый как среднее арифметическое из 6–8 дискретных значений скорости инфузии глюкозы в течение 30–40 мин равновесного состояния, деленное на массу тела за 1 мин. Таким образом, М-индекс отражает количество поглощаемой глюкозы 1 кг тела пациента в минуту ($\text{мг}/\text{кг}$ в минуту). За градации степени тяжести ИР по данным М-индекса были приняты следующие значения: ≤ 2 — тяжелая, > 2 – 4 — средняя; > 4 – 6 — легкая степень, > 6 — нет ИР [19].

Определение состава тела, массы тела

Для оценки массы тела и количества подкожного и висцерального жира пациентам проведена биоимпедансометрия. Исследование проводилось натощак до клэмп-теста или ССПН: с помощью анализатора InBody-770 (Inbody Co., LTD, Корея).

Скрининг доноров

В работе использовали фекальный материал от метаболически здорового донора с нормальным ИМТ (женщина, 19 лет). Донор находился на обычной сбалансированной европейской диете в течение всего периода

исследования и проходил клиническое обследование в соответствии с протоколом, рекомендованным Европейской консенсусной конференцией по трансплантации фекальной микробиоты в клинической практике [20]. У донора были исключены наличие в анамнезе заболеваний ЖКТ (включая воспалительные заболевания кишечника и онкологические заболевания), известных инфекционных заболеваний, прием антибиотиков в течение последних 3 мес до вступления в исследование, беременность или кормление грудью, прием наркотических и психотропных средств, ядовитых и сильнодействующих веществ, гормональных препаратов в течение последних 6 мес; отказ от употребления алкоголя, табакокурения в течение минимум 3 нед; отказ от нанесения татуировок, пирсинга в течение последних 6 мес. Донору была проведена оценка состояния здоровья на основании анкетирования, анализа пищевых предпочтений и информации о ранее перенесенных заболеваниях, а также клинико-лабораторного обследования. Клинико-лабораторное исследование включало общий и биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, общий белок, общий билирубин, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, глюкоза, лактатдегидрогеназа, щелочная фосфатаза; общий анализ мочи; ИФА анализ крови на наличие антител к гепатитам В (Hbs-Ag и АнтиHbcor суммарный) и С, вирус иммунодефицита человека, сифилиса, иммуноглобулины IgG и IgM к цитомегаловирусу (cytomegalovirus — CMV) и вирусу Эпштейна–Барр (Epstein-Barr virus — EBV)); копрограмму; микробиологическое исследование фекалий: культуральное; на наличие паразитов (исследование кала на яйца гельминтов) и простейших; наличие токсинов *Clostridium difficile* A/B; определение генов резистентности к антибиотикам с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР); количественное определение с помощью ПЦР вирусов острых кишечных инфекций, EBV, CMV.

Приготовление капсул для ТФМ

Образец свежего донорского кала (не менее 40 г) разводили в стерильном 0,1 М фосфатно-солевом буфере (ФСБ, в таблетках, «Биолот», Россия), pH 7,4, к конечному объемному соотношению фекалии:ФСБ 1:4. Для получения однородной массы использовали бытовой погружной блендер с объемом измельчителя 0,7 л (Philips, Китай). Гомогенизацию проводили в течение 1 мин. Полученную суспензию фильтровали через чайное ситечко (диаметр отверстий 1–2 мм) и разливали в стерильные пластиковые банки для замораживания объемом 50 мл (Sarstedt, Германия). Рассчитанное количество сахарозы (Sigma-Aldrich, США) добавляли в смеси до конечной процентной концентрации 10%. Каждый подготовленный образец (40 мл) заливали в 2 стеклянных стакана для лиофилизации и замораживали при -80°C. Лиофилизацию проводили в течение 48 ч на установке лиофилизации MSLFV01 (MEDSINGLONG Co Ltd, Китай) (давление — 0,01–0,03 атм., температура -50°C). Лиофилизированный фекальный материал дважды инкапсулировали в кислотоустойчивые капсулы из гипромеллозы размером 00 и 000 (DRCaps, Capsugel Cambridge, MA, USA), расфасовывали по 15 штук в контейнер и хранили при -80°C. 15 капсул содержат микроорганизмы, полученные примерно из 30 г фекального материала, в зависимости от диеты донора.

Газохроматографическое определение короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) проводили на газовом хроматографе «Кристалл 5000.2» («Хроматэк», Россия) с пламенно-ионизационным детектором и капиллярной хроматографической колонкой со смесью неподвижной жидкой фазой Carbowax (длина 30 м, внутренний диаметр 0,32 мм, толщина пленки 1,0 мкм) по методу, разработанному ранее [21]. Кратко, к точной навеске (0,1–0,5 г) исследуемого образца добавляли деионизированную воду, подкисленную соляной кислотой (вода:соляная кислота 6 pH 9:1) в соотношении 1:10 и оставляли на орбитальном шейкере на 2 ч, центрифугировали в течение 5 мин при 3000 об/мин. К 500 мкл надосадочной жидкости добавляли 450 мкл ацетонитрила и 50 мкг диоксана, встряхивали. Для проведения газохроматографического анализа использовали 1 мкл смеси. Температурный режим колонки изменялся по следующей схеме: 80°C в течение 2 мин, далее линейный градиент 80–220°C со скоростью 20°C в минуту. Общее время анализа составляло 30 мин. Газ-носитель — азот, давление на входе в колонку — 70 кПа. Расходы водорода и воздуха — 15 мл/мин и 150 мл/мин соответственно. Ввод пробы (1 мкл) с делением потока 1:5. Газ-носитель — азот. Температурный режим колонки изменялся по следующей схеме: 80°C в течение 2 мин, далее линейный градиент 80–220°C со скоростью 20°C в минуту. Общее время анализа составляло 30 мин. Газ-носитель — азот, давление на входе в колонку — 70 кПа. Расходы водорода и воздуха 15 мл/мин и 150 мл/мин соответственно. Ввод пробы (1 мкл) с делением потока 1:5. Газ-носитель — азот.

Газохроматографический анализ наджидкостной фазы образцов фекалий

Образец фекалий весом 0,25 г помещали в 20-миллилитровые флаконы с завинчивающейся крышкой для экстрактора головного пространства Shimadzu HS-20. Для повышения ионной силы раствора добавляли 1,7 г смеси солей (сульфат аммония и дигидрофосфат калия в соотношении 4:1). Параметры экстрактора: температура печи 80°C, температура линии подачи пробы 220°C, время уравнивания 15 мин, время нагнетания давления 2 мин, время загрузки 0,5 мин, время инъекции 1 мин, время промывки иглы 7 мин.

Флаконы запечатывали и анализировали на газовом хроматографе Shimadzu QP2010 Ultra GC/MS с экстрактором наджидкостной фазы Shimadzu HS-20 на колонке VF-WAXMS длиной 30 м, диаметром 0,25 мм и толщиной фазы 0,25 мкм. Начальная температура колонки 80°C, скорость нагрева 20°C/мин до конечной температуры 240°C в течение 20 мин. Газ-носитель — гелий 99,9999, ввод пробы без деления потока, скорость потока 1 мл/мин. Температура источника ионов — 230°C. Температура поверхности раздела — 240°C. Результаты фиксировали в режиме мониторинга общего ионного тока. Анализ полученных масс-спектров проводили с использованием библиотеки масс-спектров NIST 2014.

Молекулярно-генетическое тестирование пациентов

Диагностика HLA-системы II класса

Молекулярно-генетический анализ: типирование генов HLA II класса проводилось на аппарате ДНК-технологии ДТ-96.

HLA-типирование включало в себя определение конкретных вариантов из всех возможных и проводилось методом ПЦР в режиме реального времени.

Использовались наборы реагентов для типирования генов *HLA-DRB1*, *HLA-DQA1*.

HLA-DQB1 — методом ПЦР в режиме реального времени. Для контроля качества использовались реагенты ДНК (КВМ), предназначенные для определения и приблизительной оценки количества геномной ДНК человека в биологическом материале (цельная кровь). При одновременной постановке образца на все локусы, в качестве контроля качества ДНК используется КВМ из набора *HLA-DRB1*.

Выделение ДНК и секвенирование образцов фекалий **Полногеномное секвенирование образцов фекалий**

Полногеномное секвенирование проводили на секвенаторе Ion Proton (Thermo Fisher Scientific/Life Technologies). Выделение геномной ДНК проводили при помощи набора Wizard Genomic DNA Purification Kit (Promega) в соответствии с рекомендациями производителя.

Библиотеки для секвенирования генома на секвенаторе Ion Proton (Thermo Fisher Scientific/Life Technologies) готовили в соответствии с протоколами производителя с использованием набора ION AMPLISEQ EXOME RDY KIT и Ion Xpress Barcode Adapters 1–16 (Life Technologies). Кратко, 1,2 мкг геномной ДНК подвергали ферментативной очистке (8 мин инкубации при 37°C), восстановление концов и лигирование адаптеров проводили с помощью Ion Xpress Barcode Adapters 1–16 (Thermo Fisher Scientific/Life Technologies). Амплификацию проводили на амплификаторе DNA Engine Tetrad 2 (BioRad). Качество полученных ДНК библиотек материала оценивали на биоанализаторе Agilent 2100 (Agilent, Santa Clara, CA, USA) в соответствии с инструкцией производителя.

Методы обработки полученных данных

Общие клинические и лабораторные данные обрабатывали с помощью программы Microsoft Excel, StatSoft Statistica 13.0. Для описания данных малой выборки использовали определение значения верхнего и нижнего квартилей Me [Q1; Q3] — медиана [нижний квартиль; верхний квартиль]. Для исследования взаимосвязи между количественными признаками использовался метод ранговой корреляции по Спирмену ($p < 0,05$).

