

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

Сахарный диабет

Diabetes mellitus

ТОМ 25
выпуск 5 (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 2021

2,262**КОНТАКТЫ РЕДАКЦИИ:**

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

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

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

Сдано в набор 09.10.2022 г.
Подписано в печать 29.11.2022 г.
Формат 60Х90/8
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, №5**Сентябрь-Октябрь****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 2021	1.60*
	SJR 2021	0.155
	SNIP 2021	0.450

*Q3 in "Internal Medicine" and "Endocrinology, Diabetes and Metabolism" categories

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 5 September-October 2022

BIMONTHLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

EDITOR-in-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-in-CHIEF

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

SCIENCE EDITOR

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

MANAGING EDITOR

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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)

С О Д Е Р Ж А Н И Е T A B L E O F C O N T E N T S

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		ORIGINAL STUDIES
Н.Г. Мокрышева, М.В. Шестакова, О.К. Викулова, А.Р. Елфимова, М.А. Исаков, Н.А. Гинс, А.А. Девяткин, И.И. Дедов АНАЛИЗ РИСКОВ ЛЕТАЛЬНОСТИ 337 991 ПАЦИЕНТА С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, ПЕРЕНЕСШЕГО COVID-19, ЗА ПЕРИОД 2020–2022 гг.: ВСЕРОССИЙСКОЕ РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	404	Mokrysheva N.G., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Elfimova A.R., Isakov M.A., Gins N.A., Deviatkin A.A., Dedov I.I. ANALYSIS OF RISK FACTORS FOR COVID-19-RELATED FATAL OUTCOME IN 337991 PATIENTS WITH TYPE 1 AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN 2020–2022 YEARS: RUSSIAN NATIONWIDE RETROSPECTIVE STUDY
И.В. Кононенко, М.В. Шестакова, А.Р. Елфимова, И.А. Хомякова, А.П. Бужилова, Н.Г. Мокрышева ЭТНИЧЕСКИЕ РАЗЛИЧИЯ ФАКТОРОВ РИСКА И РАСПРОСТРАНЕННОСТИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА У ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ	418	Kononenko I.V., Khomyakova I.A., Elfimova A.R., Shestakova M.V., Buzhilova A.P., Mokrysheva N.G. ETHNIC DIFFERENCES IN RISK FACTORS AND PREVALENCE OF TYPE 2 DIABETES IN THE ADULT POPULATION OF THE RUSSIAN FEDERATION
М.Б. Анциферов, Н.А. Демидов, М.А. Балберова, О.В. Лобанова, И.Г. Мудрикова, Д.Г. Гусенбекова ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРОВ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2 ТИПА ДАПАГЛИФЛОЗИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ОБЩЕЙ СМЕРТНОСТИ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА (ИССЛЕДОВАНИЕ CARDIA-MOS, МОСКВА)	439	Antsiferov M.B., Demidov N.A., Balberova M.A., Lobanova O.V., Mudrikova I.G., Gusenbekova D.G. INFLUENCE OF TYPE 2 SODIUM-GLUCOSE CO-TRANSPORTER INHIBITORS (DAPAGLIFLOZIN) ON THE INDICATORS OF TOTAL MORTALITY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES (CARDIA-MOS STUDY, MOSCOW)
Е.А. Сечко, Е.М. Романенкова, И.А. Еремина, Л.И. Зильберман, Л.В. Никанкина, З.Т. Зураева, О.Б. Безлепкина, В.А. Петеркова, Д.Н. Лаптев РОЛЬ СПЕЦИФИЧЕСКИХ ПАНКРЕАТИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПОЛНОЙ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЙ РЕМИССИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА И МОДУ У ДЕТЕЙ	449	Sechko E.A., Romanenkova E.M., Eremina I.A., Zilberman L.I., Nikankina L.V., Zuraeva Z.T., Peterkova V.A., Bezlepkin O.B., Laptev D.N. THE ROLE OF SPECIFIC PANCREATIC ANTIBODIES IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF COMPLETE CLINICAL AND LABORATORY REMISSION OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS AND MODY IN CHILDREN
Я.В. Гирш, А.В. Кияев, М.А. Словак, И.В. Корнева, И.А. Промин, Н.А. Юсупова, Л.И. Савельев СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА ПОСЛЕ ПЕРЕВОДА НА СВЕРХБЫСТРОДЕЙСТВУЮЩИЙ ИНСУЛИН АСПАРТ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СИСТЕМ МОНИТОРИРОВАНИЯ ГЛЮКОЗЫ В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ	458	Girsh Y.V., Kiyaev A.V., Slovak M.A., Korneva I.V., Promin I.A., Yusupova N.A., Savelyev L.I. COMPARATIVE ASSESSMENT OF MODERN PARAMETERS OF GLYCEMIC CONTROL IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES AFTER SWITCHING TO FAST-ACTING INSULIN ASPART USING FLASH GLUCOSE MONITORING IN REAL CLINICAL PRACTICE
В.В. Салухов, А.А. Минаков, Т.Г. Шарыпова, А.А. Кононова, В.А. Сурхаева НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И ИХ ИСХОДЫ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19	468	Salukhov V.V., Minakov A.A., Sharypova T.G., Kononova A.A., Surkhaeva V.A. CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS AND THEIR OUTCOMES IN THE LONG-TERM PERIOD IN HOSPITALIZED PATIENTS WITH COVID-19
В.Б. Бреговский, И.А. Карпова АНАЛИЗ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ ЗА 2010–2021 ГГ.	477	Bregovskiy V.B., Karpova I.A. ANALYSIS OF SPECIALIZED CARE FOR PATIENTS WITH DIABETIC FOOT SYNDROME IN ST. PETERSBURG FOR 2010–2021
Е.Л. Зайцева, М.М. Каландия, А.Ю. Токмакова, Н.М. Малышева, Л.В. Никанкина, Г.Р. Галстян РОЛЬ НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ В ПЕРСИСТЕНЦИИ АСЕПТИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРООСТЕОАРТРОПАТИЕЙ	485	Zaitseva E.L., Kalandiya M.M., Tokmakova A.Y., Malysheva N.M., Nikankina L.V., Galstyan G.R. THE ROLE OF NEUROHUMORAL FACTORS IN THE PERSISTENCE OF ASEPTIC BONE INFLAMMATION IN PATIENTS WITH DIABETIC NEUROOSTEOARTHROPATHY
ОБЗОРЫ		REVIEWS
Н.П. Трубицына, Н.В. Зайцева, А.С. Северина, М.Ш. Шамхалова ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА: НОВЫЕ МИШЕНИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ	492	Trubitsyna N.P., Zaitseva N.V., Severina A.S., Shamkhalova M.S. CHRONIC KIDNEY DISEASE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES: NEW TARGETS OF MEDICINE ACTION
А.М. Мкртумян, И.Ю. Яковенко, А.А. Ботов, Т.У. Самратов РОЛЬ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ И КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ В МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ТРАНСФОРМАЦИЯХ ПОСЛЕ БАРИАТРИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ ШУНТИРУЮЩЕГО ТИПА	499	Mkrtumyan A.M., Yakovenko I.Y., Botov A.A., Samratov T.U. THE ROLE OF BILE ACIDS AND INTESTINAL MICROBIOTA IN METABOLIC TRANSFORMATIONS AFTER GASTRIC BYPASS SURGERY
Н.А. Петунина, Е.В. Гончарова, И.А. Кузина, Л.В. Недосугова, Н.С. Мартиросян, М.Э. Тельнова РОЛЬ ПИОГЛИТАЗОНА В БОРЬБЕ С ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ, АТЕРОСКЛЕРОЗОМ, СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ	504	Petunina N.A., Goncharova E.V., Kuzina I.A., Nedosugova L.V., Martirosyan N.S., Telnova M.E. THE ROLE OF PIOGLITAZONE IN THE FIGHT AGAINST INSULIN RESISTANCE, ATHEROSCLEROSIS, CARDIOVASCULAR DISEASE, AND NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ		CASE REPORT
А.А. Вознесенская, И.З. Бондаренко, К.В. Мелкозеров, Р.С. Кошарная, А.С. Захаров, М.Ю. Мовсесянц, М.Д. Куклина, В.Ю. Калашников САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 1 ТИПА И ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА С ТЯЖЕЛОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТА 25 ЛЕТ	514	Voznesenskaya A.A., Bondarenko I.Z., Melkozherov K.V., Kosharnaya R.S., Zakharov A.S., Movsesyants M.Y., Kuklina M.D., Kalashnikov V.Y. DIABETES MELLITUS TYPE 1 AND CORONARY ARTERY DISEASE WITH SEVERE SYSTOLIC HEART FAILURE IN 25 YEAR-OLD ADULT

АНАЛИЗ РИСКОВ ЛЕТАЛЬНОСТИ 337 991 ПАЦИЕНТА С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, ПЕРЕНЕСШЕГО COVID-19, ЗА ПЕРИОД 2020–2022 гг.: ВСЕРОССИЙСКОЕ РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ



© Н.Г. Мокрышева, М.В. Шестакова, О.К. Викулова*, А.Р. Елфимова, М.А. Исаков, Н.А. Гинс, А.А. Девяткин, И.И. Дедов

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. Пандемия коронавирусной инфекции внесла крайне негативный вклад в аспекты ведения пациентов с сахарным диабетом (СД), ставших «мишенью» вируса как в плане более тяжелого течения COVID-19, так и повышения риска смертности.

ЦЕЛЬ. Провести анализ факторов риска развития летального исхода вследствие COVID-19 у пациентов с СД 1 и 2 типов (СД1 и СД2).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Ретроспективный анализ базы данных Федерального регистра СД (ФРСД), включивший 15 712 пациентов с СД1 и 322 279 пациентов с СД2 с перенесенным COVID-19 и указанным исходом заболевания (выздоровление/смерть) за 2 года наблюдения (с 01.02.2020 по 03.04.2022 (дата выгрузки)).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Летальность пациентов с СД, перенесших COVID-19, составила 17,1% (СД1 — 8,8%; СД2 — 17,5%). В результате регрессионного многофакторного анализа из 7 значимых факторов при СД1 и 13 при СД2 установлены совокупности наиболее значимых предикторов риска летального исхода. При СД1 такими факторами были: возраст ≥ 65 лет (отношение шансов (ОШ)=4,01; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,42–11,36), наличие артериальной гипертензии (АГ) (ОШ=2,72; 95% ДИ 1,03–7,16) и синдрома диабетической стопы (СДС) (ОШ=7,22; 95% ДИ 1,98–26,29); при СД2: возраст ≥ 65 лет (ОШ=2,53; 95% ДИ 1,96–3,27), мужской пол (ОШ=1,51; 95% ДИ 1,23–1,84), длительность СД ≥ 10 лет (ОШ=2,01; 95% ДИ 1,61–2,51), индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м² (ОШ=1,26; 95% ДИ 1,02–1,55), наличие атеросклеротических сосудистых заболеваний (АССЗ)/хронической болезни почек (ХБП) (ОШ=1,49; 95% ДИ 1,01–2,04), диабетической комы в анамнезе (ОШ=12,97; 95% ДИ 1,89–88,99) и инвалидности (ОШ=1,40; 95% ДИ 1,14–1,73). При СД2 значимое влияние оказывал вид антидиабетической терапии (АДТ) до COVID-19 (последний визит до развития инфекции): инсулинотерапия (ОШ=1,64; 95% ДИ 1,30–2,07), сульфонилмочевина (СМ) (ОШ=1,51; 95% ДИ 1,23–1,84); терапия ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (ИДПП-4) (ОШ=0,57; 95% ДИ 0,39–0,83) и ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (ИНГЛТ2) (ОШ=0,64; 95% ДИ 0,46–0,88). Вакцинация при обоих типах СД была наиболее значимым протективным фактором: СД1 — ОШ=0,19; 95% ДИ 0,06–0,59; СД2 — ОШ=0,20; 95% ДИ 0,16–0,26.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Общим фактором риска летального исхода при СД1 и СД2 был возраст ≥ 65 лет; при СД1 — наличие АГ и СДС в анамнезе, при СД2 — мужской пол, длительность СД ≥ 10 лет, ИМТ ≥ 30 кг/м², наличие в анамнезе АССЗ/ХБП и диабетической комы, инвалидность. Выраженные различия в рисках летального исхода отмечались при СД2 в зависимости от характера АДТ: терапия инсулином и СМ являлись факторами, повышающими риск летальности, а терапия ИДПП-4 и ИНГЛТ2, напротив, снижала риски летального исхода. Вакцинация снижала риск летальности в 5,2 и 5 раз при СД1 и СД2 соответственно.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; COVID-19; факторы риска летального исхода; антидиабетическая терапия

ANALYSIS OF RISK FACTORS FOR COVID-19-RELATED FATAL OUTCOME IN 337991 PATIENTS WITH TYPE 1 AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN 2020–2022 YEARS: RUSSIAN NATIONWIDE RETROSPECTIVE STUDY

© Natalya G. Mokrysheva, Marina V. Shestakova, Olga K. Vikulova*, Alina R. Elfimova, Mikhail A. Isakov, Nikolai A. Gins, Andrei A. Deviatkin, Ivan I. Dedov

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: The coronavirus pandemic has had an extremely negative impact on the patients with diabetes mellitus (DM both in terms of a more severe course of COVID -19 and an increased risk of death.