Параметры биоинформационного анализа. Первичная обработка первичных прочтений IonProton Software; выравнивание на референсную последовательность ДНК версии hg19 с помощью программы BWA 0.7.9; выявление вариантов относительно референсной последовательности: Samtools 1.7.31; аннотация по базе данных dcSNP NCBI и аннотация новых, потенциально значимых вариантов: ANNOVAR.

Для медицинской аннотации результатов проводился поиск генетических вариантов, отличающихся от референсной последовательности генома человека (версия hg19).

Полногеномное метагеномное секвенирование

Выделение ДНК из образцов стула проводили с использованием набора реагентов для выделения нуклеиновых кислот (MagNa Pure Compact Nucleic Acid Isolation

Kit I, Roche) согласно инструкции производителя. Далее ДНК элюировали 50 мкл буфера, входящего в комплект, и хранили при -18°C. Всего было взято 250 нг геномной ДНК для подготовки библиотеки для шотган-секвенирования. После обработки ДНК ультразвуком на системе Covaris S220 (Covaris, Woburn, MA, USA) до размера 400–500 п.н. качество фрагментированных образцов оценивали на биоанализаторе Agilent 2100 (Agilent, Santa Clara, Калифорния, США) в соответствии с инструкцией производителя. Набор NEBNext Ultra II DNA Library Prep Kit (New England Biolabs, Ipswich, Массачусетс, США) использовали для подготовки библиотеки парных концов, а набор NEBNext Multiplex Oligos для Illumina (96 Index Primers, New England Biolabs, Ipswich, Массачусетс, США) используется для индексации библиотек. Библиотеки количественно оценивали с помощью набора для анализа ДНК Quant-iT High Sensitivity (Thermo Scientific, Уолтем, Массачусетс, США). Секвенирование ДНК (2 × 125 п.н.) проводили на платформе HiSeq 2500 (Illumina, Сан-Диего, Калифорния, США) в соответствии с рекомендациями производителя.

Обработка метагеномных данных

Качество необработанных метагеномных данных оценивали с использованием FastQC [https://github.com/s-andrews/FastQC]. Технические последовательности и низкокачественные основания ($Q < 30$) были удалены с помощью инструмента Trimmomatic [22]. Геномные последовательности человека из метагеномных образцов удаляли с помощью bbmap [23] и последней версии генома человека. Таксономическое профилирование метагеномных образцов проводили с помощью MetaPhlAn2 [24, 25]. Описанные вычислительные шаги реализованы в конвейере метагеномики Assnake [https://github.com/ASSNAKE]. Несходство Брея–Кертиса использовалось в качестве меры сравнения таксономических профилей метагеномов стула пациентов, в то время как неметрическое многомерное масштабирование — для двумерной визуализации. Для дополнительных сравнений использовали метагеномы здоровых людей без вмешательств [26] и пациентов с метаболическим синдромом, перенесших аутологичную и аллогенную фекальную трансплантацию [16]. Визуализация данных выполнялась с использованием библиотек ggplot2 [https://ggplot2.tidyverse.org] и vegan [27], реализованных для GNU/R [28].

Медицинское вмешательство

К участию в исследовании были привлечены 2 пациента (родные братья) с ожирением II степени и различными типами СД: старший брат (пациент С., 44 года на момент исследования) с СД2, младший брат (пациент А., 39 лет на момент исследования) с СД1, проходящих лечение в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ России. Медицинские данные пациентов представлены в табл. 1. Исследование одобрено ЛЭК ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, выписка из протокола №1 от 22 января 2020 г. Исследование зарегистрировано на сайте Clinical.trials.gov (NCT04579263).

На момент включения в исследование у братьев были исключены: острая декомпенсация углеводного обмена, острое нарушение мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда в течение последнего

Таблица 1. Медицинские данные пациентов, включенных в исследование

	Пациент А.	Пациент С.	Норма
Пол	М	М	
Возраст, лет	39	44	
Возраст манифестации СД, лет	11	40	
Длительность заболевания, годы	29	4	
Тип СД	1-й тип	2-й тип	
ИМТ, кг/м ²	36,5	39,5	
Вес, кг	113	125	
ОТ, см	127	135	
Рост, см	176	178	
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	13,6	7,66	3,1–6,1
HbA _{1c} , %	8,8	6,9	4,0–6,0
ИРИ натощак, пмоль/л	1,68	25,74	2,6–24,9
М-индекс, мг/кг/мин	3,18	2,42	>6
С-пептид, нг/мл	0,01	4,45	1,100–4,400
Холестерин общий, ммоль/л	5,01	4,55	3,3–5,2
ЛПНП, ммоль/л	2,4	3,07	1,1–3,0
ТГ, ммоль/л	3,76	1,43	0,1–1,7
История заболевания	СД1 диагностирован в 11 лет на фоне избыточного веса, гликемия в дебюте заболевания 8,2 ммоль/л. В течение первого года находился только на диетотерапии, затем, в связи с развитием кетонурии, переведен на инсулинотерапию базальным инсулином, через 7 лет с момента дебюта заболевания к терапии добавлен инсулин ультракороткого действия. Уровень С-пептида в 2019 г. — 0,01 нг/мл, через 30 и 120 мин после нагрузки глюкозой — 0,01 нг/мл. Специфические аутоантитела не исследовались. В течение всего периода заболевания предпринимались как немедикаментозные (физическая активность, диета), так и медикаментозные (метформин, лираглутид) многочисленные попытки снижения веса, на фоне чего удавалось достигнуть снижения на 4–5 кг с последующим набором веса до исходного	СД2 диагностирован в 40 лет на фоне избыточного веса, гликемия в дебюте заболевания 20 ммоль/л. Антитела к инсулину, бета-клеткам поджелудочной железы, глутаматдекарбоксилазе не выявлены, гормональный анализ крови на С-пептид — 4,09 нг/мл (N — 1,1–4,4)). Пациенту назначена базис-болюсная инсулинотерапия аналогами инсулина человека (Аспарт + Гларгин 300). После достижения компенсации углеводного обмена к базис-болюсной инсулинотерапии добавлен метформин 2000 мг/сут. При попытке отмены ультракороткого инсулина наблюдалась декомпенсация углеводного обмена. В течение жизни предпринимались многочисленные попытки снижения веса с помощью физической активности, диеты, максимальное снижение веса — 9 кг	
Терапия на момент включения в исследование	Базис-болюсная инсулинотерапия аналогами инсулина человека (Аспарт 25–35 Ед/сут, Гларгин 300 Ед/мл 28 Ед/сут)	Базис-болюсная инсулинотерапия аналогами инсулина человека (Аспарт 12–20 Ед/сут, Гларгин 300 Ед/мл 8 Ед/сут); метформин 2000 мг/сут	
Сопутствующие заболевания/осложнения основного заболевания	Ожирение II степени; ХБП С2 А2, пролиферативная стадия диабетической ретинопатии с неоднократными сеансами лазерной коагуляции сетчатки на оба глаза; диабетическая дистальная полинейропатия; атеросклероз периферических артерий	Ожирение II степени; диабетическая дистальная полинейропатия, атеросклероз периферических артерий	

Примечание. ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ТГ — триглицериды; ХБП — хроническая болезнь почек; ИРИ — иммунореактивный инсулин, ХБП — хроническая болезнь почек.

месяца, тяжелые сопутствующие заболевания (декомпенсация хронической сердечной недостаточности, хронической обструктивной болезни легких, почечная, печеночная недостаточности), оперативные вмешательства на тонкой и толстой кишке в анамнезе, онкологические заболевания, острые или хронические заболевания органов пищеварения, протекающие с хронической диареей, прием лекарственных препаратов: антибиотиков и антибактериальных средств. Оба пациента дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Перед проведением ТФМ пациентам выполнены эугликемический гиперинсулинемический клэмп-тест и ССПН, оценка уровня С-пептида, ИРИ, Hb1Ac, биохимический и общеклинический анализы крови (табл. 1). Пациентам была проведена капсульная ТФМ (замороженные капсулы, 15 шт. одновременно, однократно, внутрь, запивая стаканом воды в течение 5 мин) от донора с нормальной массой тела (женщина, 19 лет) (критерии включения донора, тестирование донора, процедура проведения ТФМ описаны в разделе «Материалы и методы»). Пациентам было рекомендовано привычное питание. От участников исследования были получены образцы фекалий, собранные после естественной дефекации во временных точках, согласно дизайну исследования (приложение, табл. 1). Общее число собранных образцов кала составило 20. До начала анализа все образцы хранили в контейнерах при -80°C .

После ТФМ у пациентов проводились контроль состояния, анализ дневника самоконтроля гликемии, динамики массы тела, ОТ, анализ состава тела с помощью биоимпедансометрии, контроль биохимических показателей, Hb1Ac, заполнение опросника по изменению качества жизни, оценка уровня ИР с помощью эугликемического гиперинсулинемического клэмп-теста, а также сбор анализов крови, мочи и кала для метаболического и метагеномного анализов во временных контрольных точках согласно дизайну исследования (приложение, табл. 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Молекулярно-генетическое тестирование пациентов

Учитывая семейный анамнез заболевания СД, было высказано предположение о вероятности наличия моногенных форм заболевания (MODY), в связи с чем было проведено молекулярно-генетическое исследование у обоих пациентов, а также у детей пациентов и их родителей, и типирование генов HLA II класса, которые связаны с риском развития СД1 [29–31]. По результатам исследования у пациента А. (с СД1) выявлены гаплотипы высокого риска СД1, включающие аллельные варианты генов: локус DRB1*04/*04 и сцепленные с ним локусы: DQA1 (генотип *03:01/*03:01); DQB1 (генотип *03:01/*03:02). У пациента С. (с СД2) выявлены гаплотипы высокого риска СД1, включающие аллельные варианты генов: локус DRB1*01/*04 и сцепленные с ним локусы: DQA1 (генотип *01:01/*03:01); DQB1 (генотип *05:01/*03:02).