AIM: Analysis of risk factors for death due to COVID -19 in patients with DM type 1 and type 2 (DM1 and DM2).

MATERIALS AND METHODS: Retrospective analysis of the database of the national diabetes register (NDR), which included DM patients with COVID-19 and reported virus infection outcome (recovery/or death) in 15 712 DM1 and 322 279 DM2 patients during a 2-year follow-up period (01/02/2020 to 03/04/2022) (discharge date)).

RESULTS: Case fatality rate in patients with DM, who underwent COVID -19 was 17.1% (DM1–8.8%; DM2–17.5%). As a result of multivariate regression analysis of seven significant factors in DM1 and thirteen in DM2 (evaluated by univariate analysis), a number of the most important predictors of risk for fatal outcome were identified: in DM1 these were age ≥ 65 years (OR =4.01, 95% CI: 1.42–11.36), presence of arterial hypertension (AH) (OR =2.72, 95% CI: 1.03 -7.16) and diabetic foot



syndrome (DFS) (OR = 7.22, 95% CI: 1.98–26.29); for T2DM: age ≥ 65 years (OR = 2.53, 95% CI: 1.96–3.27), male (OR = 1.51, 95% CI: 1.23–1.84), duration DM ≥ 10 years (OR = 2.01, 95% CI: 1.61–2.51), BMI ≥ 30 kg/m² (OR = 1.26, 95% CI: 1.02–1.55), ASCVD/CKD (OR = 1.49, 95% CI: 1.01–2.04), history of diabetic coma (OR = 12.97, 95% CI: 1.89–88.99) and presence of disability (OR = 1.40, 95% CI: 1.14–1.73). In T2DM, the type of antidiabetic therapy (ADT) prior to COVID-19 (last visit before the development of infection) had a significant impact: Insulin therapy (OR = 1.64, 95% CI: 1.30–2.07), sulfonylureas (SU) (OR = 1.51, 95% CI: 1.23–1.84); dipeptidyl peptidase-4 inhibitor (iDPP-4) therapy (OR = 0.57, 95% CI: 0.39–0.83) and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor (iSGLT2) therapy (OR = 0.64, 95% CI: 0.46–0.88). Vaccination was the most important protective factor in both types of DM: DM1 OR = 0.19, 95% CI: 0.06–0.59; SD2 OR = 0.20, 95% CI: 0.16–0.26.

CONCLUSION: The common risk factor for fatal outcome in both DM1 and DM2 was age ≥ 65 years; in DM1 — history of hypertension and DFS, in DM2 — male sex, diabetes duration ≥ 10 years, BMI ≥ 30 kg/m², history of ASCVD/CKD and diabetic coma, disability. In T2DM, significant differences in risk were observed depending on the type of ADT: insulin and SU therapy were factors that increased the risk of death, whereas therapy with iDPP-4 and iSGLT2 reduced the risk of death. Vaccination reduced the risk of death in DM1 and DM2 by 5.2 and 5-fold, respectively.

KEYWORDS: Diabetes mellitus; COVID-19; fatal outcome risk factors; antidiabetic therapy

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия коронавирусной инфекции внесла крайне негативный вклад в аспекты ведения пациентов с сахарным диабетом (СД), ставших «мишенью» вируса как в плане более тяжелого течения COVID-19, так и повышения риска осложнений и неблагоприятных исходов [1]. Мировые эпидемиологические исследования показывают, что СД является второй по распространенности сопутствующей патологией при COVID-19 [2].

На 31 августа 2022 г. в мире зарегистрировано более 602 млн подтвержденных случаев инфекции и 6,5 млн смертей от COVID-19. Показатели летальности, по данным общемировой официальной статистики, варьируют в зависимости от страны от 0,02% до 22,22% [3] и могут быть значимо выше (минимум на 35%) вследствие недоучета смертей, отнесенных к другим причинам [4]. В РФ на 31 августа 2022 г. зарегистрировано 19,5 млн подтвержденных случаев и 384 тыс. смертей, что соответствует 2% летальности вследствие COVID-19 [5].

С первых дней развития инфекции в марте 2020 г. и в течение последующих 2 лет борьбы с пандемией остается очевидным, что пациенты с СД относятся к одной из наиболее уязвимых групп риска при COVID-19 как в плане более тяжелого течения инфекции, так и повышения риска неблагоприятных исходов, в том числе риска смертности. По данным ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, летальность вследствие COVID-19 среди пациентов с СД в 7 раз выше, чем в общей популяции [6, 7].

Мужской пол, пожилой возраст и худший гликемический контроль, по данным проведенных к настоящему времени исследований, являются факторами большей летальности от COVID-19 [8–11]. В то же время спорным остается вопрос о влиянии принимаемой в доинфекционный период антидиабетической терапии (АДТ) на исходы COVID-19 [12]. Так, в крупном анализе Khunti K. и соавт., включившем 2 851 465 пациентов с различной АДТ из базы данных (National Diabetes Audit), летальность была значимо выше в группе пациентов на инсулинотерапии, а снижение риска летальности было ассоциировано с приемом метформина и препаратов сульфонилмочевины (СМ) [13]. Однако данных о влиянии на исходы заболевания инновационных АДП — ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ2) и агонистов рецепторов

глюкагоноподобного пептида 1 типа (арГПП-1) пока недостаточно.

Доказано, что клинически COVID-19 протекает тяжелее у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (АССЗ) и хронической болезнью почек (ХБП). Однако единого мнения о степени повышения риска летальности в связи с данными заболеваниями не существует. Кроме того, противоречивы сведения о влиянии органопротективной терапии, блокирующей ренин-ангиотензиновую систему (РАС) — ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) — на риски исходов при COVID-19 [14].

Также на данный момент малочисленны исследования, подтверждающие протективное действие вакцинации против COVID-19 на уровень летальности в популяции пациентов с СД.

Комплексный анализ репрезентативной выборки пациентов с СД, перенесших COVID-19, позволит оценить наиболее значимые факторы риска, ассоциированные с летальным исходом, в данной группе риска, что определило цель нашего исследования.

ЦЕЛЬ

Целью исследования является анализ уровня летальности и факторов риска развития летального исхода вследствие COVID-19 у пациентов с СД в РФ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования и источники данных

Объект исследования — база данных Федерального регистра СД (ФРСД) (<http://diaregistry.ru>). ФРСД функционирует под эгидой ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с 1996 г., посредством которого осуществляется клинко-эпидемиологический мониторинг СД в РФ [15]. Данные регистра заполняются в режиме реального времени и охватывают все регионы РФ. Нами была проанализирована выборка, выгруженная из ФРСД 03.04.2022, содержащая в себе данные о более чем 337 тыс. пациентов с СД с зарегистрированным исходом COVID-19 (выздоровление/смерть).

С целью сбора сведений о перенесенном COVID-19 в онлайн-карту ФРСД с 20.03.2020 были введены дополнительные поля:

- «Был диагностирован COVID-19/вирусная пневмония»: да/нет;
- «COVID-19, подтвержденный лабораторно»: да/нет/диагностика не проводилась;
- «Исход заболевания»: выздоровление/смерть.

Дизайн исследования: ретроспективный анализ деперсонифицированных данных пациентов из ФРСД, перенесших COVID-19 с указанным исходом (смерть или выздоровление). Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Всего на 03 апреля 2022 г. в ФРСД было зарегистрировано 4 885 174 пациента с СД. В анализ исходов COVID-19 включены все пациенты с указанием перенесенного COVID-19 и его клинического исхода — 337 991 пациент, из них 15 712 пациентов (4,6%) с СД 1 типа (СД1) и 322 279 (95,4%) — с СД 2 типа (СД2). Исследуемые исходы: смерть вследствие COVID-19 и выздоровление. Данные об исходах были получены из графы «Исход заболевания». Летальный исход был зарегистрирован у 57 789 пациентов (17,1%), 280 202 пациента (82,9%) выздоровели.

Лабораторные и инструментальные данные, сведения об АДТ у пациентов, включенных в анализ, оценивались по данным последнего визита перед манифестацией COVID-19. Лабораторное подтверждение COVID-19 репортировано у 279 731 пациента (82,8%), 17,2% пациентов включены в анализ перенесших COVID-19 без подтверждения лабораторной диагностики (отрицательный тест/или диагностика не проводилась), так как у них

были указаны данные о наличии типичной вирусной пневмонии.

Целью исследования являлся анализ ассоциаций демографических, антропологических, лабораторных, клинических характеристик, АДТ, принимаемой до развития COVID-19 (при СД2), и вакцинации против COVID-19 с риском развития летального исхода.

Летальность (%) рассчитывалась как отношение смертей (n, абсолютная частота) к общему количеству пациентов с СД1 и СД2 с перенесенным COVID-19 (N, абсолютная частота):

$$\text{Летальность} = (n / N) \times 100\%.$$

Ковариаты и факторы

Количественные признаки включали в себя возраст, длительность СД, уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), индекс массы тела (ИМТ). Возраст пациентов и продолжительность СД были рассчитаны на дату выгрузки 03 апреля 2022 г. Качественные факторы: пол, АССЗ, ХБП, артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, кома, кетоацидоз, гипогликемии, нейропатия, ретинопатия, синдром диабетической стопы (СДС), онкологическое заболевание, остеопороз, анемия, прием иАПФ/БРА, антиагреганты, антианемические препараты, наличие вакцинации против COVID-19, вид АДТ до COVID-19 при СД2 (инсулин, метформин, СМ, иДПП-4, ИНГЛТ2, арГПП-1). Также был проанализирован факт наличия инвалидности вследствие СД.

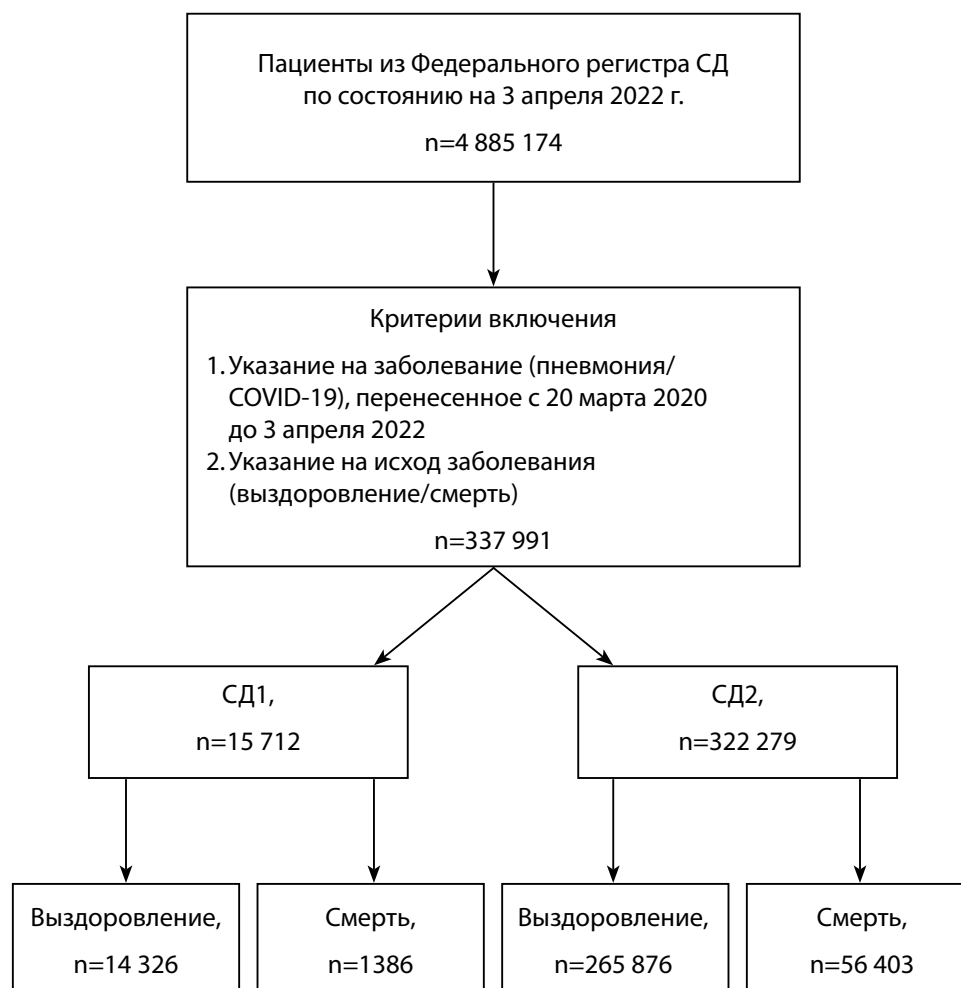


Рисунок 1. Дизайн включения пациентов в анализ.

ACC3 фиксировались по отметке в соответствующем поле регистра о наличии таких осложнений, как инфаркт миокарда, инсульт и ишемическая болезнь сердца. Наличие ХБП фиксировали по отметке об осложнении в соответствующем поле регистра и по данным лабораторных показателей, соответствующих наличию осложнения, согласно «Алгоритмам специализированной помощи, 2021» [16]: соотношение альбумин/креатинин утренней мочи ≥ 3 мг/ммоль (30 мг/г), альбуминурия ≥ 30 мг/сут (20 мг/л), протеинурия $\geq 0,2$ г/л (0,3 г/сут) и/или расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) < 60 мл/мин/1,73 м² по стандартной формуле CKD-EPI. Дислипидемию определяли как уровень общего холестерина $> 4,5$ ммоль/л и/или триглицеридов $> 1,7$ ммоль/л, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) $> 1,8$ ммоль/л (1,4 ммоль/л при наличии ACC3/ХБП) или факт приема гиполипидемической терапии, а также при отметке о наличии в соответствующем поле. АГ определяли при систолическом артериальном давлении (САД) ≥ 140 мм рт.ст., или диастолическом (ДАД) ≥ 90 мм рт.ст., или приеме антигипертензивной терапии, или при отметке в соответствующем поле.

Этический комитет

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Эндокринологического научного центра, Москва, Россия, 30 апреля 2020 г., протокол №6.

Ограничения исследования

Исследование имеет ряд объективных ограничений, присущих анализам, основанным на данных регистров, которые могли повлиять на исходы COVID-19, а именно: лечение COVID-19 осуществлялось в различных медицинских учреждениях РФ, использующих различные протоколы лечения и имеющих различное лекарственное обеспечение. В регистре отсутствуют точные сведения о виде лечения (амбулаторное/стационарное) и методах терапии COVID-19.

В исследование были включены пациенты не только с лабораторно подтвержденным COVID-19 (у 82,8%), но и также указанием об отсутствии лабораторной диагностики (1,8%) и ее отрицательном результате (15,4%), что не позволяет исключить COVID-19-генез репортированной вирусной пневмонии — такие пациенты включены как случаи с высоковероятным COVID-19.

Статистический анализ

Статистический анализ данных проводился в программных пакетах Statistica 13.0 (Tibco, США), SPSS 26 (IBM, США) и в среде R (версия 3.6.3). Описательная статистика была представлена медианами и первым, третьим квартилями (Mediana [Q₁; Q₃]) для количественных признаков, абсолютными и относительными частотами — для качественных.

Сравнение двух независимых групп для количественных данных выполнялось с помощью критерия Манна-Уитни (U-тест). Частоты качественных признаков сравнивались между собой с помощью критерия Хи-квадрат (χ^2) и критерия Фишера.

Кроме того, некоторые количественные признаки (возраст, HbA_{1c}, ИМТ, длительность СД) были представлены в виде бинарных факторов путем деления

их на 2 группы относительно следующих отрезных точек: возраст — $\geq$ и < 65 лет, HbA_{1c} — $\geq$ и $< 7\%$, ИМТ — $\geq$ и < 30 кг/м², длительность СД — $\geq$ и < 10 лет.

Ассоциации между анализируемыми признаками и риском летального исхода вследствие COVID-19 представлены в значениях отношения шансов (ОШ) и их 95% доверительных интервалов (ДИ). ОШ > 1 — повышение риска летального исхода, а значение < 1 — снижение. С учетом множества предикторов выполнялась коррекция ОШ на признаки, показавшие статистически значимые различия между анализируемыми группами.

1. На первом этапе выполнялось вычисление ОШ для каждого потенциального фактора риска.
2. На втором этапе с целью отбора совокупности наиболее значимых факторов, ассоциированных с летальным исходом COVID-19, был выполнен пошаговый логистический регрессионный анализ. Данный метод на 1 шаге включает все анализируемые предикторы, далее исключались предикторы с наименьшим статистическим влиянием на определяемый исход. В результате работы алгоритма на последнем шаге остаются значимая совокупность предикторов.

Критический уровень статистической значимости при проверке статистических гипотез принят равным 0,05. С учетом множественных сравнений показателей проводился перерасчет критического уровня значимости (P_0) статистических результатов с учетом поправки Бонферрони. Значения p в диапазоне от критического до 0,05 описаны как индикаторы статистической тенденции.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включены 337 991 пациент с СД1 и СД2 из 85 субъектов РФ, в том числе 107 509 (32%) мужчин и 230 482 (68%) женщины. Медиана возраста составила 66 лет.

В общей группе СД летальность вследствие COVID-19 составила 17,1%, в том числе при СД1 — 8,8% (1386 из 15 712), выздоровели 91,2% пациентов (14 326 из 15 712); при СД2 — 17,5% (56 403 из 322 279), выздоровели 82,5% (265 876 из 322 279). Клиническая характеристика пациентов в зависимости от исхода заболевания представлена для пациентов с СД1 — в табл. 1, с СД2 — в табл. 2.

Сравнительный анализ показал, что пациенты с СД1 с летальным исходом в отличие от группы выздоровевших были с большей длительностью СД, более старшего возраста, с большим ИМТ, чаще имели в анамнезе такие заболевания и осложнения, как ACC3, ХБП, АГ, нейропатию, СДС, ретинопатию и анемию. Межгрупповые различия были статистически значимы. Группа пациентов с летальным исходом COVID-19 была статистически значимо чаще представлена пациентами, имеющими инвалидность и принимающими антиагреганты, антианемические препараты и терапию БРА (что отражает факт большей частоты ACC3 и ХБП в данной группе).

При этом в группе выздоровевших была значительно выше доля пациентов с проведенной вакцинацией против COVID-19, что указывает на протективное влияние данного фактора.

При СД2 отмечались аналогичные различия, как при СД1. Помимо этого, при СД2 в группе летального

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от клинического исхода (выздоровление/смерть) (n=15 712)

Признак	Выздоровление		Смерть		P
	N	Медиана [Q ₁ ; Q ₃], n (%)	N	Медиана [Q ₁ ; Q ₃], n (%)	
Мужской пол	14 326	7234 (50,50)	1386	743 (53,61)	0,027 ²
Возраст, лет	14 326	41 [31; 52]	1386	56 [42; 67]	<0,001 ¹
ИМТ, кг/м ²	10 818	24,58 [21,72; 27,92]	530	26,04 [22,86; 30,47]	<0,001 ¹
Длительность СД, лет	14 326	15 [8; 24]	1386	23 [14; 33]	<0,001 ¹
HbA _{1c} %	8650	7,7 [7; 8,9]	376	7,6 [7; 8,6]	0,862 ¹
Инвалидность	14 271	6812 (47,77)	1386	945 (68,18)	<0,001 ²
Осложнения СД и сопутствующие заболевания					
АССЗ/ХБП	14 326	5974 (41,7)	1386	843 (60,82)	<0,001 ²
АССЗ	14 326	1304 (9,10)	1386	297 (21,43)	<0,001 ²
ХБП	14 326	5539 (38,66)	1386	768 (55,41)	<0,001 ²
Кома	14 326	302 (2,11)	1386	40 (2,89)	0,058 ²
Кетоацидоз	14 326	1115 (7,78)	1386	86 (6,2)	0,034 ²
Гипогликемии	12 607	224 (1,78)	665	4 (0,61)	0,020 ³
Ретинопатия	14 326	6150 (42,93)	1386	847 (61,11)	<0,001 ²
Нейропатия	14 326	8295 (57,9)	1386	939 (67,75)	<0,001 ²
СДС	14 326	614 (4,28)	1386	163 (11,76)	<0,001 ²
АГ	14 326	3632 (25,35)	1386	439 (31,67)	<0,001 ²
Дислипидемия	14 326	6244 (43,59)	1386	378 (27,27)	<0,001 ²
Остеопороз	14 326	33 (0,23)	1386	8 (0,58)	0,015 ²
Анемия	14 326	204 (1,42)	1386	36 (2,60)	<0,001 ²
Онкологическое заболевание	14 326	125 (0,87)	1386	15 (1,08)	0,427 ²
Лекарственная терапия					
иАПФ/БРА	11 369	2367 (20,82)	1041	296 (28,43)	<0,001 ²
иАПФ/БРА при наличии АССЗ/ХБП	5974	1686 (28,22)	843	238 (28,23)	0,995 ²
Антиагреганты	9907	904 (9,12)	718	110 (15,32)	<0,001 ²
Антианемические препараты	9509	150 (1,58)	680	34 (5,00)	<0,001 ²
Вакцинация					
Наличие вакцинации против COVID-19	4022	1997 (49,65)	196	24 (12,24)	<0,001 ²

¹U-тест;²χ²;³точный тест Фишера;P₀=0,05/25=0,002.

исхода были статистически значимо хуже показатели контроля углеводного обмена (уровень HbA_{1c}, большая частота диабетической комы и кетоацидоза в анамнезе), выше частота онкологии в анамнезе и больше лиц мужского пола по сравнению с выздоровевшими пациентами. Отдельного внимания заслуживают данные частоты использования органопротективной терапии: при относительно сопоставимом количестве пациентов с АССЗ и ХБП в обеих группах в группе летального исхода значительно меньшее количество пациентов принимали иАПФ/БРА в целом, и особенно их было меньше в целевой группе, имеющей прямые показания к данной терапии в связи с наличием поражения органов-мишеней ХБП/АССЗ.

Значимые различия отмечались и в плане АДТ: в группе выздоровевших пациентов в составе АДТ до инфекции чаще использовались метформин, иДПП-4, иНГЛТ2 и арГПП-1, в группе умерших пациенты с СД2 чаще находились на инсулинотерапии и принимали препараты СМ.

Анализ предикторов летального исхода COVID-19

Анализ включал 2 этапа: однофакторный анализ — расчет показателей ОШ риска летального исхода для каждого отдельного фактора; многофакторный анализ — выделение совокупности наиболее значимых предикторов посредством обратной пошаговой логистической регрессии с исключением менее значимых признаков.

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с сахарным диабетом 2 типа в зависимости от клинического исхода (выздоровление/смерть) (n=322 279)

Признак	Выздоровление		Смерть		P
	N	Медиана [Q ₁ ; Q ₃], n (%)	N	Медиана [Q ₁ ; Q ₃], n (%)	
Мужской пол	265 876	81 066 (30,49)	56 403	18 466 (32,74)	<0,001 ²
Возраст, лет	265 876	66 [60; 72]	56 403	73 [67; 81]	<0,001 ¹
ИМТ, кг/м ²	192 060	31,69 [28,41; 35,75]	18 669	32,03 [28,48; 36,36]	<0,001 ¹
Длительность СД, лет	265 876	8 [3; 13]	56 403	11 [7; 16]	<0,001 ¹
HbA _{1c} , %	135 076	7,2 [6,6; 8,1]	12 303	7,3 [6,8; 8,1]	<0,001 ¹
Инвалидность	263 815	59 456 (22,54)	56 002	21 683 (38,72)	<0,001 ²
Осложнения СД и сопутствующие заболевания					
АССЗ/ХБП	209 800	119 085 (56,76)	52 738	26 385 (50,03)	<0,001 ²
АССЗ	265 876	53 424 (20,09)	56 403	14 876 (26,37)	<0,001 ²
ХБП	198 148	91 944 (46,40)	51 569	18 046 (34,99)	<0,001 ²
Кома	265 876	98 (0,04)	56 403	38 (0,07)	0,001 ²
Кетоацидоз	265 876	1435 (0,54)	56 403	381 (0,68)	<0,001 ²
Гипогликемии	225 783	164 (0,07)	23 596	14 (0,06)	0,466 ²
Ретинопатия	265 876	44 750 (16,83)	56 403	11 981 (21,24)	<0,001 ²
Нейропатия	265 876	82 968 (31,21)	56 403	20 521 (36,38)	<0,001 ²
СДС	265 876	4103 (1,54)	56 403	1638 (2,9)	<0,001 ²
АГ	181 252	134 595 (74,26)	25 097	21 517 (85,74)	<0,001 ²
Дислипидемия	265 876	129 963 (51,12)	56 403	16 308 (28,91)	<0,001 ²
Остеопороз	265 876	636 (0,24)	56 403	105 (0,19)	0,017 ²
Анемия	265 876	1344 (0,51)	56 403	314 (0,56)	0,122 ²
Онкология	265 876	9486 (3,57)	56 403	1489 (2,64)	<0,001 ²
Лекарственная терапия					
иАПФ/БРА	225 779	85 577 (37,90)	41 207	14 841 (36,02)	<0,001 ²
иАПФ/БРА при наличии АССЗ/ХБП	119 085	49 693 (41,73)	26 385	9475 (35,91)	<0,001 ²
Антиагреганты	214 913	40 030 (18,63)	38 168	7769 (20,35)	<0,001 ²
Антианемические препараты	202 984	1272 (0,63)	35 060	299 (0,85)	<0,001 ²
Сахароснижающая терапия					
Инсулинотерапия	265 876	62 445 (23,49)	56 403	17 873 (31,69)	<0,001 ²
Метформин	265 876	192 757 (72,5)	56 403	35 753 (63,39)	<0,001 ²
СМ	265 876	105 151 (39,55)	56 403	27 057 (47,97)	<0,001 ²
иДПП-4	265 876	35 454 (13,33)	56 403	4728 (8,38)	<0,001 ²
иНГЛТ2	265 876	22 265 (8,37)	56 403	2187 (3,88)	<0,001 ²
арГПП-1	265 876	1075 (0,4)	56 403	89 (0,16)	<0,001 ²
Вакцинация					
Наличие вакцинации против COVID-19	72 378	37 429 (51,71)	7457	999 (13,4)	<0,001 ²

¹U-тест;²χ²;³Точный тест Фишера;P₀=0,05/31=0,002.