В связи с наличием ожирения у обоих братьев и нетипичным течением заболевания было проведено дополнительное молекулярно-генетическое исследование пациентов и их ближайших родственников (отец,

мать, сын пробанда А. и дочь пробанда С.) с целью исключения моногенных форм СД методом секвенирования по панели, включающей 27 генов [32]. Также всем членам семьи (отец, мать, оба пробанда, дети) было проведено определение последовательности кодирующих участков всех генов организма (полноэкзомное секвенирование) технологией секвенирования следующего поколения (NGS).

По результатам генетических исследований у пациента А. были выявлены 2 мутации: первая мутация в гене *HNF1B* (NM_000458.4:c.1473A>G:p.P491P) в гетерозиготном состоянии (генотип A/G), ранее не описанная, со статусом патогенности — вероятно доброкачественная (likely benign) и вторая мутация в гене *RFX6* (NM_173560.4:c.2039C>A:p.T680K) в гетерозиготном состоянии (генотип C/A) со статусом патогенности — вероятно доброкачественная (likely benign). У пациента С. была выявлена одна мутация, такая же, как у его брата: в гене *RFX6* (NM_173560.4:c.2039C>A:p.T680K) в гетерозиготном состоянии (генотип C/A) со статусом патогенности — вероятно доброкачественная (likely benign).

В ходе исследования ближайших родственников братьев у матери были выявлены обе мутации, которые обнаружены у пробанда А.: первая мутация в гене *HNF1B* (NM_000458.4:c.1473A>G:p.P491P) в гетерозиготном состоянии (генотип A/G), ранее не описанная, со статусом патогенности — вероятно доброкачественная (likely benign) и вторая мутация в гене *RFX6* (NM_173560.4:c.2039C>A:p.T680K) в гетерозиготном состоянии (генотип C/A) со статусом патогенности — вероятно доброкачественная (likely benign). Также у матери диагностировано нарушение гликемии натощак (глюкоза натощак — 6,36 ммоль/л, через 2 ч после нагрузки глюкозой — 8,39 ммоль/л, HbA_{1c} — 6,5%) (приложение, рис. 1). У отца, сына пациента А. и дочери пациента С. ни одной из описанных выше мутаций обнаружено не было.

По итогам проведенных генетических исследований можно предположить, что нетипичное течение СД1 и СД2 у обоих пробандов может быть связано с сочетанием высокорисковых аллелей генов HLA II класса, и, вероятно, доброкачественных, но, достаточно редких полиморфных вариантов, ассоциированных с повышенным риском СД2 и гиперинсулинизма. Исходя из семейного генетического анамнеза, рискованные аллели были унаследованы обоими пациентами в разной степени по материнской линии. Вероятно, необычное течение СД1 у пациента А. может быть связано с наличием гаплотипов высокого риска СД1 в генах HLA II класса и двух мутаций в генах, повышающих риск СД2, в то время как у пациента С. наряду с аллельными вариантами высокого риска СД1 в генах HLA II класса обнаружена только одна мутация, ассоциированная с риском СД2 [33–35].

Клинические и лабораторные изменения.

В течение всего периода наблюдения не было отмечено серьезных нежелательных явлений и неблагоприятных изменений биохимических показателей.

Динамика антропометрических показателей.

У обоих пациентов в ходе наблюдения отмечено снижение массы тела после ТФМ (динамика $-4-5$ кг за первый месяц наблюдения, далее $-1-2$ кг в месяц). У пациента А.

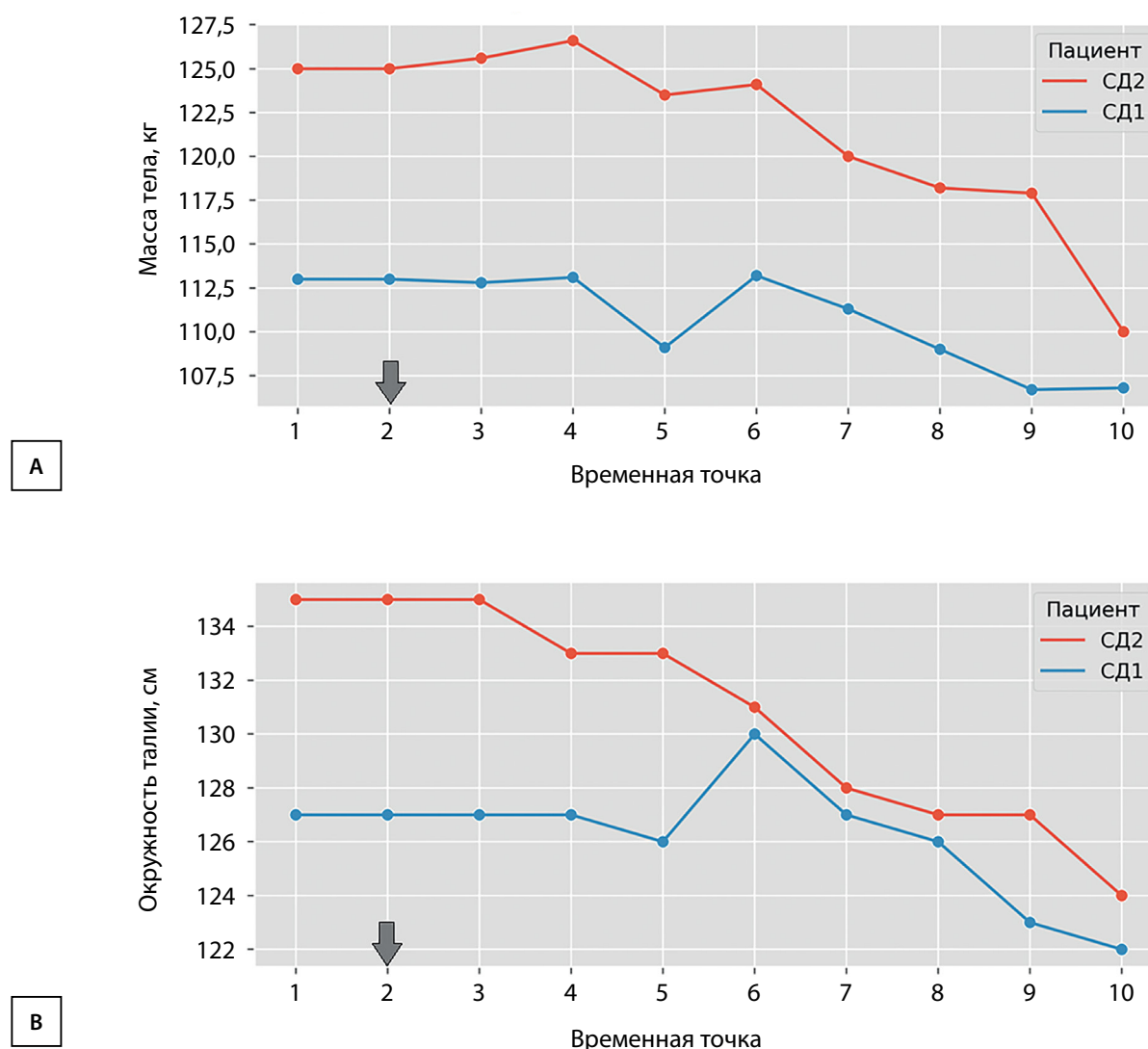


Рисунок 1. Динамика изменения антропометрических показателей у пациентов: А — динамика изменения массы тела; В — динамика изменения окружности талии. Стрелкой на рисунке указана точка вмешательства.

отмечено снижение массы тела на 7,5 кг (масса тела перед процедурой 113,0 кг, через 1 год — 106,8 кг, снижение на 5,5% исходной, уменьшение ОТ с 127 до 122 см соответственно; рис. 1). У пациента С. снижение массы тела на 15,0 кг (масса тела перед процедурой 125 кг, через 1 год — 110, кг, снижение на 12,0% исходной, уменьшение ОТ с 135 до 124 см соответственно). Динамика показателей биоимпедансного исследования приведена в приложении, рис. 2 и 3. Оба пациента во время исследования сохраняли привычный режим питания и физической активности. Пациент С. придерживался питания с ограничением животных жиров, быстроусвояемых углеводов, рацион питания состоит из 2–3 полноценных приемов пищи, периодических перекусов (чаще фрукты), также присутствует минимальная физическая активность (прогулки несколько раз в неделю, велотренажер) как до, так и после проведения ТФМ.

Пациент А. не строго придерживался диетических рекомендаций (в рационе питания присутствует избыточное количество животных жиров, быстроусвояемых углеводов), рацион питания состоит из 3 основных приемов пищи, перекусов (в том числе в поздние вечерние

и ночные часы), физическая активность минимальная (бытовые физические нагрузки, периодические прогулки) как до, так и после проведения ТФМ.

Динамика оценки качества жизни в соответствии с результатами анкетирования (SF-36)

Использовали опросник оценки качества жизни, подразделенный на 8 шкал, которые составлены таким образом, что более высокая оценка указывает на более высокий уровень качества жизни. Показатели каждой шкалы варьируют от 0 до 100, где 100 представляет полное здоровье. У исследуемых пациентов по некоторым шкалам, таким как физическая и жизненная активность, наблюдалось улучшение спустя 1 год после ТФМ (приложение, табл. 2).

Динамика показателей углеводного и липидного обмена

У пациента С. (СД2) отмечено уменьшение степени выраженности ИР (исходный М-индекс 2,42 мг/кг/мин, через 6 мес — 2,105 мг/кг/мин, через 1 год — 3,83 мг/кг/мин), а также сохранение компенсации углеводного обмена

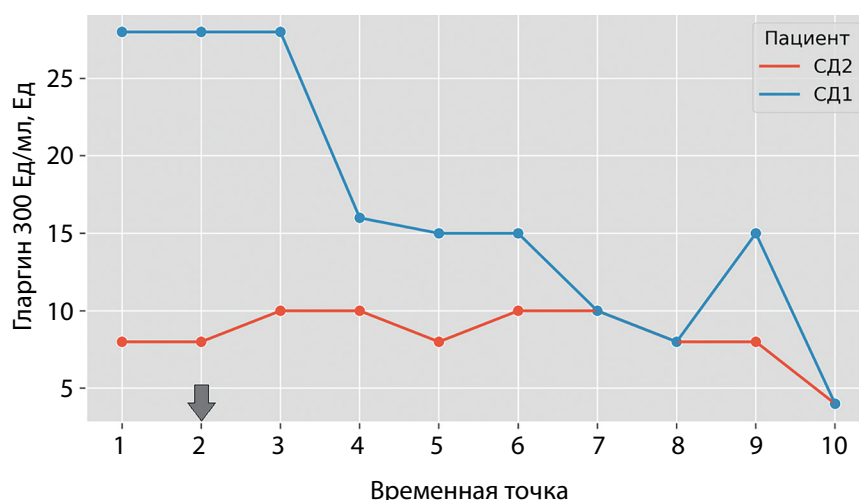


Рисунок 2. Динамика сахароснижающей терапии пациентов после проведения трансплантации фекальной микробиоты. Стрелкой на рисунке указана точка вмешательства.

Таблица 2. Изменение лабораторных показателей у пациентов после проведения трансплантации фекальной микробиоты

	Пациент А. (СД1)			Пациент С. (СД2)			Норма
	до ТФМ	через 6 мес после ТФМ	через 1 год после ТФМ	до ТФМ	через 6 мес после ТФМ	через 1 год после ТФМ	
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	13,89	9,0	13,9	7,66	7,42	8,1	3,1–6,1
HbA _{1c} , %	8,8	9,0	9,4	6,9	7,66	7	4,0–6,0
Холестерин общий, ммоль/л	5,01	7,89	6,93	4,55	3,5	3,4	3,3–5,2
ЛПНП, ммоль/л	2,4	4,5	3,5	3,07	2,1	1,9	1,1–3,0
ТГ, ммоль/л	3,76	5,42	5,33	1,43	1,03	1,01	0,1–1,7
Мочевая кислота, мкмоль/л	359,27	505,68	419	408,38	402,66	478	142–339

Примечание. ТГ – триглицериды; ЛПНП – липопротеины низкой плотности.

при уменьшении объема сахароснижающей терапии и улучшение показателей липидного спектра крови (рис. 2, табл. 2).

У пациента А. (СД1) по данным гиперинсулинемического эугликемического клэмп-теста изменения уровня ИР не получено (исходный М-индекс 3,18 мг/кг/мин, через 1 год — 2,93 мг/кг/мин), в контрольной точке 6 мес у пациента А. гиперинсулинемический эугликемический клэмп-тест не проведен по техническим причинам. Пациент самостоятельно снижал дозу получаемых инсулинов (в 2,5–3 раза по сравнению с исходными) в связи с частыми ночными гипогликемиями которые купировались избыточным количеством углеводов (со слов больного), однако не было отмечено положительной динамики HbA_{1c}. Также зафиксировано ухудшение показателей липидного спектра крови (рис. 2, табл. 2).

Метаболомный анализ

Метаболомный анализ образцов фекалий пациентов был проведен двумя физико-химическими методами независимо. Для строгой оценки содержания в фекалиях основных КЖК, бутирата, пропионата и ацетата ис-

пользовался метод ГХ-ПИД. Результаты анализа показали заметные различия в представленности КЖК между пациентами СД1 и СД2: образцы пациента с СД1 имеют заметное снижение относительной концентрации масляной кислоты (p -value=0,0011) относительно нормального значения. У пациента с СД2 наблюдается незначительное снижение концентрации пропионовой кислоты (p -value=0,043). Показатели уксусной кислоты оказались незначительно завышены у обоих пациентов, но только для пациента с СД1 превышение нормы было статистически значимо (p -value=0,016) (приложение, рис. 4).

Дополнительно был проведен ненаправленный анализ метаболитного состава стула пациентов с помощью метода ГХ-МС с применением парофазной экстракции для оценки композиции всех летучих органических соединений, содержащихся в образцах. Здесь необходимо отметить, что значения, полученные этими двумя методами, могут сильно различаться как в абсолютных, так и в относительных величинах, поскольку ГХ-ПИД оценивает концентрацию напрямую в образце, в то время как ГХ-МС с парофазной экстракцией измеряет относительные парциальные давления летучих соединений

в паровой фазе, которые могут сильно отличаться от относительных концентраций в исходном образце вследствие различий в летучести. Сравнительные диаграммы для каждого достоверно обнаруженного соединения приведены в приложении на рис. 5. Различия в уровне пропионовой и масляной кислоты полностью согласуются с результатами анализа ГХ-ПВД. Отличия в поведении ацетата могут быть связаны со сложностью точной количественной оценки содержания ацетата посредством паровой фазы, так как ацетат как достаточно полярная молекула слабо реагирует на изменение ионной силы раствора. Дополнительно значимые отличия между пациентами были показаны для валериановой, капроновой кислот (преобладают у пациента с СД2 по сравнению с СД1) и декановой кислоты (преобладают у пациента с СД1 по сравнению с СД2).

Данные, полученные с помощью ГХ-МС, были проанализированы с помощью метода главных компонент. После понижения размерности было обнаружено, что в ходе исследования никаких направленных изменений в композиции метаболитов стула после процедуры ТФМ не наблюдалось (приложение, рис. 4, В). Отметим, что РСА дополнительно подтвердил наличие значимого различия между метаболомами пациентов, но характер изменений у каждого пациента в течение всего периода исследования носит случайный характер.

Анализ данных, полученных при помощи метагеномного секвенирования образцов фекалий пациентов

В результате секвенирования образцов фекалий реципиентов было получено $6,5 \pm 3,6$ млн парных предварительно обработанных прочтений размером 250 пар оснований на образец. Метод MetaPhlAn2, основанный на уникальных кладоспецифичных маркерах, позволил идентифицировать суммарно во всех образцах 98 видов микроорганизмов, принадлежащих к 58 родам и 27 семействам. Список наиболее многочисленных микробных семейств включал: *Bacteroidaceae* ($22,5 \pm 15,4\%$), *Lachnospiraceae* ($19,3 \pm 10,1\%$), *Ruminococcaceae* ($17,4 \pm 6,8\%$). Стоит отметить, что *Bifidobacteriaceae* многочисленны у пациента с СД2, однако практически отсутствуют у донора и пациента с СД1 (приложение, рис. 6).

Значения альфа-разнообразия, которые описывают богатство микробного сообщества, были относительно стабильными для пациента с СД1 с течением времени. В то же время СД2 показывал большую изменчивость по данному признаку (приложение, рис. 7, А). Двумерная визуализация, полученная при помощи непараметрического многомерного шкалирования с использованием несходства Брея–Кертиса, не показала явного сдвига содержания видов стула пациентов в сторону донора (приложение, рис. 7, В). Стоит отметить, что метагеномные образцы группируются согласно принадлежности конкретному пациенту. Дисперсионный анализ с использованием PERMANOVA показал, что идентификаторы пациентов были в значительной степени связаны с таксономическим составом ($R^2=0,41$, скорректированное $p<0,001$, несходство Брея–Кертиса, 10 000 перестановок).

Однако стоит отметить, что при отслеживании метрики несходства Брея–Кертиса микробиота реципиентов меняется с течением времени (рис. 8, А). У пациентов ми-

кробиота изменяется в большей степени по сравнению с микробиотой здоровых индивидов без вмешательства ($0,49 \pm 0,10$ против $0,27 \pm 0,10$, критерий суммы рангов Вилкоксона $p<0,001$) [26], больными с метаболическим синдромом с аллогенной ($0,49 \pm 0,10$ против $0,37 \pm 0,11$; критерий суммы рангов Вилкоксона $p<0,01$) или аутологичной фекальной трансплантацией ($0,49 \pm 0,10$ против $0,33 \pm 0,07$; критерий суммы рангов Вилкоксона $p<0,001$) [16]. В то же время влияния донорской микробиоты не было обнаружено (приложение, рис. 8, В; корреляция Спирмена $r>0,05$ в обоих случаях). Также не было различий в этих показателях между двумя пациентами. Таким образом, наблюдаемые изменения не могут быть связаны с колонизацией донорскими микробами.

ОБСУЖДЕНИЕ

Причины ожирения и ИР крайне многофакторны, и, наряду с генетическими факторами и чрезмерным потреблением калорий, вклад кишечной микробиоты в регуляцию метаболизма на сегодняшний день не вызывает сомнений [3, 4]. Это подтверждается в различных исследованиях, в которых сообщается о различной реакции пациентов на попытки искусственного внесения изменений в микробиом. Из всего кажущегося объема информации к настоящему времени проведено только 6 рандомизированных клинических исследований, данные которых показывают, что ТФМ может играть роль в лечении метаболического синдрома, однако доказательств, подтверждающих эффективность ее использования в клинической практике, пока недостаточно [36].

Многие исследования по ТФМ показали, что одним из факторов успеха является базовый уровень микробиомного пейзажа пациента. Прослеживается четкая закономерность хорошего ответа на терапию ТФМ у пациентов с более низким базовым разнообразием фекальной микробиоты [37].