Таблица 3. Однофакторный анализ предикторов летального исхода COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом 1 типа (показатели ОШ, р)

Признак	ОШ (95% ДИ)	р
Мужской пол	1,25 (1,06; 1,48)	0,008
Длительность СД ≥ 10 лет	0,70 (0,26; 1,87)	0,478
Возраст ≥ 65 лет	2,47 (1,79; 3,40)	<0,001
HbA _{1c} ≥ 7%	0,68 (0,25; 1,84)	0,443
ИМТ ≥ 30 кг/м ²	1,94 (0,93; 4,05)	0,080
Инвалидность	2,90 (0,92; 9,11)	0,069
Осложнения СД и сопутствующие заболевания		
АССЗ/ХБП	0,59 (0,19; 1,80)	0,353
АССЗ	0 (0; inf.*)	0,998
ХБП	87921086 (0; inf*.)	0,998
Кома	2,94 (1,36; 6,35)	0,006
Кетоацидоз	1,02 (0,12; 8,59)	0,984
Гипогликемии	0,52 (0,07; 3,93)	0,529
Ретинопатия	0,97 (0,38; 2,45)	0,946
Нейропатия	0,59 (0,18; 1,88)	0,369
СДС	2,57 (1,71; 3,88)	<0,001
АГ	3,30 (1,03; 10,62)	0,045
Дислипидемия	1,09 (0,43; 2,76)	0,860
Остеопороз	1,78 (0,55; 5,81)	0,337
Анемия	0,84 (0,33; 2,09)	0,700
Онкология	0,47 (0,14; 1,54)	0,211
Лекарственная терапия		
иАПФ/БРА	0,40 (0,11; 1,51)	0,179
иАПФ/БРА при наличии АССЗ/ХБП	0,70 (0,40; 1,23)	0,211
Антиагреганты	0,67 (0,13; 3,49)	0,633
Антианемические препараты	1,90 (1,06; 3,43)	0,033
Вакцинация		
Вакцинация	0,16 (0,05; 0,51)	0,002

*inf. — infinity (бесконечность) — не применимо статистически вследствие невозможности расчета верхней границы ДИ.

Однофакторный анализ показателей ОШ риска летальности

При СД1 было проанализировано 25 факторов, из них показали статистически значимую ассоциацию с риском летального исхода 7 факторов (табл. 3); при СД2 проанализирован 31 фактор, из них статистически значимая ассоциация выявлена у 13 факторов (табл. 4).

Многофакторный анализ: выделение совокупности факторов, значимо ассоциированных с летальным исходом COVID-19

На втором этапе оценки вероятности рисков был выполнен многофакторный пошаговый логистический ре-

грессионный анализ, в результате которого были определены совокупности наиболее значимых предикторов летального исхода COVID-19.

В перечень анализируемых предикторов были включены все исследованные факторы: при СД1 — 25 факторов, для СД2 — включено на 6 факторов больше вследствие различных вариантов АДТ при данном типе СД — 31 фактор.

При СД1 в итоговую совокупность вошло 3 значимых предиктора риска — возраст старше 65 лет, наличие АГ и СДС в анамнезе, которые статистически значимо ассоциировали с летальным исходом COVID-19 (ОШ>1), т.е. являлись факторами риска. Вакцинация обладала

Таблица 4. Однофакторный анализ предикторов летального исхода COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (показатели ОШ, р)

Признак	ОШ (95% ДИ)	р
Мужской пол	1,62 (1,39; 1,89)	<0,001
Длительность СД ≥10 лет	1,54 (1,31; 1,81)	<0,001
Возраст ≥65 лет	2,35 (1,98; 2,78)	<0,001
HbA _{1c} ≥7%	1,19 (1,02; 1,40)	0,031
ИМТ ≥30 кг/м ²	1,50 (1,30; 1,73)	<0,001
Инвалидность	1,49 (1,29; 1,73)	<0,001
Осложнения СД и сопутствующие заболевания		
АССЗ/ХБП	1,27 (0,91; 1,77)	0,156
АССЗ	1,06 (0,97; 1,16)	0,228
ХБП	1,29 (0,94; 1,76)	0,111
Кома	2,60 (1,17; 5,77)	0,019
Кетоацидоз	1,24 (0,88; 1,75)	0,224
Гипогликемии	0,92 (0,48; 1,75)	0,800
Ретинопатия	0,99 (0,91; 1,07)	0,739
Нейропатия	0,93 (0,80; 1,09)	0,381
СДС	1,75 (1,09; 2,79)	0,020
АГ	0,90 (0,67; 1,21)	0,471
Дислипидемия	0,93 (0,81; 1,08)	0,356
Остеопороз	0,57 (0,20; 1,60)	0,286
Анемия	0,50 (0,19; 1,28)	0,149
Онкология	0,76 (0,53; 1,09)	0,134
Лекарственная терапия		
иАПФ/БРА	0,99 (0,92; 1,07)	0,840
иАПФ/БРА при наличии АССЗ/ХБП	0,96 (0,86; 1,07)	0,502
Антиагреганты	1,02 (0,84; 1,24)	0,849
Антианемические препараты	0,90 (0,54; 1,49)	0,679
Антидиабетическая терапия		
Инсулинотерапия	1,45 (1,20; 1,75)	<0,001
Метформин	0,93 (0,79; 1,09)	0,373
СМ	1,23 (1,07; 1,41)	0,003
иДПП-4	0,71 (0,58; 0,88)	0,001
иНГЛТ2	0,69 (0,53; 0,9)	0,006
арГПП-1	0,90 (0,44; 7,85)	0,774
Вакцинация		
Вакцинация	0,22 (0,19; 0,27)	<0,001

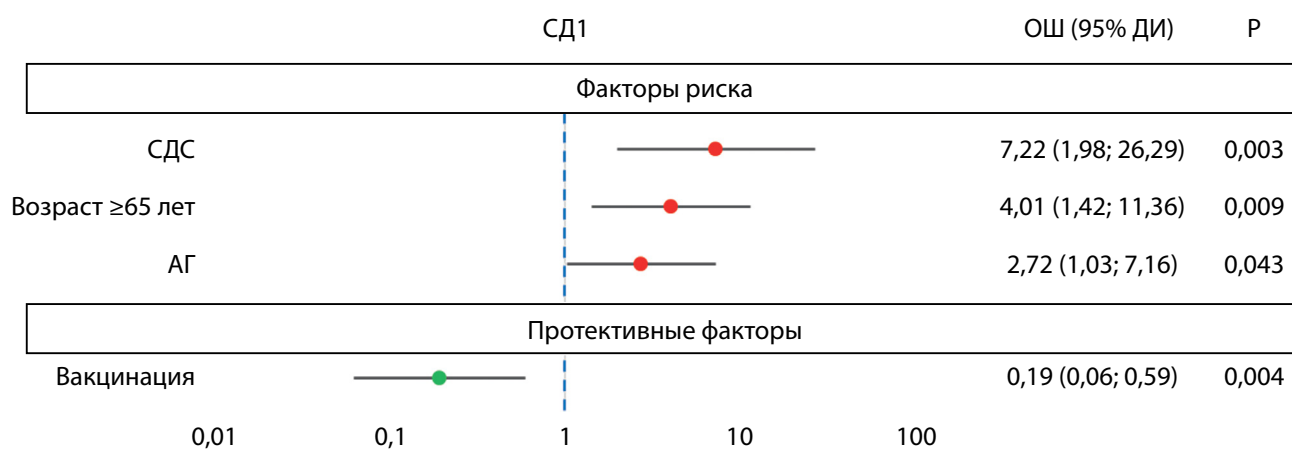


Рисунок 2. Совокупности наиболее значимых предикторов летального исхода COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом 1 типа при многофакторном анализе (красным маркером выделены факторы риска, зеленым — протективные факторы).

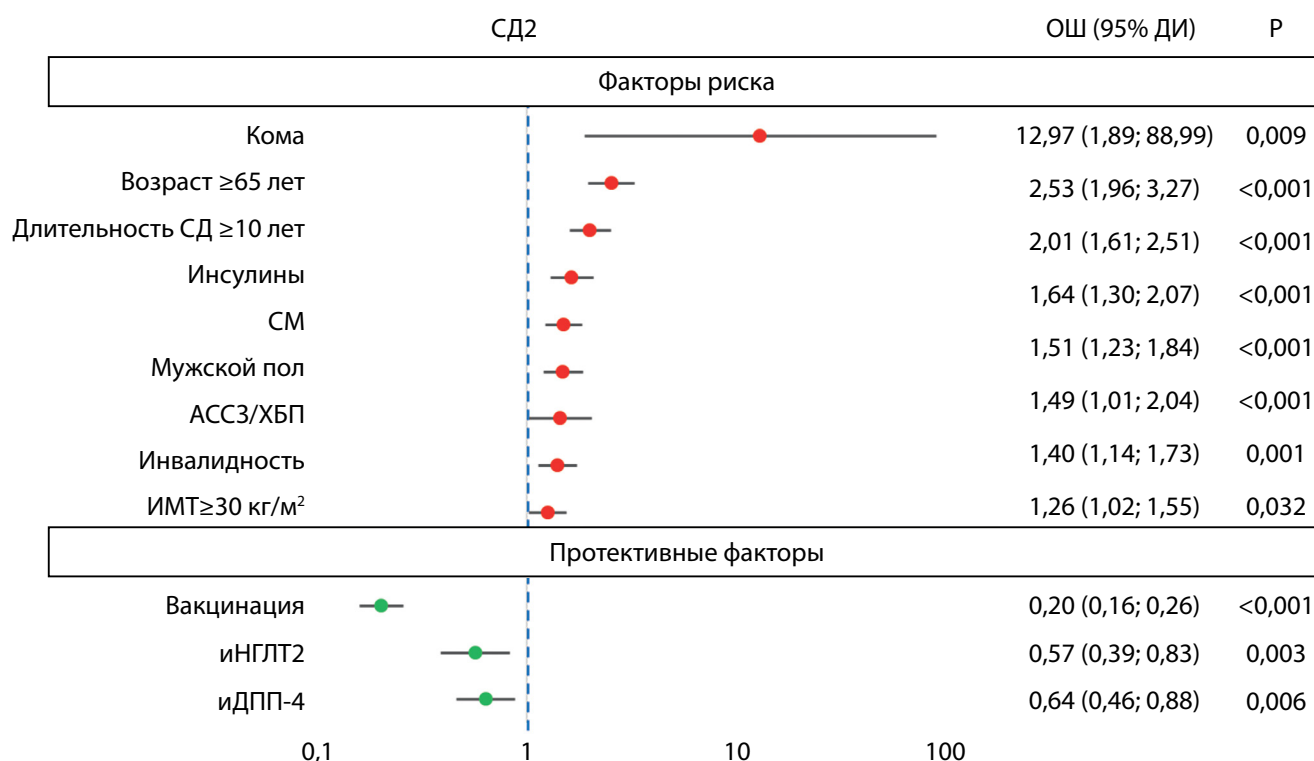


Рисунок 3. Совокупности наиболее значимых предикторов летального исхода COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при многофакторном анализе (красным маркером выделены факторы риска, зеленым — протективные факторы).

отрицательной ассоциацией (ОШ<1), тем самым являясь протективным фактором (рис. 2).

При СД2 в итоговую совокупность наиболее значимых предикторов вошли 9 факторов риска: мужской пол, длительность СД≥10 лет, возраст ≥65 лет, ИМТ≥30 кг/м², наличие АСС3/ХБП и комы в анамнезе, наличие инвалидности, среди АДТ инсулинотерапия и препараты СМ были ассоциированы с повышением риска летального исхода COVID-19. Вакцинация, терапия идПП-4 и иНГЛТ2 являлись факторами снижения риска летального исхода при СД2 (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании были проанализированы данные 337 991 пациента с СД: летальность составила 17,1%: при СД1 — 8,8%, при СД2 — 17,5%, что значительно выше средних показателей летальности вследствие COVID-19 в общей популяции РФ, составляющей 2% (в 4,4 раза при СД1 и в 8,8 раза при СД2) [5]. Таким образом, пациенты с СД относятся к группе высокого риска смертности вследствие кумуляции различных факторов, ассоциированных с данной патологией, что обуславливает актуальность

исследований по оценке предикторов развития летального исхода с целью оптимизации тактики ведения данной когорты пациентов.