В нашем клиническом случае по результатам проведенного микробиомного исследования микробиота пациентов отличается от донорской и между пациентами, при этом существенно меняется с течением времени, однако влияния донорской микробиоты на разнообразие кишечника пациентов выявлено не было. Пациенты отличались друг от друга по количеству метаболитов, но в ходе исследования никаких направленных изменений в композиции метаболитов стула после процедуры ТФМ не наблюдалось. Оба пациента показали сходный положительный ответ в отношении снижения массы тела, несмотря на клинически подтвержденные разные типы СД. Наблюдая достаточно несущественные микробиомные сдвиги у обоих пациентов, нельзя не отметить значительное улучшение метаболических показателей, а именно снижение массы тела, улучшение чувствительности к инсулину и уменьшение объема проводимой сахароснижающей терапии у пациента с СД2, а также снижение массы тела у пациента с СД1 при сохранении привычного режима питания и физической активности. Интересно, что данные нескольких исследований показали противоположные результаты: приживление донорской кишечной микробиоты происходило у большинства реципиентов и микробный пейзаж был схож с донорским к 12-й неделе наблюдения при отсутствии

положительных метаболических сдвигов [38–40]. В [37, 38] в последующем наблюдалось возвращение микробного разнообразия к исходному. В исследовании [40] дальнейшее наблюдение за пациентами не проводилось, однако при вторичном анализе результатов исследования у пациентов в группе ТФМ было обнаружено снижение изменения площади под кривой уровня глюкозы и инсулина по сравнению с первоначальным уровнем. Одновременно с этим в исследованиях, которые помимо различий микробного состава показали положительные тенденции метаболических показателей, изменения носили временный характер. Так, в исследовании [37] микробный состав и метаболические изменения, зафиксированные в контрольной точке 6 нед, вернулись к первоначальной картине через 18 нед. В другом исследовании [11] метаболические сдвиги наблюдались в контрольной точке 6 нед, последующее наблюдение за пациентами не проводилось. В нашем клиническом случае снижение массы тела наблюдалось с начала 3-й недели после проведения ТФМ с периодическими колебаниями, а стойкое постепенное снижение массы тела началось с контрольной точки в 1,5 мес. При этом интересно отметить, что проведенный у пациента с СД2 промежуточный эугликемический гиперинсулинемический клэмп-тест как золотой стандарт оценки уровня ИР в контрольной точке 6 мес не показал положительной динамики, несмотря на значительное снижение массы тела к этому времени, а контрольный тест во временной точке 1 год уже показал значимое улучшение чувствительности к инсулину. Положительные эффекты могут быть отчасти связаны с повышенным врачебным контролем за пациентами в течение первых 6 мес наблюдения, но, поскольку они сохранялись и в последующем, а также принимая во внимание данные исследований, в которых наблюдение за пациентами проводилось максимально в течение 4,5–6 мес, возможно, имеют место отдаленные эффекты ТФМ, однако эти результаты следует интерпретировать с осторожностью, учитывая недостаточную выборку участников. Обращает на себя внимание факт снижения массы тела с момента ТФМ у пациента с СД1 (учитывая, что все предыдущие традиционные немедикаментозные и медикаментозные попытки снижения массы тела не приводили к успеху), уменьшение объема проводи-

мой сахароснижающей терапии и сохранение этих эффектов в течение всего периода наблюдения, несмотря на отсутствие положительной динамики в показателях гликемического контроля, и отсутствие приверженности пациента к базовым диетическим рекомендациям. Различные клинические эффекты ТФМ у пациентов могут быть связаны с различной природой заболеваний, а также длительностью с момента манифестации заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Продолжение исследования ТФМ при ожирении и СД представляется нам особенно актуальным ввиду высокой распространенности метаболического синдрома в современном мире. Особенно интересны изучение микробного и метаболомного состава реципиентов относительно базовых характеристик донора и поиск возможных способов приживления «здоровой» микробиоты. Остается открытым вопрос о долгосрочности полученных изменений, в связи с чем целесообразно продолжение дальнейшего изучения ТФМ с расширением когорты исследуемых и поиска возможных способов пролонгации полученных положительных эффектов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Финансирование работы. Работа выполнена в рамках государственного задания AAA-A20-120011790164-4 «Ремиссия сахарного диабета 2 типа после бариатрической хирургии: роль гормонов желудочно-кишечного тракта (инкретинов), желчных кислот и микробиоты кишечника».

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

Участие авторов. 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 пациентов. Пациенты добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в данном журнале.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Smith KB, Smith MS. Obesity Statistics. *Prim Care Clin Off Pract*. 2016;43(1):121–135. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pop.2015.10.001>
- Hanson RL, Imperatore G, Bennett PH, Knowler WC. Components of the “Metabolic Syndrome” and Incidence of Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2002;51(10):3120–3127. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.10.3120>
- Aydin Ö, Nieuwdorp M, Gerdes V. The Gut Microbiome as a Target for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2018;18(8):55. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1020-6>
- Harsch I, Konturek P. The Role of Gut Microbiota in Obesity and Type 2 and Type 1 Diabetes Mellitus: New Insights into “Old” Diseases. *Med Sci*. 2018;6(2):32. doi: <https://doi.org/10.3390/medsci6020032>
- Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 2013;500(7464):541–546. doi: <https://doi.org/10.1038/nature12506>
- Duncan SH, Lobley GE, Holtrop G, et al. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(11):1720–1724. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.155>
- Karlsson F, Tremaroli V, Nielsen J, Bäckhed F. Assessing the human gut microbiota in metabolic diseases. *Diabetes*. 2013;62(10):3341–9. doi: <https://doi.org/10.2337/db13-0844>
- de Groot PF, Frissen MN, de Clercq NC, Nieuwdorp M. Fecal microbiota transplantation in metabolic syndrome: History, present and future. *Gut Microbes*. 2017;8(3):253–267. doi: <https://doi.org/10.1080/19490976.2017.1293224>
- Allin KH, Tremaroli V, Caesar R, et al. Aberrant intestinal microbiota in individuals with prediabetes. *Diabetologia*. 2018;61(4):810–820. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4550-1>
- Bäckhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci*. 2004;101(44):15718–15723. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0407076101>
- Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*. 2012;143(4):913–916.e7. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.06.031>

12. Hamilton MJ, Weingarden AR, Unno T, et al. High-throughput DNA sequence analysis reveals stable engraftment of gut microbiota following transplantation of previously frozen fecal bacteria. *Gut Microbes*. 2013;4(2):125-135. doi: <https://doi.org/10.4161/gmic.23571>
13. Food & Drug Administration. Fecal Microbiota for Transplantation: Scientific and Regulatory Issues 309, May 2, 2013 [FR Doc. 2013-04232 Filed 2-22-13; 8:45 am]
14. Wang H, Lu Y, Yan Y, et al. Promising Treatment for Type 2 Diabetes: Fecal Microbiota Transplantation Reverses Insulin Resistance and Impaired Islets. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;9. doi: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00455>
15. Zhang PP, Li LL, Han X, et al. Fecal microbiota transplantation improves metabolism and gut microbiome composition in db/db mice. *Acta Pharmacol Sin*. 2020;41(5):678-685. doi: <https://doi.org/10.1038/s41401-019-0330-9>
16. Dedrick S, Sundaresh B, Huang Q, et al. The Role of Gut Microbiota and Environmental Factors in Type 1 Diabetes Pathogenesis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:78. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00078>
17. de Groot P, Nikolic T, Pellegrini S, et al. Faecal microbiota transplantation halts progression of human new-onset type 1 diabetes in a randomised controlled trial. *Gut*. 2021;70(1):92-105. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322630>
18. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*. 1979;237(3):E214-223. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1979.237.3.E214>
19. Майоров А.Ю. Состояние инсулинорезистентности в эволюции сахарного диабета 2 типа. — М.; 2009. — 217 с. [Majorov AYu. Sostoyaniye insulinorezistentnosti v jevolucii saharnogo diabeta 2 tipa. Moscow: 2009. 217 p. (In Russ.)].
20. Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, et al. European FMT Working Group. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut*. 2017;66(4):569-580. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313017>
21. Жгун Е.С., Кислун Ю.В., Калачнюк Т.Н., и др. Оценка уровня метаболитов в фекалиях пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника // Биомедицинская химия. — 2020. — Т. 66. — №3. — С. 233-240. [Zhgun ES, Kislun YV, Kalachniuk TN, et al. Evaluation of metabolites levels in feces of patients with inflammatory bowel diseases. *Biomeditsinskaya Khimiya*. 2020;66(3):233-240. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18097/pbmcc2020603233>
22. Bolger AM, Lohse M, Usadel B. Trimmomatic: a flexible trimmer for Illumina sequence data. *Bioinformatics*. 2014;30(15):2114-2120. doi: <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btu170>
23. Bushnell B. BBMap: A Fast, Accurate, Splice-Aware Aligner. Lawrence Berkeley National Laboratory. LBNL Report #: LBNL-7065E. 2014. [Internet]. Available from: <https://escholarship.org/uc/item/1h3515gn>
24. Segata N, Waldron L, Ballarín A, et al. Metagenomic microbial community profiling using unique clade-specific marker genes. *Nat Methods*. 2012;9(8):811-814. doi: <https://doi.org/10.1038/nmeth.2066>
25. Truong DT, Franzosa EA, Tickle TL, et al. MetaPhlAn2 for enhanced metagenomic taxonomic profiling. *Nat Methods*. 2015;12(10):902-903. doi: <https://doi.org/10.1038/nmeth.3589>
26. Voigt AY, Costea PI, Kultima JR, et al. Temporal and technical variability of human gut metagenomes. *Genome Biol*. 2015;16(1):73. doi: <https://doi.org/10.1186/s13059-015-0639-8>
27. Oksanen J, Blanchet FG, Kindt R, et al. Package 'vegan'. Community ecology package, version 2.9. 2013;1-295.
28. The R Development Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2015. Available online at <https://www.R-project.org/>
29. Cerolsaletti K, Hao W, Greenbaum CJ. Genetics Coming of Age in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2019;42(2):189-191. doi: <https://doi.org/10.2337/dci18-0039>
30. Trowsdale J, Knight JC. Major Histocompatibility Complex Genomics and Human Disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2013;14(1):301-323. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-091212-153455>
31. Redondo MJ, Oram RA, Steck AK. Genetic Risk Scores for Type 1 Diabetes Prediction and Diagnosis. *Curr Diab Rep*. 2017;17(12):129. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-017-0961-5>
32. Ellard S, Lango Allen H, De Franco E, et al. Improved genetic testing for monogenic diabetes using targeted next-generation sequencing. *Diabetologia*. 2013;56(9):1958-1963. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-013-2962-5>
33. Pociot F, Akolkar B, Concannon P, et al. Genetics of type 1 diabetes: what's next?. *Diabetes*. 2010;59(7):1561-1571. doi: <https://doi.org/10.2337/db10-0076>
34. Taleb N, Polychronakos C. RFX6 is needed for the development and maintenance of the β -cell phenotype. *Islets*. 2011;3(5):291-293. doi: <https://doi.org/10.4161/isl.3.5.15944>
35. Clissold RL, Hamilton AJ, Hattersley AT, et al. HNF1B-associated renal and extra-renal disease—an expanding clinical spectrum. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11(2):102-112. doi: <https://doi.org/10.1038/nrneph.2014.232>
36. Proenca I, Allegretti JR, Bernardo WM, et al. Fecal microbiota transplantation improves metabolic syndrome parameters: systematic review with meta-analysis based on randomized clinical trials. *Nutr Res*. 2020;83:1-14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2020.06.018>
37. Kootte RS, Levin E, Salojärvi J, et al. Improvement of Insulin Sensitivity after Lean Donor Feces in Metabolic Syndrome Is Driven by Baseline Intestinal Microbiota Composition. *Cell Metab*. 2017;26(4):611-619.e6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.09.008>
38. Yu EW, Gao L, Stastka P, et al. Fecal microbiota transplantation for the improvement of metabolism in obesity: The FMT-TRIM double-blind placebo-controlled pilot trial. *PLOS Med*. 2020;17(3):e1003051. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003051>
39. Leong KSW, Jayasinghe TN, Wilson BC, et al. Effects of Fecal Microbiome Transfer in Adolescents With Obesity. *JAMA Netw Open*. 2020;3(12):e2030415. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.30415>
40. Allegretti JR, Kassam Z, Mullish BH, et al. Effects of Fecal Microbiota Transplantation With Oral Capsules in Obese Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(4):855-863.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.07.006>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Покровская Елена Владиславовна**, н.с. [Elena V. Pokrovskaya, MD, research associate]; адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11, Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5268-430X>; eLibrary SPIN: 8769-5010; e-mail: pokrovskaya.93@mail.ru

Жгун Елена Сергеевна, к.б.н., с.н.с. [Elena S. Zhgun, PhD in Biology, senior research associate]; eLibrary SPIN: 7696-5117; e-mail: al.androva@gmail.com

Шестакова Екатерина Алексеевна, к.м.н., в.н.с. [Ekaterina A. Shestakova, MD, PhD, leading research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6612-6851>; eLibrary SPIN: 1124-7600; e-mail: katiashestakova@mail.ru

Скляник Игорь Александрович, к.м.н., с.н.с. [Igor A. Sklyanik, MD, PhD, senior research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7768-4717>; eLibrary SPIN: 7081-8077; e-mail: sklyanik.igor@gmail.com

Федюшкина Ирина Викторовна, к.б.н., н.с. [Irina V. Fedyushkina, PhD in Biology, research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7489-7250>; eLibrary SPIN: 8307-3721; e-mail: ivf@rcpcm.org

Олехнович Евгений Иванович, к.б.н., н.с. [Evgeniy I. Olekhovich, PhD in Biology, research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4899-342X>; e-mail: jeniaole13@mail.ru

Конанов Дмитрий Николаевич, м.н.с. [Dmitry N. Konanov, junior research associate];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1217-9234>; eLibrary SPIN: 8951-4992; e-mail: konanovdmitriy@gmail.com

Кардонский Дмитрий Александрович [Dmitry A. Kardonsky]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7231-3629>;

eLibrary SPIN: 7827-6565; e-mail: freddy1178@yandex.ru

Кислун Юрий Викторович, к.б.н. [Yuriy V. Kislun, PhD in Biology]; e-mail: u.kislun@list.ru

Сорокина Екатерина Андреевна, студентка [Ekaterina Sorokina, student]; e-mail: sorokina1901@mail.ru

Зильберман Любовь Иосифовна, к.м.н., в.н.с. [Lubov I. Zilberman, MD, PhD, leading research associate];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0316-8314>; eLibrary SPIN 4488-7724; e-mail: zilbermanl@yandex.ru

Зайцева Наталья Владиславовна, к.м.н., в.н.с. [Natalia V. Zaytseva, MD, PhD, leading research associate];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9235-5594>, eLibrary SPIN: 8894-8815; e-mail: nata.zaec@gmail.com

Ильина Елена Николаевна, чл.-корр. РАН, д.б.н., профессор РАН [Elena N. Ilina, PhD in Biology, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0130-5079>; eLibrary SPIN: 6720-8230; e-mail: ilinaen@gmail.com

Говорун Вадим Маркович, д.б.н., академик РАН [Vadim M. Govorun, PhD in Biology];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0837-8764>; eLibrary SPIN: 4187-7742; e-mail: vgovorun@yandex.ru

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: nephro@endocrincentr.ru

ЦИТИРОВАТЬ

Покровская Е.В., Жгун Е.С., Шестакова Е.А., Скляник И.А., Федюшкина И.В., Олехнович Е.И., Конанов Д.Н., Кардонский Д.А., Кислун Ю.В., Сорокина Е.А., Зильберман Л.И., Зайцева Н.В., Ильина Е.Н., Говорун В.М., Шестакова М.В. Трансплантация фекальной микробиоты в составе комплексной терапии сахарного диабета у сибсов с ожирением: клинический случай // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №4. — С. 405-417. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12893>

TO CITE THIS ARTICLE:

Pokrovskaya EV, Zhgun ES, Shestakova EA, Sklyanik IA, Fedushkina IV, Olekhnovich EI, Konanov DN, Kardonsky DA, Kislun YV, Sorokina EA, Zilberman LI, Zaytseva NV, Ilina EN, Govorun VM, Shestakova MV. Fecal microbiota transplantation in the format of complex therapy in obese siblings: clinical case. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(4):405-417. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12893>

**ПРИЛОЖЕНИЕ.
ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ**

Таблица 1. Дизайн исследования

Обследование		Параметр	Точка 1	Точка 2	Точка 3	Точка 4	Точка 5	Точка 6	Точка 7	Точка 8	Точка 9	Точка 10	
			1 день до ТФМ	ТФМ	1 неделя после ТФМ	2 недели после ТФМ	3 недели после ТФМ	1–1.5 месяца после ТФМ	3–5 месяцев после ТФМ	6 месяцев после ТФМ	8 месяцев после ТФМ	1 год после ТФМ	
1	Анкетирование (форма SF-36)		+									+	
2	Стандартное физикальное обследование	Масса тела	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
		ИМТ	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
		ОТ	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
3	Лабораторное обследование		+							+		+	
4	Клэмп-тест		+									+	
5	Забор материала для проведения молекулярно-генетического и метаболомного исследования	Кал	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
		Моча	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		Кровь	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
6	Анализ дневника самоконтроля гликемии		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
7	Анализ состава тела с помощью биоимпедансометрии		+									+	

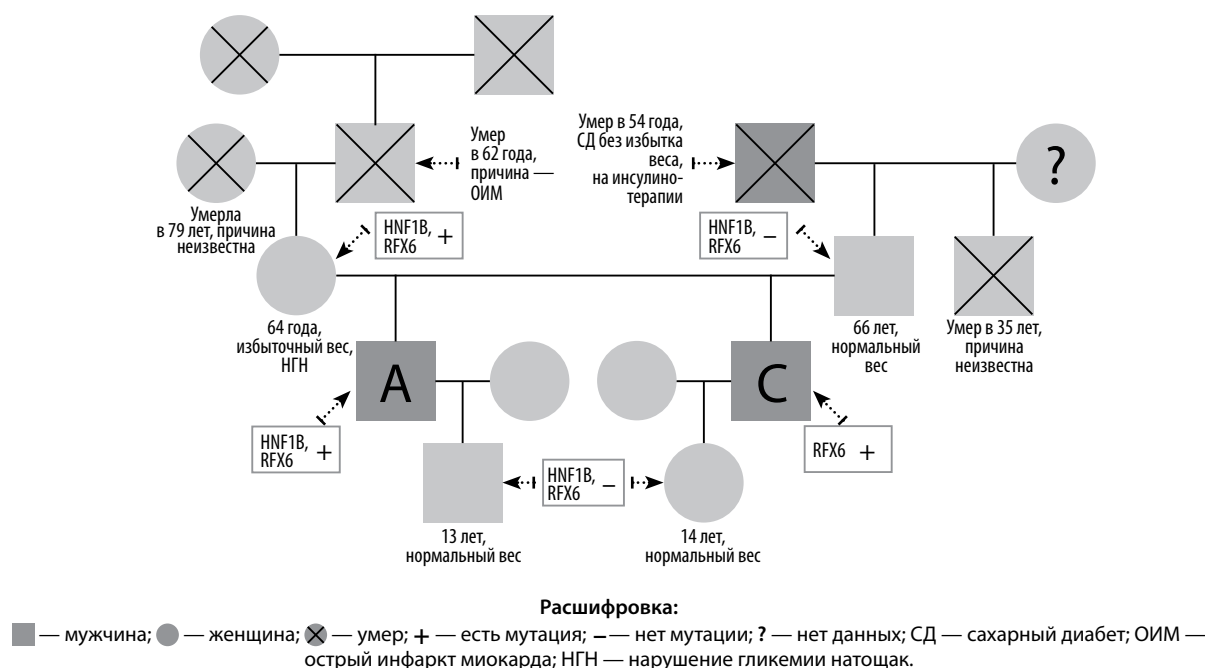


Рисунок 1. Генеалогическое древо.