В результате многофакторного анализа, направленного на поэтапный отбор признаков, ассоциированных с летальным исходом, были установлены наиболее значимые предикторы, характеризующие группу риска смертности: 3 фактора при СД1 (возраст ≥ 65 лет, наличие СДС и АГ в анамнезе) и 9 факторов при СД2 — возраст ≥ 65 лет, мужской пол, длительность СД ≥ 10 лет, ИМТ ≥ 30 кг/м², наличие в анамнезе диабетических осложнений: кома и АССЗ/ХБП, инвалидность, а также вид АДТ в период, предшествующий развитию инфекции. Обращает внимание значимо большее количество факторов риска у пациентов с СД2, что может свидетельствовать о большей тяжести данной группы в плане коморбидности и множественного сочетания неблагоприятных факторов, ведущих к более высокому риску летальности.

Общим фактором риска при обоих типах СД являлся старший возраст, повышая риск летального исхода в 4 раза при СД1, в 2,3 раза — при СД2, что согласуется с результатами большинства исследований [10, 17–19], выполненных в различные периоды в течение пандемии (первая, вторая волна и т.д.), что говорит о независимом влиянии данного фактора от штамма COVID-19 и накопленного опыта лечения. Так, в одном из последних крупных метаанализов Kastora S. и соавт. было продемонстрировано увеличение риска летального исхода в возрастной группе старше 65 лет при СД1 и СД2 в 3,3 раза [20].

В нашем исследовании мужской пол являлся фактором риска только у пациентов с СД2, однако нельзя исключить, что отсутствие значимости этого признака при СД1 связано с меньшим количеством пациентов в группе, поскольку при однофакторном анализе у пациентов с СД1 мужской пол увеличивал риск летального исхода в 1,3 раза. По данным многочисленных исследований, несмотря на сопоставимость частоты инфицирования и диапазона возрастных групп между полами, мужской пол рассматривается в качестве общепопуляционного фактора риска [21, 22]. В настоящее время существует несколько гипотез, объясняющих гендерные различия летальности. Первая гипотеза заключается в предположении, что одна из двух X-хромосом у женщин обеспечивает более сильный иммунитет; вторая — эстрогены в большей степени защищают от COVID-19, чем тестостерон; третья — рецепторы АПФ2 у мужчин могут быть более чувствительны к вирусу SARS-CoV-2 вследствие неких конформационных отличий [23], однако ни одна из гипотез пока не получила убедительного подтверждения.

Другим немодифицируемым фактором риска летальности при СД2 являлась большая длительность диабета (более 10 лет), что, по всей видимости, является косвенным отражением большей длительности воздействия гипергликемии и, соответственно, большей тяжести этих пациентов в связи с большей частотой осложнений, развивающихся со временем.

Тем не менее, влияние неудовлетворительного контроля углеводного обмена на риски летальности вследствие COVID-19 является одним из наиболее дискуссионных вопросов, в отношении которого взгляды менялись по мере накопленного опыта. В исследованиях

2020 г. повышение уровня HbA_{1c} и гликемии рассматривалось в качестве одного из наиболее значимых факторов тяжелого течения COVID-19, большей длительности госпитализации, потребности в ОРИТ и риска летального исхода [9, 24]. Так, Zhu L. и соавт. продемонстрировали, что летальность статистически значимо выше при уровне гликемии, стабильно превышающем 10 ммоль/л, по сравнению с диапазоном гликемии в пределах удовлетворительного контроля (от 3,9 до 10,0 ммоль/л) [24]. Популяционное исследование в Англии (n=7466) выявило увеличение летальности в 1,23 раза у пациентов с HbA_{1c} >7,5% и в 1,62 раза у пациентов с HbA_{1c} >10% [9]. Однако при дальнейшем изучении данные оказались не столь однозначны, и в ряде работ уровень HbA_{1c} не показал значимой ассоциации с риском летального исхода [19, 25, 26]. В частности, это может быть связано с многофакторностью поражения при COVID-19, на фоне которого влияние гликемического контроля может нивелироваться. В нашем первом анализе факторов риска летальности у пациентов с СД2, 2020 г. (n=400) не было выявлено статистически значимого влияния уровня HbA_{1c} на риск смерти по ОШ, при этом в группе пациентов с HbA_{1c} >7% уровень летальности был значимо выше: 12,1% против 6,0% [7]. В настоящем анализе при значительном увеличении выборки пациентов, что повысило статистическую мощность исследования, HbA_{1c} $\geq 7\%$ увеличивал риск летального исхода в 1,2 раза у пациентов с СД2, но не с СД1. Тем не менее в ряде работ 2022 г. продемонстрировано значимое влияние HbA_{1c} на увеличение риска летальности: в метаанализе Kastora S. и соавт. — в 2,8 раза [20], в исследовании Alhakak A. и соавт. — в 9,7 раза [27]. По всей видимости, влияние HbA_{1c} как интегрального показателя гликемического контроля во многом зависит от конкретных условий проведения исследования, факторов формирования выборки и т.д. Так, в нашем анализе данных регистра расчеты проводились для пациентов с указанным параметром уровня HbA_{1c} от последнего визита в интервале до 6 мес перед инфекцией, что, учитывая возможность изменения показателя, могло повлиять на полученные результаты и является ограничением нашего анализа.

Еще одним важным метаболическим параметром, который рассматривается в качестве неблагоприятного фактора при COVID-19, является наличие ожирения, показавшего повышение риска тяжести течения и летальности в ряде ранних работ. В нашем исследовании наличие ожирения (ИМТ >30 кг/м²) ассоциировалось с повышенным риском летального исхода (ОШ=1,50; 95% ДИ 1,30–1,73; p<0,001) при СД2 и не показало статистической значимости при СД1 (ОШ=1,94; p=0,08). Следует отметить, что, несмотря на патогенетическую связь ожирения с рисками сердечно-сосудистых осложнений и, соответственно, риском смерти, патологическое влияние ожирения на исходы COVID-19 не подтвердилось в большинстве последних исследований [18, 28, 29]. Это позволяет предположить, что, хотя ожирение и ассоциировано с более тяжелым течением COVID-19, как это ни парадоксально, данные взаимосвязи не всегда реализуются в повышение риска смерти, поскольку являются одним из множества факторов.

В связи с актуальностью позиционирования групп наиболее высокого риска среди пациентов

с СД мы выполнили анализ в зависимости от наличия в анамнезе классических эквивалентов повышения риска смертности — АССЗ и ХБП. Аналогично нашему предыдущему анализу 227 тыс. пациентов, показавшему повышение риска при СД1 в 1,4 раза при наличии АССЗ и в 1,3 раза при ХБП [6], в данном исследовании отмечалось большее количество пациентов, имеющих АССЗ или ХБП в группе умерших по сравнению с выздоровевшими при СД1, однако в группе СД2 доля пациентов с АССЗ/ХБП среди умерших была меньше, что могло быть связано с большей гетерогенностью пациентов с АССЗ/ХБП, в большей степени проявляющейся при СД2. Поэтому мы провели дополнительный анализ групп с АССЗ/ХБП, принимающих и не принимающих блокаторы РАС, чтобы оценить риск смертности в адресной когорте пациентов, получающих органопротективную терапию при данной патологии. После коррекции факта приема органопротективной терапии на факторы, по которым отмечались достоверные различия между группами, было показано, что прием иАПФ или БРА при наличии АССЗ или ХБП у пациентов с СД1 снижает риск летального исхода на 30%, у пациентов с СД2 — на 4%, однако данное снижение не достигло статистической значимости (ОШ=0,70; 95% ДИ 0,40–1,23; $p=0,211$; ОШ=0,96; 95% ДИ 0,86–1,07; $p=0,502$ соответственно). Среди других осложнений с повышением риска летальности ассоциировалось наличие диабетической комы в анамнезе (при СД2) и СДС (при СД1), что является отражением большей соматической тяжести и, вероятно, худшего долгосрочного гликемического контроля в анамнезе, приведшего к развитию осложнений и повышению риска смертности у данной когорты пациентов.

Особое внимание следует уделить результатам анализа летальности больных с СД2 в зависимости от АДТ, предшествовавшей развитию инфекции. Нами выявлено, что более высокий риск летальности отмечался у пациентов на инсулинотерапии (ОШ=1,45; 95% ДИ 1,20–1,75; $p<0,001$) и препаратах СМ (ОШ=1,23; 95% ДИ 1,07–1,41; $p=0,003$), напротив, риск летальности был статистически значимо ниже у пациентов, получавших иДПП-4 (ОШ=0,71; 95% ДИ 0,58–0,88; $p=0,001$) и иНГЛТ2 (ОШ=0,69; 95% ДИ 0,53–0,90; $p=0,006$).

Риск летальности у пациентов с СД2 в нашем исследовании, получающих инсулинотерапию, оказался в 1,45 раза выше по сравнению с пациентами, не принимающими инсулин. Данный результат согласовывается с мировыми данными. Так, согласно метаанализам Wang W. и соавт., Nguyen N. и соавт., пациенты на инсулинотерапии имели риск летального исхода в 1,7 и 2,6 раза выше, чем пациенты без инсулина (ОШ=2,59; 95% ДИ 1,66–4,05; ОШ=1,70; 95% ДИ 1,33–2,19 соответственно) [30, 31]. Аналогичный результат был также продемонстрирован в ряде исследований Kastora S. и соавт., Smati S. и соавт., Yeh H.C. и соавт., Khunti K. и соавт. [13, 20, 32, 33]. Мы предлагаем с осторожностью интерпретировать данные результаты. Более высокая летальность при СД2 на инсулинотерапии связана не с инсулином как таковым, а, вероятно, с большей тяжестью и коморбидностью данной группы пациентов. Это может быть связано с худшим контролем гликемии у таких больных, большей длительностью СД и большей тяжестью его течения за счет коморбидного состояния (сердечно-сосудистого и почечного). Так, метаанализ, про-

веденный Yang и соавт., продемонстрировал, что у пациентов с СД2, получавших инсулинотерапию, было гораздо больше сопутствующих заболеваний, чем без инсулина [34]. Частота АССЗ, высокого АД и ХБП составила 32, 81 и 68% у лиц, применяющих инсулин, по сравнению с 21, 73 и 51% у лиц, не применяющих инсулин ($p<0,001$ соответственно). Однако необходимо отметить, что во всех приведенных исследованиях (как и в нашем) инсулин уже применялся до развития острой респираторной инфекции. При обсуждении влияния инсулина на риски смертности этот факт имеет принципиальное значение. Так, у пациентов с СД, ранее не применявших препараты инсулина, перевод с пероральных АДП на инсулинотерапию в остром периоде тяжелого течения COVID-19, напротив, рассматривается в качестве фактора, улучшающего прогноз пациентов [35].

Другим терапевтическим фактором риска в нашем исследовании были препараты СМ, однако столь же однозначного мнения, как при инсулинотерапии, в отношении препаратов СМ нет. Так, анализ Luk и соавт. [36], согласно которому прием СМ повышает риск неблагоприятного исхода, подтверждает данные, полученные нами. Согласно данным других исследований, препараты СМ не ассоциированы с летальным исходом COVID-19 [31, 37, 38]. В анализе Khunti K. и соавт. [13], в частности, отмечалось снижение риска летальности на терапии препаратами СМ.

Протективное влияние терапии метформином подтверждается результатами множества исследований [33, 38, 39]. В нашем исследовании у пациентов, принимающих метформин, наблюдалось снижение риска летального исхода на 7%, однако снижение не достигало статистической значимости. Факт снижения риска смертности больных СД с хроническими респираторными заболеваниями, длительно принимающих метформин, был выявлен в масштабном исследовании Mendy A. и соавт. еще до пандемии COVID-19 [40]. Кроме того, было опубликовано исследование, посвященное наблюдению за находящимися в ОРИТ пациентами с СД2. В результате было установлено, что прием метформина за 3 мес до заболевания коронавирусной инфекцией снижает летальность на 17–20% [41]. Теоретическое обоснование защитных свойств метформина при коронавирусной инфекции заключается в способности метформина фосфорилировать АПФ2-рецептор вируса SARS-CoV-2. В результате происходит изменение его конформационных свойств и снижение связывания с коронавирусом [42]. Возможно, именно этот механизм позволяет защитить клетки от избыточного вторжения коронавируса и обеспечивать протективное действие метформина.