А

Анализ соотношения мышцы-жир

		Недостаток	Норма	Превышение	
Вес	(kg)	55 70 85 100 115 130 145 160 175 190 205 %			
				113	
Масса скелетной мускулатуры	(kg)	70 80 90 100 110 120 130 140 150 160 170 %			
				36,6	
Содержание жира в теле	(kg)	40 60 80 100 160 220 280 340 400 460 520 %			
					47,3

Анализ ожирения

		Недостаток	Норма	Превышение	
ИМТ	(kg/m ²)	10,0 15,0 18,5 22,0 25,0 30,0 35,0 40,0 45,0 50,0 55,0 %			
индекс массы тела				36,4	
Процентное содержание жира	(%)	0,0 5,0 10,0 15,0 20,0 25,0 30,0 35,0 40,0 45,0 50,0 %			
					42,5

В

Анализ соотношения мышцы-жир

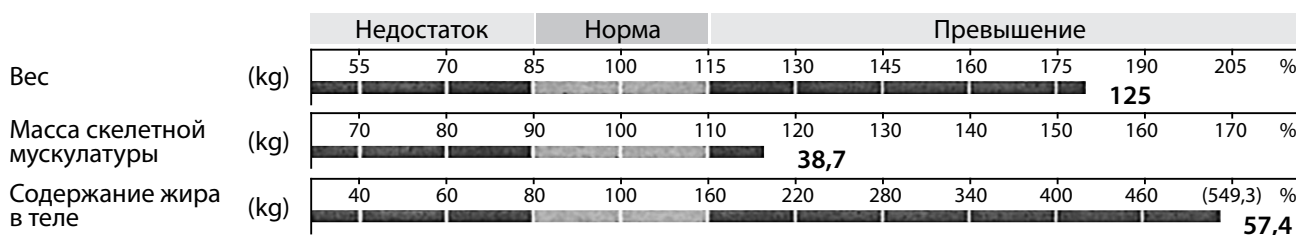
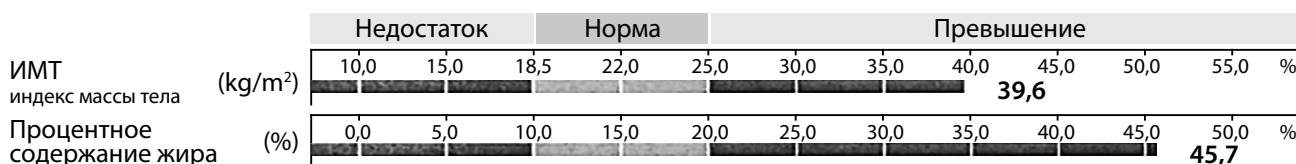
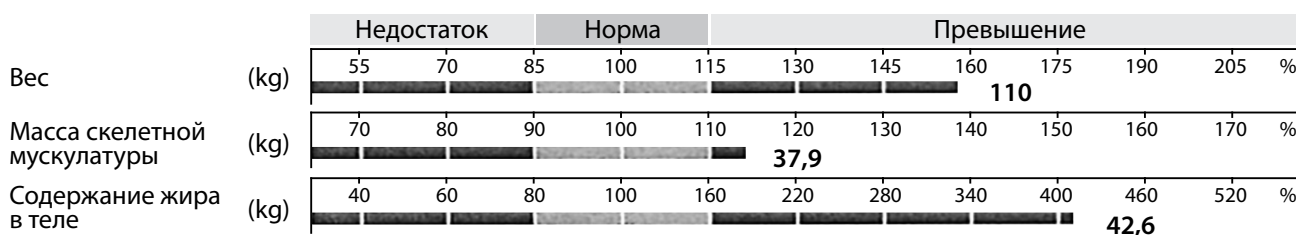
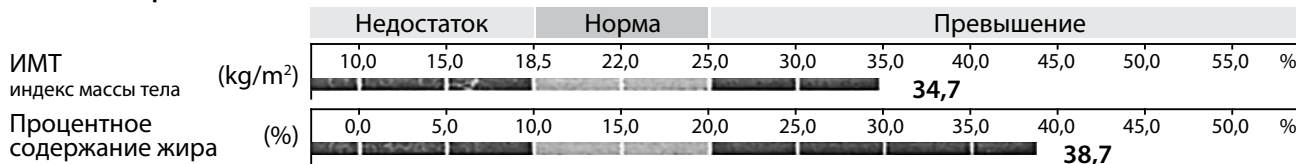
		Недостаток	Норма	Превышение	
Вес	(kg)	55 70 85 100 115 130 145 160 175 190 205 %			
				106,8	
Масса скелетной мускулатуры	(kg)	70 80 90 100 110 120 130 140 150 160 170 %			
				35,7	
Содержание жира в теле	(kg)	40 60 80 100 160 220 280 340 400 460 520 %			
					43,9

Анализ ожирения

		Недостаток	Норма	Превышение	
ИМТ	(kg/m ²)	10,0 15,0 18,5 22,0 25,0 30,0 35,0 40,0 45,0 50,0 55,0 %			
индекс массы тела				34,9	
Процентное содержание жира	(%)	0,0 5,0 10,0 15,0 20,0 25,0 30,0 35,0 40,0 45,0 50,0 %			
					41,1

Рисунок 2. Динамика изменения биоимпедансного исследования у пациента А.

(А — до проведения трансплантации фекальной микробиоты; В — после проведения трансплантации фекальной микробиоты).

А**Анализ соотношения мышцы-жир****Анализ ожирения****В****Анализ соотношения мышцы-жир****Анализ ожирения****Рисунок 3.** Динамика изменения биоимпедансного исследования у пациента С.

(А — до проведения трансплантации фекальной микробиоты; В — после проведения трансплантации фекальной микробиоты).

Таблица 2. Динамика изменения качества жизни у пациентов по результатам опросника SF-36

Шкалы опросника	Пациент С. до ТМФ (сумма баллов)	Пациент С. через год после ТМФ (сумма баллов)	Пациент А. до ТМФ (сумма баллов)	Пациент А. до ТМФ (сумма баллов)
Физическое функционирование	95	100	90	95
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием	100	100	100	100
Интенсивность боли	100	100	100	100
Общее состояние здоровья	57	60	87	87
Жизненная активность	95	100	70	75
Социальное функционирование	87,5	100	100	100
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	100	100	100	100
Психическое здоровье	92	100	80	80

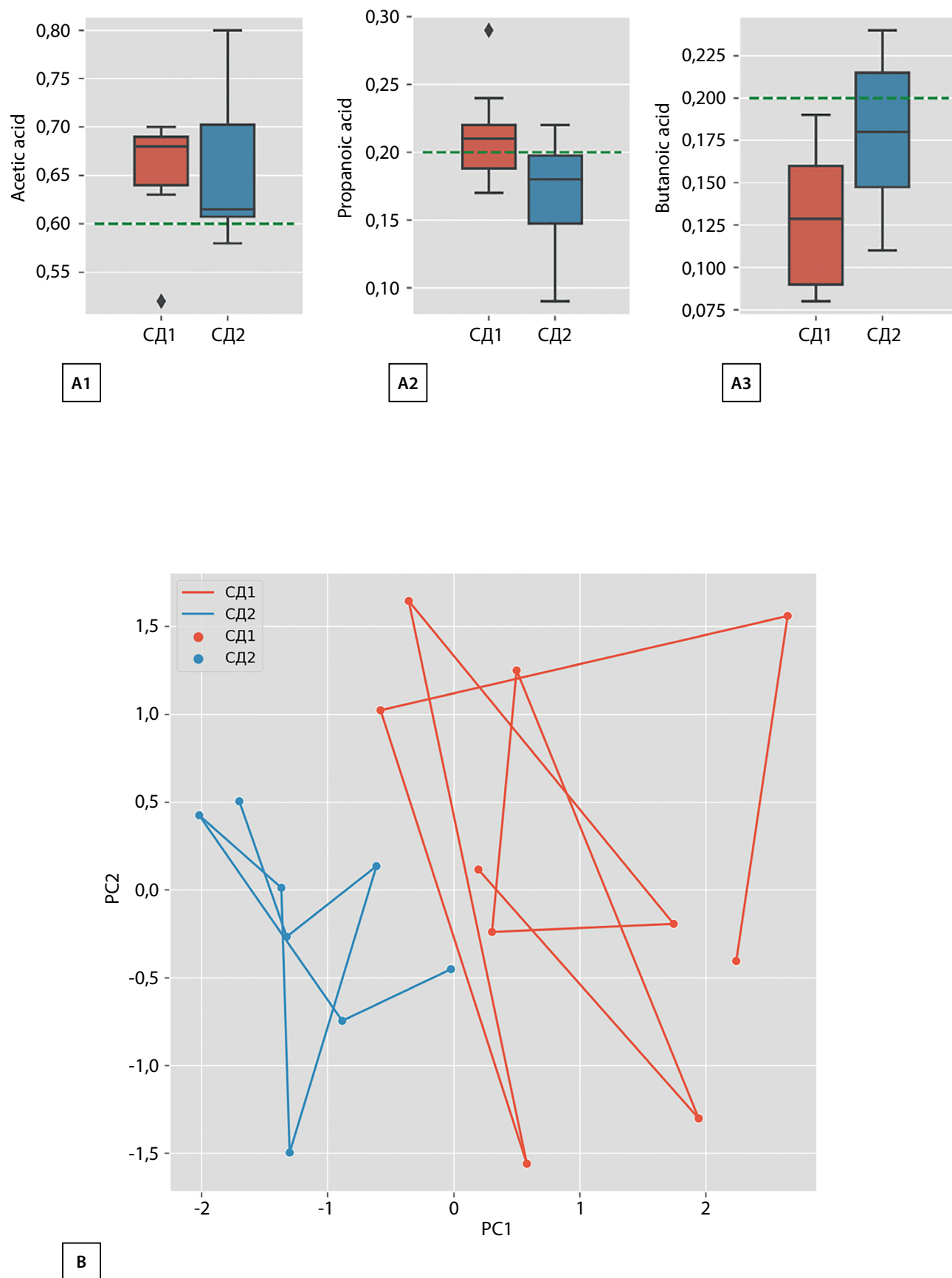


Рисунок 4. Метаболомный анализ образцов фекалий пациентов: А — относительные концентрации уксусной (А1), пропионовой (А2) и масляной (А3) кислот в образцах фекалий пациентов с сахарным диабетом 1 типа (красные распределения) и сахарным диабетом 2 типа (синие распределения), измеренные с помощью GC-FID метода; В — анализ методом главных компонент (PCA) изменений метаболического профиля пациентов с сахарным диабетом 1 типа и сахарным диабетом 2 типа в течение исследования. Концентрации метаболитов оценивались с помощью GC-MS с паровозной экстракцией.