В нашем исследовании препараты иДПП-4 и иНГЛТ2 снижали риск летального исхода вследствие COVID-19. Относительно иДПП-4 мировые данные оказались противоречивы. К настоящему времени получено множество свидетельств кардиоваскулярной безопасности терапии иДПП-4 [43] и снижения рисков сердечно-сосудистых исходов на терапии иНГЛТ2 [44]. Снижение риска летального исхода у пациентов, принимающих препараты иДПП-4, было продемонстрировано в метаанализе Chen Y. и соавт. (ОШ=0,88; 95% ДИ 0,78–1,00) [39]. Однако, согласно метаанализу Nguyen N. и соавт., препараты иДПП-4 повышали риск госпитальной летальности

вследствие COVID-19 (ОШ=1,23; 95% ДИ 1,07–1,42) [31]. В отношении препаратов иНГЛТ2 результаты обоих приведенных выше метаанализов согласуются. Факт приема иНГЛТ2 ассоциирован со снижением риска летального исхода в 1,7 и 1,2 раза (ОШ=0,60, 95% ДИ 0,40–0,88; ОШ=0,82, 95% ДИ 0,76–0,88) [31, 39]. Развитие защитного действия иНГЛТ2 при COVID-19 связывают с множественными плейотропными свойствами, включающими противовоспалительное действие, профилактику тромбозов путем снижения активации тромбоцитов и уменьшения выраженности окислительного стресса, улучшения функции миокарда, эндотелия, доставки кислорода к тканям. Кроме того, миокардит, связанный с COVID-19, и цитокиновый шторм могут способствовать развитию сердечной недостаточности. Таким образом, снижая риск развития сердечной недостаточности, иНГЛТ2 могут оказывать непосредственный эффект на снижение риска смертности при коронавирусной инфекции [45–48].

Протективным фактором летального исхода при обоих типах СД в нашем исследовании была вакцинация против COVID-19, которая снижала риск смертности на 84% при СД1 и 78% — при СД2. Аналогичный результат был получен в исследовании Dispinseri S. и соавт. [49]. Защитный эффект нейтрализующих антител против SARS-CoV-2 был подтвержден в общей популяции, включавшей пациентов с СД (ОШ=0,28; 95% ДИ 0,08–0,98; $p=0,046$). Однако в результатах данного исследования не указано, были ли антитела результатом вакцинации или перенесенного ранее COVID-19. Убедительные статистические данные протективного влияния вакцинации были представлены Управлением национальной статистики Великобритании, продемонстрировавшим, что стандартизованный по возрасту уровень смертности от COVID-19 среди непривитых людей в 32 раза выше, чем среди тех, кто получил полную дозу вакцины (849,7 случая против 26,2 на 100 000 человеко-лет соответственно) [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при ретроспективном анализе 337 991 пациента с СД и перенесенной коронавирусной инфекцией нами были установлены совокупности независимых предикторов летальности вследствие COVID-19 при СД1 и СД2. Общим фактором риска летального исхода при СД1 и СД2 был возраст ≥ 65 лет; при СД1 — наличие

АГ и СДС в анамнезе. При СД2 факторами риска являлись мужской пол, длительность СД ≥ 10 лет, ИМТ ≥ 30 кг/м², наличие инвалидности, АССЗ/ХБП и диабетической комы в анамнезе. Выраженные различия в рисках летального исхода отмечались при СД2 в зависимости от характера предшествовавшей развитию инфекции АДТ: терапия инсулином и СМ ассоциировались с повышением, иДПП-4 и иНГЛТ2 — со снижением риска летальности. Вакцинация в 5 раз снижала риск летального исхода вследствие COVID-19 при обоих типах СД.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование оценки исходов COVID-19 у пациентов СД выполнено в рамках государственного задания Минздрава России, НИОКТР № 122012100183-1.

Конфликт интересов. Исаков М.А. является также сотрудником ЗАО «Астон Консалтинг», обеспечивающего техническое сопровождение ФРСД в онлайн-формате (компания ЗАО «Астон Консалтинг» не являлась спонсором исследования, не принимала участия в анализе данных, их интерпретации и подготовке статьи, не состояла в финансовых отношениях с другими членами авторского коллектива).

Остальные авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Мокрышева Н.Г. — разработка концепции и дизайна исследования, внесение в рукопись существенных правок; Шестакова М.В. — разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, написание статьи; Викулова О.К. — разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, написание статьи; Елфимова А.Р. — анализ и интерпретация данных, написание статьи; Исаков М.А. — выгрузка данных, подготовка статистических таблиц и анализ данных; Гинс Н.А. — анализ данных, написание статьи; Девяткин А.А. — анализ данных, подготовка графических материалов для статьи; Дедов И.И. — разработка концепции и дизайна исследования, внесение в рукопись финальной правки. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Благодарности. Авторы выражают благодарность главным внештатным специалистам, врачам, медсестрам и другим медицинским специалистам, обеспечивающим активный ввод сведений в базу данных ФРСД, а также всем врачам, которые лечат пациентов с новой коронавирусной инфекцией и успешно борются с пандемией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- 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 Clin Res Rev.* 2020;14(4):395-403. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.018>
- Wu J, Li W, Shi X, et al. Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease (COVID-19). *J Intern Med.* 2020;288(1):128-138. doi: <https://doi.org/10.1111/joim.13063>
- COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU) [Internet]. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
- Kung S, Doppen M, Black M, et al. Underestimation of COVID-19 mortality during the pandemic. *ERJ Open Res.* 2021;7(1):00766-02020. doi: <https://doi.org/10.1183/23120541.00766-2020>
- Official information about COVID-19 in Russia [Internet]. 2022. Доступ по ссылке: <https://стопкоронавирус.рф>
- Shestakova MV, Vikulova OK, Elfimova AR, et al. Risk factors for COVID-19 case fatality rate in people with type 1 and type 2 diabetes mellitus: A nationwide retrospective cohort study of 235,248 patients in the Russian Federation. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:100105. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.909874>
- 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>

8. Rawshani A, Kjölhede EA, Rawshani A, et al. Severe COVID-19 in people with type 1 and type 2 diabetes in Sweden: A nationwide retrospective cohort study. *Lancet Reg Heal - Eur*. 2021;4:100105. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100105>
9. Barron E, Bakhai C, Kar P, et al. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(10):813-822. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30272-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30272-2)
10. Holman N, Knighton P, Kar P, et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(10):823-833. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30271-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30271-0)
11. Ando W, Horii T, Uematsu T, et al. Impact of overlapping risks of type 2 diabetes and obesity on coronavirus disease severity in the United States. *Sci Rep*. 2021;11(1):17968. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-96720-x>
12. Kazakou P, Lambadiari V, Ikonidis I, et al. Diabetes and COVID-19: A Bidirectional Interplay. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:780663. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.780663>
13. Khunti K, Knighton P, Zaccardi F, et al. Prescription of glucose-lowering therapies and risk of COVID-19 mortality in people with type 2 diabetes: a nationwide observational study in England. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(5):293-303. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00050-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00050-4)
14. 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>
15. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинично-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>
16. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (10-й выпуск) // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №S1. — 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>
17. de Miguel-Yanes JM, Jimenez-Garcia R, de Miguel-Diez J, et al. Impact of Type 2 Diabetes Mellitus on the Incidence and Outcomes of COVID-19 Needing Hospital Admission According to Sex: Retrospective Cohort Study Using Hospital Discharge Data in Spain, Year 2020. *J Clin Med*. 2022;11(9):2654. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm11092654>
18. Crouse AB, Grimes T, Li P, et al. Metformin use is associated with reduced mortality in a diverse population with COVID-19 and diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;11:600439. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.600439>
19. Agarwal S, Schechter C, Southern W, et al. Preadmission diabetes-specific risk factors for mortality in hospitalized patients with diabetes and coronavirus disease 2019. *Diabetes Care*. 2020;43(10):2339-2344. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-1543>
20. Kastora S, Patel M, Carter B, et al. Impact of diabetes on COVID-19 mortality and hospital outcomes from a global perspective: An umbrella systematic review and meta-analysis. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2022;5(3):221-230. doi: <https://doi.org/10.1002/edm2.338>
21. Bechmann N, Barthel A, Schedl A, et al. Sexual dimorphism in COVID-19: potential clinical and public health implications. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(3):221-230. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00346-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00346-6)
22. Perazzo H, Cardoso SW, Ribeiro MPD, et al. In-hospital mortality and severe outcomes after hospital discharge due to COVID-19: A prospective multicenter study from Brazil. *Lancet Reg Heal - Am*. 2022;11:100244. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lana.2022.100244>
23. Jin J-M, Bai P, He W, et al. Gender differences in patients with COVID-19: Focus on severity and mortality. *Front Public Heal*. 2020;8. doi: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00152>
24. 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>
25. Raoufi M, Khalili S, Mansouri M, et al. Well-controlled vs poorly-controlled diabetes in patients with COVID-19: Are there any differences in outcomes and imaging findings? *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;166:108286. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108286>
26. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia*. 2020;63(8):1500-1515. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05180-x>
27. Alhakak A, Butt JH, Gerd TA, et al. Glycated haemoglobin levels among 3295 hospitalized COVID-19 patients, with and without diabetes, and risk of severe infection, admission to an intensive care unit and all-cause mortality. *Diabetes, Obes Metab*. 2022;24(3):499-510. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14604>
28. Gregory JM, Slaughter JC, Duffus SH, et al. COVID-19 severity is tripled in the diabetes community: A prospective analysis of the pandemic's impact in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2021;44(2):526-532. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-2260>
29. McGurnaghan SJ, Weir A, Bishop J, et al. Risks of and risk factors for COVID-19 disease in people with diabetes: a cohort study of the total population of Scotland. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(2):82-93. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30405-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30405-8)
30. Wang W, Sun Y, Wang S, Sun Y. The relationship between insulin use and increased mortality in patients with COVID-19 and diabetes: A meta-analysis. *Endocr Res*. 2022;47(1):32-38. doi: <https://doi.org/10.1080/07435800.2021.1967376>
31. Nguyen NN, Ho DS, Nguyen HS, et al. Preadmission use of antidiabetic medications and mortality among patients with COVID-19 having type 2 diabetes: A meta-analysis. *Metabolism*. 2022;131(2):155196. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155196>
32. Smati S, Tramunt B, Wargny M, et al. COVID-19 and Diabetes Outcomes: Rationale for and Updates from the CORONADO Study. *Curr Diab Rep*. 2022;22(2):53-63. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-022-01452-5>
33. Yeh H-C, Kraschnewski JL, Kong L, et al. Hospitalization and mortality in patients with COVID-19 with or at risk of type 2 diabetes: data from five health systems in Pennsylvania and Maryland. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2022;10(3):e002774. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2022-002774>
34. Yang Y, Cai Z, Zhang J. Insulin Treatment May Increase Adverse Outcomes in Patients With COVID-19 and Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:696087. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.696087>
35. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Шестакова М.В., и др. Контроль гликемии и выбор антигипергликемической терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и COVID-19: консенсусное решение совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №1. — С. 27-49. [Dedov II, Mokrysheva NG, Shestakova MV, et al. Glycemia control and choice of antihyperglycemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and COVID-19: a consensus decision of the board of experts of the Russian association of endocrinologists. *Diabetes mellitus*. 2022;25(1):27-49. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12873>
36. Chee YJ, Tan SK, Yeoh E. Dissecting the interaction between COVID-19 and diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*. 2020;11(5):1104-1114. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.13326>
37. Han T, Ma S, Sun C, et al. Association between anti-diabetic agents and clinical outcomes of COVID-19 in patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Arch Med Res*. 2022;53(2):186-195. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2021.08.002>
38. Li J, Wei Q, McCowen KC, et al. Inpatient use of metformin and acarbose is associated with reduced mortality of COVID-19 patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2022;5(1):e00301. doi: <https://doi.org/10.1002/edm2.301>
39. Chen Y, Lv X, Lin S, et al. The Association Between Antidiabetic Agents and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients With Diabetes: A Bayesian Network Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13(7):646-651. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.895458>
40. Mendy A, Gopal R, Alcorn JF, Forno E. Reduced mortality from lower respiratory tract disease in adult diabetic patients treated with metformin. *Respirology*. 2019;24(7):646-651. doi: <https://doi.org/10.1111/resp.13486>

41. Ho T-W, Huang C-T, Tsai Y-J, et al. Metformin use mitigates the adverse prognostic effect of diabetes mellitus in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res.* 2019;20(1):69. doi: <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1035-9>
42. Sharma S, Ray A, Sadasivam B. Metformin in COVID-19: A possible role beyond diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;164:108183. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108183>
43. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk. *JAMA.* 2019;321(1):69. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.18269>
44. Gupta P, White WB. Cardiovascular safety of therapies for type 2 diabetes. *Expert Opin Drug Saf.* 2017;16(1):13-25. doi: <https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1239707>
45. Anastasiou G, Hatzigeorgaki E, Liberopoulos E. Could dapagliflozin attenuate COVID-19 progression in high-risk patients with or without diabetes? Behind DARE-19 concept. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2021;78(1):e12-e19. doi: <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000001011>
46. Zelniker TA, Braunwald E. Cardiac and renal effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(15):1845-1855. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.06.040>
47. Kidokoro K, Cherney DZI, Bozovic A, et al. Evaluation of glomerular hemodynamic function by empagliflozin in diabetic mice using in vivo imaging. *Circulation.* 2019;140(4):303-315. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037418>
48. Sano M, Goto S. Possible mechanism of hematocrit elevation by sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and associated beneficial renal and cardiovascular effects. *Circulation.* 2019;139(17):1985-1987. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038881>
49. Dispenser S, Lampasona V, Secchi M, et al. Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 develop and persist in subjects with diabetes and COVID-19 pneumonia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(5):1472-1481. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab055>
50. Bermingham C, Morgan J, Nafilyan V. Deaths involving COVID-19 by vaccination status, England: deaths occurring between 2 January and 24 September 2021. [Internet]. 2021 [cited 11.10.22]. Available from: www.gov.uk/government/statistics/deaths-involving-covid-19-by-vaccinationstatus-%0Aengland-deaths-occurring-between-2-january-and-24-september-2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Викулова Ольга Константиновна**, д.м.н., доцент [Olga K. Vikulova, MD, PhD, associate professor]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; eLibrary SPIN: 9790-2665; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0571-8882>; e-mail: olga-vikulova-1973@yandex.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

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

Елфимова Алина Ринатовна [Alina R. Elfimova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6935-3187>; eLibrary SPIN: 9617-7460; e-mail: 9803005@mail.ru

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

Гинс Николай Александрович [Nikolai A. Gins]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1186-8695>; e-mail: gins_nik@mail.ru

Девяткин Андрей Андреевич, к.б.н [Andrei A. Deviatkin, PhD in Biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0789-4601>; eLibrary SPIN: 3058-2176, e-mail: andreideviatkin@gmail.com

Дедов Иван Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН [Ivan I. Dedov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8175-7886>; Researcher ID: D-3729-2014; Scopus Author ID: 7101843976; eLibrary SPIN: 5873-2280; e-mail: dedov@endocrincentr.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Мокрышева Н.Г., Шестакова М.В., Викулова О.К., Елфимова А.Р., Исаков М.А., Гинс Н.А., Девяткин А.А., Дедов И.И. Анализ рисков летальности 337 991 пациента с сахарным диабетом, перенесшего COVID-19, за период 2020–2022 гг.: всероссийское ретроспективное исследование // *Сахарный диабет.* — 2022. — Т. 25. — № 5. — С. 404-417. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12954>

TO CITE THIS ARTICLE:

Mokrysheva NG, Shestakova MV, Vikulova OK, Elfimova AR, Isakov MA, Gins AA, Deviatkin AA, Dedov II. Analysis of risk factors for COVID-19-related fatal outcome in 337991 patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus in 2020–2022 years: Russian nationwide retrospective study. *Diabetes Mellitus.* 2022;25(5):404-417. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12954>

ЭТНИЧЕСКИЕ РАЗЛИЧИЯ ФАКТОРОВ РИСКА И РАСПРОСТРАНЕННОСТИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА У ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



© И.В. Кононенко^{1*}, М.В. Шестакова¹, А.Р. Елфимова¹, И.А. Хомякова², А.П. Бужилова², Н.Г. Мокрышева¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

²Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Россия — одно из самых многонациональных государств мира. Выделение этнических групп с более высокой распространенностью сахарного диабета 2 типа (СД2), анализ факторов риска его развития позволят разработать персонализированные подходы к профилактике и лечению заболевания.

ЦЕЛЬ. Выявить этнические особенности распространенности нарушений углеводного обмена (НУО) и факторов риска развития СД2 у взрослого населения РФ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведен ретроспективный анализ базы данных национального эпидемиологического кросс-секционного исследования NATION. В зависимости от самостоятельно указанной национальности на основании антропологических признаков были выделены следующие этнические группы: «монголоидное население», «народы Поволжья», «народы Северного Кавказа», «народы Закавказья», «русские». Анализ состоял из нескольких этапов и включал: анализ антропометрических особенностей выделенных групп; изучение распространенности НУО в выделенных этнических группах; анализ этнических особенностей факторов риска развития СД2; анализ частоты НУО в различных этнических группах с учетом территории проживания. НУО определялись как наличие СД и/или предиабета. В соответствии с критериями ВОЗ диагнозу СД соответствовал уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) $\geq 6,5\%$, диагнозу «предиабет» — значения HbA_{1c} в диапазоне $5,7\% \leq HbA_{1c} < 6,5\%$.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Наибольшая частота НУО наблюдалась в группе «народы Поволжья» (31,2%), самая низкая — у «Народов Северного Кавказа» (15,6%), при этом индекс массы тела в группе «Народы Поволжья» был значимо ниже, чем в группе «Народы Северного Кавказа». В группах «Народы Поволжья» и «Монголоидное население» НУО более часто наблюдались при абдоминальном характере ожирения, ожирении I степени, возрасте старше 45 лет, чем у «Народов Северного Кавказа» и «Народов Закавказья». Частота встречаемости НУО у представителей группы «Народы Поволжья», проживающих на своих исторических территориях, была выше, чем у русских, проживающих в этих же регионах: 32,5 и 24,3% ($p < 0,001$ критерий χ^2), а также выше, чем у русских ЦФО: 32,5 и 27,4% соответственно, $p = 0,001$ (критерий χ^2). Распространенность НУО у «Народов Северного Кавказа» была меньше, чем у «Русских» — 13,9 и 27,36% соответственно ($p < 0,001$ критерий χ^2). Распространенность НУО у представителей группы «Народы Северного Кавказа», проживающих на своих исторических территориях ($n = 598$), была меньше, чем у проживающих в других регионах РФ ($n = 164$) (13,9 и 21,95%, $p = 0,012$ критерий χ^2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В настоящей работе впервые проведен анализ распространенности НУО в различных этнических группах населения РФ, выявлены определенные этнические особенности факторов риска СД2 и их вклад в развитие заболевания. Полученные результаты необходимо использовать для планирования профилактических программ в различных регионах РФ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; нарушения углеводного обмена; этнические группы; распространенность; факторы риска; антропометрические особенности

ETHNIC DIFFERENCES IN RISK FACTORS AND PREVALENCE OF TYPE 2 DIABETES IN THE ADULT POPULATION OF THE RUSSIAN FEDERATION

© Irina V. Kononenko^{1*}, Irina A. Khomyakova², Alina R. Elfimova¹, Marina V. Shestakova¹, Alexandra P. Buzhilova², Natalya G. Mokrysheva¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

BACKGROUND: Russia is one of the most multinational states in the world. Identification of ethnic groups with a higher risk of developing DM2, analysis of risk factors for the development of DM2 will allow developing personalized approaches to the prevention and treatment of DM2.

AIMS: To reveal ethnic features of the prevalence of carbohydrate metabolism disorders and risk factors for the development of DM2 in the adult population of the Russian Federation.

MATERIALS AND METHODS. A retrospective analysis of the database of the national epidemiological cross-sectional study NATION was carried out. Depending on the self-specified nationality, on the basis of anthropological characteristics, the fol-

lowing ethnic groups were identified: "Mongoloid population", "Peoples of the Volga region", "Peoples of the North Caucasus", "Peoples of Transcaucasia", "Russians". The analysis consisted of several stages and included: analysis of the anthropometric features of the selected groups, taking into account the presence of carbohydrate metabolism disorders (MO); study of the prevalence of violations of the MA in the selected ethnic groups; analysis of ethnic characteristics of risk factors for the development of type 2 diabetes; analysis of the frequency of violations of the MA in various ethnic groups, taking into account the territory of residence. MR disorders were defined as the presence of DM and/or prediabetes. In accordance with the WHO criteria, $HbA_{1c} \geq 6.5\%$ corresponded to the diagnosis of DM, HbA_{1c} values in the range of $5.7\% \leq HbA_{1c} < 6.5\%$ to the diagnosis of prediabetes.

RESULTS: The highest frequency of violations of the MA was observed in the group «Peoples of the Volga region» (31.2%), the lowest in the «Peoples of the North Caucasus» (15.6%). BMI in the group "Peoples of the Volga region" was significantly lower than in the group "Peoples of the North Caucasus. Violations of MR were more often observed in the abdominal nature of obesity, obesity of the 1st stage, age over 45 years in the groups «Mongoloid population» and «Peoples of the Volga region» than in the peoples of the «Northern Caucasus» and «Transcaucasia». The frequency of occurrence of SR violations among representatives of the Volga Peoples group living in their historical territories was higher than among Russians living in the same regions: 32.5% and 24.3% ($p < 0.001$ χ^2 criterion), and also higher than in the Russian CFD: 32.5% and 27.4%, respectively, $p = 0.001$ (χ^2 test). The prevalence of violations of the MA among the peoples of the North Caucasus was less than among the Russians of the Central Federal District — 13.9% and 27.36%, respectively ($p < 0.001$ χ^2 criterion). The prevalence of MR violations among representatives of the "Peoples of the North Caucasus" group living in their historical territories ($n = 598$) was less than among those living in other regions of the Russian Federation ($n = 164$) (13.9% and 21.95%, $p = 0.012$ criterion χ^2).

CONCLUSION: In the present work, for the first time, we analyzed the prevalence of MR disorders in various ethnic groups of the population of the Russian Federation, identified certain ethnic characteristics of DM2 risk factors and their contribution to the development of the disease. The obtained results should be used for planning preventive programs in various regions of the Russian Federation.

KEYWORDS: *diabetes mellitus; carbohydrate metabolism disorders; ethnic groups; prevalence; risk factors; anthropometric features*

ОБОСНОВАНИЕ

Сахарный диабет (СД) является огромной медико-социальной проблемой для всех стран мира. Многочисленные международные публикации указывают на наличие расовых и этнических особенностей в патогенезе СД 2 типа (СД2). Выделяют определенные этнические группы, в которых распространенность СД2 особенно высока [1]. Стремительное экономическое развитие и урбанизация стран Азии привели к резкому росту заболеваемости СД2 в этом регионе [2]. Проведенные в связи с этим научные исследования указывают на наличие определенных генетических особенностей СД2 у жителей Южной и Восточной Азии [3], а также выделяют ряд факторов, которые могут способствовать более быстрому развитию заболевания, например, высокая распространенность курения и потребление рафинированных углеводов (белого риса). По сравнению с европейцами у коренного населения Азии СД2 развивается в более молодом возрасте и гораздо чаще при одинаковой прибавке массы тела.

Более высокая распространенность СД2 отмечается не только у представителей коренного населения разных частей мира, но и поменявших место своего проживания. Так, распространенность СД2 угрожающе высока среди этнических меньшинств в Великобритании, примерно в 3–5 раз выше, чем у белого британского населения, при этом у них отмечается более раннее начало заболевания, примерно на 10–12 лет раньше, чем у белых британцев [4]. Подобная ситуация наблюдается и в США. Для разработки социальных программ, направленных на снижение заболеваемости в этих группах, необходим дальнейший анализ влияния генетических, физиологических, социально-экономических и других факторов на этнические различия распространенности СД2.

По данным Федерального регистра СД, общая численность пациентов с СД в РФ, состоящих на диспансерном учете, на 01.01.2021 г. составила 4 799 552 (3,23% населения РФ), из них СД2 составляет 92,5% (4,43 млн человек). За период с 2016 по 2020 гг. распространенность СД2 увеличилась с 2709 до 3022 человек на 100 тыс. населения. Наибольшая доля пациентов с СД2 приходится на возраст 65–69 лет [5].

Россия — одно из самых многонациональных государств мира. Население России представлено двумя большими расами: европеоидной и монголоидной. По приблизительным подсчетам, представители большой европеоидной расы составляют 90% населения страны и еще около 9% приходится на представителей антропологических типов, включающих европеоидный и монголоидный компоненты в различных соотношениях. Общая численность представителей монголоидного населения составляет чуть более 1 млн человек [6].