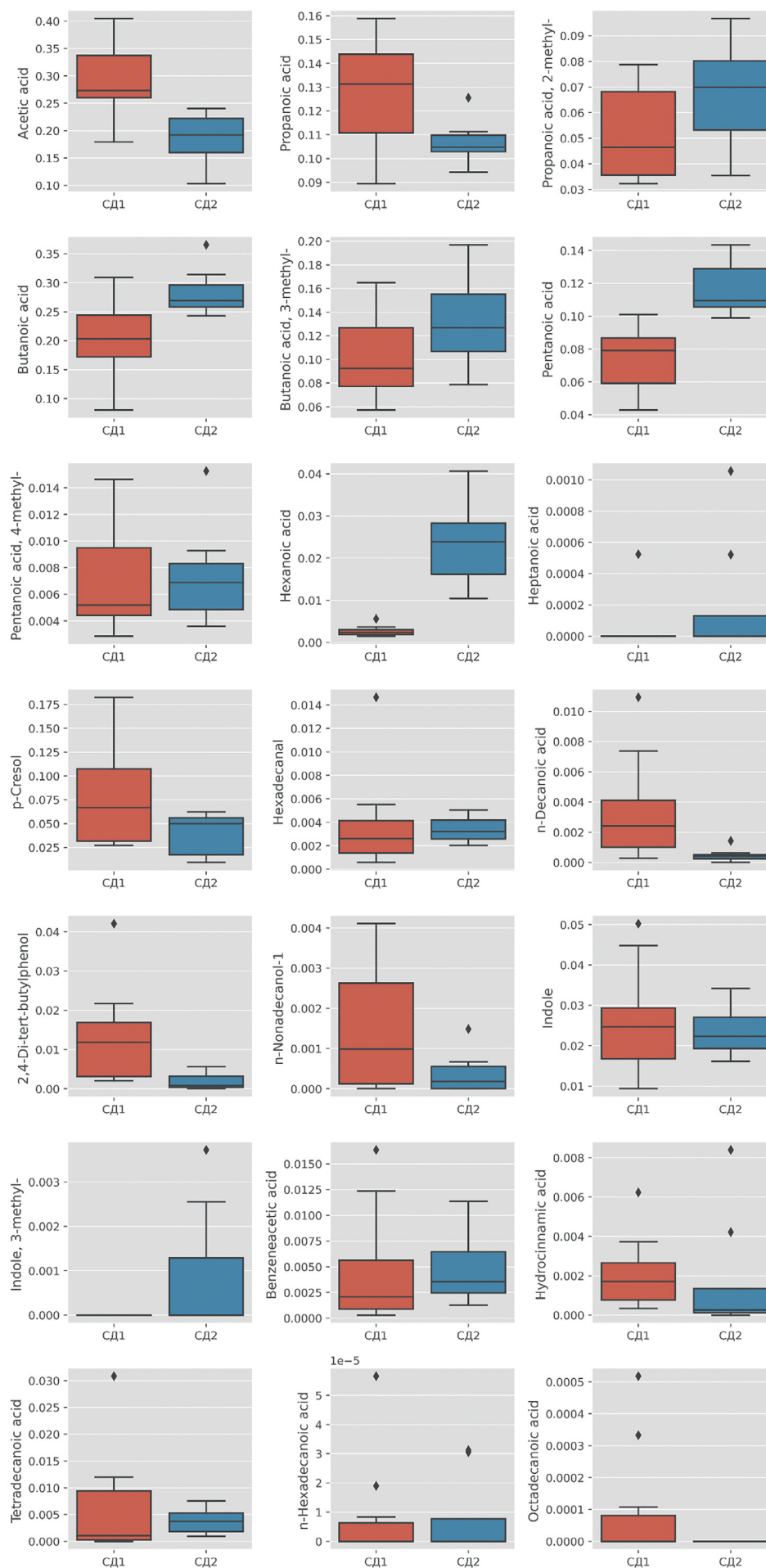
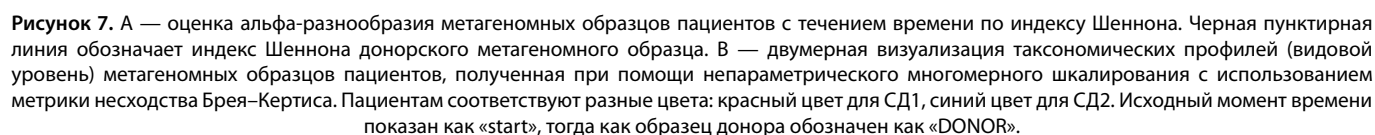
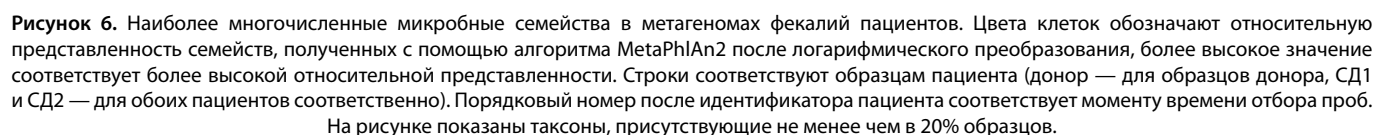


Рисунок 5. Относительные представления метаболитов в паровой фазе в образцах пациентов с сахарным диабетом 1 типа (красные распределения) и сахарным диабетом 2 типа (синие распределения).



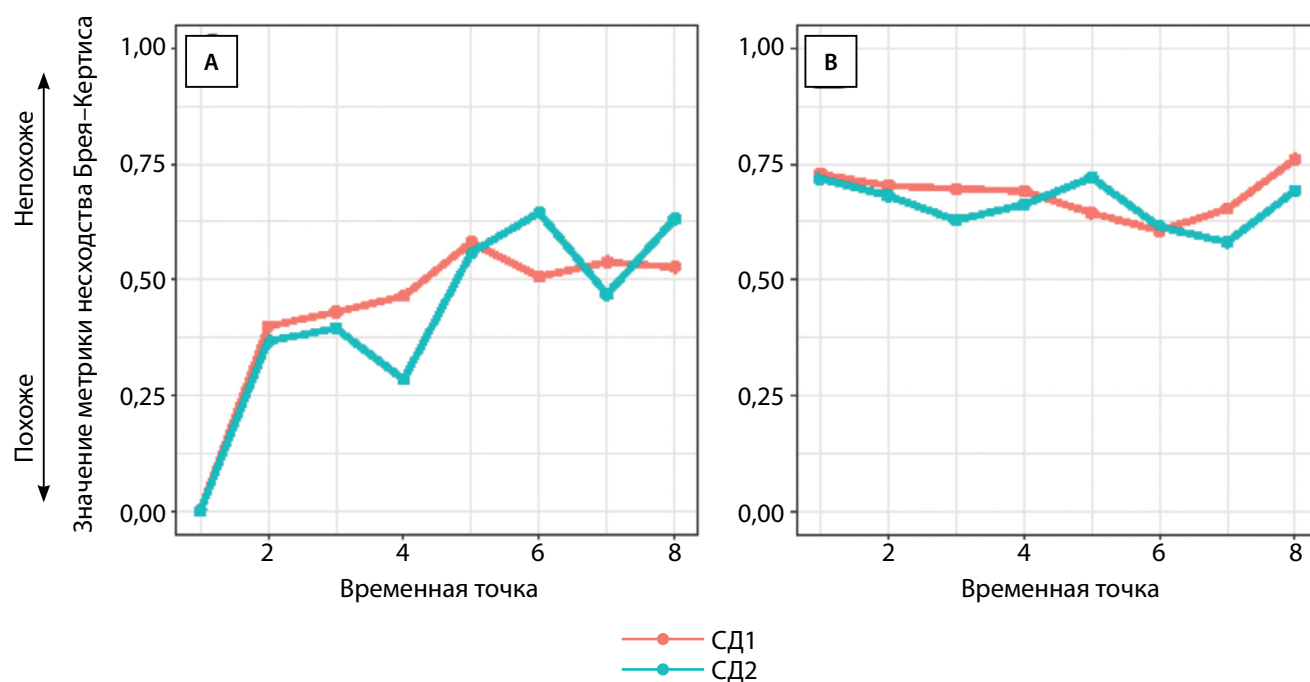


Рисунок 8. Оценка изменений, вызванных фекальной трансплантацией, в таксономических профилях метагеномов фекалий пациентов (видовой уровень) с течением времени. А — оценка метрики несходства Брея-Кертиса между исходными метагеномами реципиентов до фекальной трансплантации и метагеномами других временных точек после фекальной трансплантации. В — оценка метрики несходства Брея-Кертиса между метагеномами стула донора и метагеномами временных точек реципиента.

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.