Развитие СД2 обусловлено генетическими особенностями и факторами внешней среды, при этом роль этнического компонента в формировании факторов риска и развитии СД2 у населения РФ недостаточно изучена. Все проводимые ранее исследования были посвящены изучению ассоциаций отдельных генетических маркеров с развитием СД2 в различных этнических группах. Выделение этнических групп с более высоким риском развития СД2, анализ факторов риска его развития позволят разработать комплекс мер, направленных на снижение заболеваемости СД2, и, возможно, в дальнейшем приведут к изменению алгоритмов лечения в отдельных этнических группах.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: выявить этнические особенности частоты нарушений углеводного обмена (НУО) и факторов риска развития СД2 у взрослого населения РФ, что позволит обосновать персонализированные подходы к профилактике и лечению СД2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведен ретроспективный анализ базы данных первого национального эпидемиологического кросс-секционного исследования NATION [7]. Это первое эпидемиологическое исследование, проведенное на территории Российской Федерации с сентября 2013 г. по февраль 2015 г. с целью оценки реальной распространенности СД2 в РФ. Для получения репрезентативной выборки взрослые участники (в возрасте от 20 до 79 лет) были стратифицированы по возрасту, полу, географическому местоположению и типу поселения. Набор участников осуществлялся в общественных местах, посещаемых большим количеством людей. Диагноз СД2 устанавливался на основании анализа уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) (СД: $HbA_{1c} \geq 6,5\%$; предиабет: $5,7 < HbA_{1c} < 6,5\%$ [8]). Также осуществлялся сбор социально-демографических и антропометрических данных. Суммарно в базу данных NATION были включены 26 620 человек, имеющих следующие данные: возраст на момент обследования, место проживания, антропометрические показатели (рост, масса тела, окружность талии (ОТ) и бедер (ОБ)), значение HbA_{1c} . Также участники обследования заполняли специально разработанный опросник (анкету), содержащий следующую информацию: национальность, семейный анамнез в отношении СД, статус курения, характер физической активности, наличие артериальной гипертензии (АГ) и др. Выборка в исследовании NATION была сконструирована таким образом, чтобы обеспечить максимальную репрезентативность по отношению ко всей популяции России (с учетом распределения участников по полу, возрасту и типу поселения в выборке и в генеральной совокупности) [7].

В настоящий анализ были включены данные участников исследования NATION, указавшие свою национальность при заполнении анкет. Учитывая многообразие этнического состава населения РФ, в ряде случаев пропущенные данные в графе «национальность», доминирующее количество русских, не удалось выделить моноэтнические группы удовлетворительной статистической мощности. В связи с чем в зависимости от самостоятельно указанной национальности на основании антропологических признаков были выделены следующие этнические группы:

- **«Монголоидное население»:** включает представителей этнических групп, в антропологическом отношении являющихся носителями монголоидных черт и связанных единой историей происхождения. В данную группу включены представители северных монголоидов — буряты, якуты, калмыки, долганы, эвены, эвенки, восточных монголоидов — коряки, корейцы, а также относящиеся к смешанному южносибирскому типу — казахи, киргизы, хакасы [9–11]. Башкиры, традиционно населяющие Поволжский регион, в антропологическом отношении являются очень неоднородной группой: присутствие европеоидного компонента в основе южносибирского типа выражено сильнее, тем не менее, для зауральских, восточных и юго-восточных башкир в значительной степени характерны монголоидные черты, что послужило основанием для включения их в группу «Монголоидное население» [12].

Таким образом, в группу **«Монголоидное население»** были включены: буряты ($n=180$), долганы (1), казахи (62), калмыки (58), киргизы (43), корейцы (30), коряки (1), нанайцы (1), селькупы (2), тофалары (тофа) (1), хакасы (1), чуванцы (1), эвенки (9), эвены (ламути) (1), юкагиры (1), якуты (139), башкиры (182) (**всего 713 человек**).

Все остальные рассматриваемые этно-территориальные группы в антропологическом отношении относятся к европеоидному населению;

- **«Народы Закавказья»** представлены антропологическими типами южных европеоидов, входящих в состав балкано-кавказской (абхазы, грузины, армяне и удины) и индо-средиземноморской рас (азербайджанцы, турки): абхазы (5), азербайджанцы (127), армяне (261), грузины (44), турки (4), удины (1) (**всего 442 человека**);

- **«Народы Северного Кавказа»** — включает представителей южных европеоидов, входящих в состав балкано-кавказской расы: абазинцы (1), аварцы (28), агулы (4), адыгейцы (3), балкарцы (25), даргинцы (16), ингуши (5), кабардинцы (277), карачаевцы (4), кумыки (11), лакцы (9), лезгины (16), ногайцы (3), осетины (28), рутульцы (20), табасараны (2), черкесы (4), чеченцы (306) (**всего 762 человека**);

- **«Народы Поволжья»** — включает представителей восточно- и южно-европеоидных антропологических типов с участием уральского компонента: коми (35), коми-пермяки (1), марийцы (12), мордва (21), татары (1124), удмурты (82), чуваша (271) (**всего — 1546**);

- **«Русские»:** общая численность русских, включенных в исследование NATION, составила 20 995 человек, из них в настоящий анализ были включены: русские, проживающие в центральном федеральном округе (ЦФО), — 5043 человека и русские, проживающие на исторических территориях выделенных этнических групп, — 1567 человек (816 — проживали на исторических территориях представителей группы «Народы Поволжья», 722 — группы «Монголоидное население», 29 — группы «Народы Северного Кавказа» (Приложение 3)).

Способ формирования групп представлен на рис. 1.

Критерии соответствия

Критерии включения:

1. Участники исследования NATION
2. Возраст 20–79 лет
3. Самостоятельно указавшие свою национальность
4. Указанная национальность соответствует одной из выделенных групп

Критерии исключения.

1. Отсутствие информации о национальности
2. Указанная национальность не соответствует выделенным этническим группам
3. СД 1 типа

Анализ данных

Анализ состоял из нескольких этапов.

1-й этап: анализ антропометрических особенностей выделенных групп с учетом наличия нарушений углеводного обмена.

Был проведен сравнительный анализ антропометрических характеристик выделенных этнических групп в зависимости от наличия нарушений углеводного обмена (НУО). Оценивали:

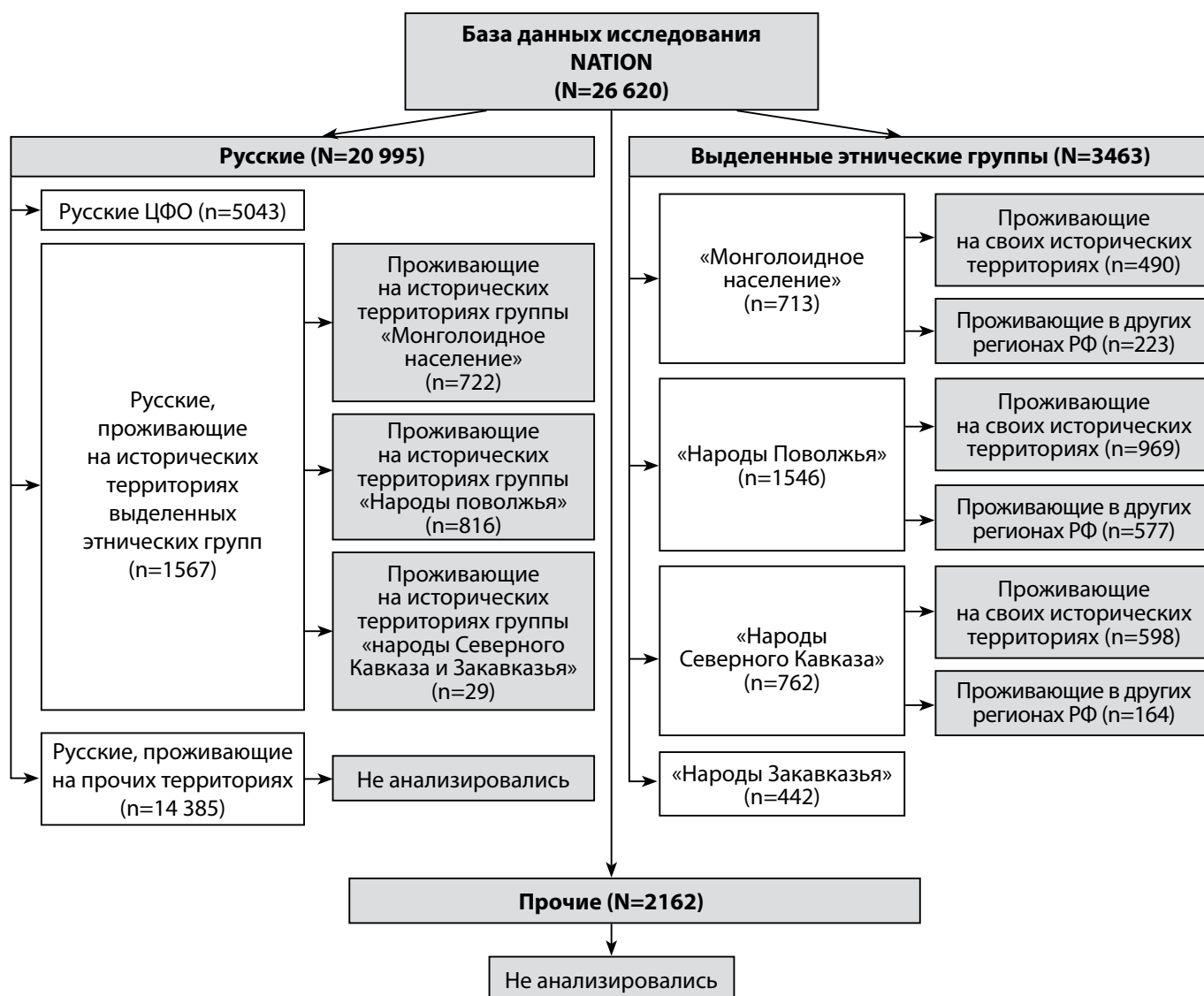


Рисунок 1. Способ формирования анализируемых групп.

*Все представители группы «Народы Закавказья» проживали равномерно на территории Центрального федерального округа (Москва и Московская область) и Южного федерального округа (Краснодарский край, Ростовская область).

- рост;
- массу тела, индекс массы тела (ИМТ, кг/м²);
- ОТ и ОБ;
- отношение ОТ к ОБ (WHR — waist-to-hip ratio);
- отношение ОТ к росту (WHtR — waist-to-height ratio, см).

2-й этап: изучение распространенности НУО в выделенных этнических группах.

Был проведен анализ распространенности СД и предиабета в выделенных этнических группах. В соответствии с критериями ВОЗ диагнозу СД соответствовал уровень $HbA_{1c} \geq 6,5\%$, диагноз «предиабет» устанавливался при значении HbA_{1c} в диапазоне $5,7\% \leq HbA_{1c} < 6,5\%$. НУО определялись как наличие СД и/или предиабета.

С целью выявления половой и возрастной изменчивости ИМТ и ОТ как основных параметров, характеризующих абдоминальный тип ожирения, были выделены 4 группы: мужчины моложе 45 лет, мужчины старше 45 лет, женщины моложе 45 лет, женщины старше 45 лет. В выделенных группах был проведен сравнительный анализ ИМТ и ОТ в зависимости от наличия НУО.

3-й этап: анализ этнических особенностей факторов риска развития СД2 и их роли в развитии заболевания.

В каждой этнической группе был проведен анализ частоты НУО у лиц с отдельными факторами риска СД2: возраст старше 45 лет, избыточная масса тела, наличие ожирения I, II, III степени, наличие СД2 в семейном анамнезе, увеличение ОТ, наличие АГ, курение.

Кроме того, был проведен анализ влияния основных факторов риска СД2 и их сочетания на риск развития НУО в каждой этнической группе.

4-й этап: анализ частоты НУО (СД + предиабет) в различных этнических группах с учетом территории проживания.

Был проведен сравнительный анализ частоты НУО в этнических группах в зависимости от территории проживания представителей данной этнической группы: у проживающих на своих исторических территориях в сравнении с проживающими в других регионах РФ. При этом в качестве группы сравнения также были взяты русские, проживающие на исторических территориях выделенных этнических групп.

Статистический анализ

Статистический анализ проведен в программном пакете Statistica 13 (StatSoft, США).

Описательная статистика количественных показателей представлена медианами, 1-м и 3-м квартилями в виде Me [Q1; Q3]. Описательная статистика качественных показателей представлена в виде абсолютных и относительных частот.

Сравнение двух независимых групп для количественных данных выполнялось с помощью критерия Манна–Уитни, трех и более групп — критерий Краскела–Уоллиса с дальнейшим *post-hoc* анализом. Частоты бинарных признаков сравнивались между собой с помощью критерия Хи-квадрат (χ^2). При необходимости применялась поправка Йейтса.

Относительный риск (ОР) был рассчитан с помощью онлайн-калькулятора <https://statpages.info/ctab2x2.html>. В случае, если частота встречаемости признака была равна 0, при расчете ОР применялась поправка Холдейна–Энскомба.

Доверительные интервалы (ДИ) для частот рассчитывались методом Клоппера–Пирсона.

Критический уровень статистической значимости при проверке статистических гипотез принят равным 0,05.

Этическая экспертиза

Все участники исследования NATION до выполнения процедур исследования предоставляли письменное информированное согласие. Исследование проводилось в соответствии с применимыми этическими принципами, описанными в Хельсинкской декларации, и руководством по Надлежащей клинической практике. Исследование было одобрено Независимым многопрофильным комитетом этической экспертизы клинических исследований Российской Федерации [13, 14].

РЕЗУЛЬТАТЫ

1. Анализ антропометрических параметров выделенных этнических групп выявил ряд значимых различий (Приложение 1).

Группа «Монголоидное население» в целом имела статистически значимо более низкую массу тела и рост в сравнении с «Русскими», «Народами Северного Кавказа», «Народами Закавказья». ОБ в группе «Монголоидное население» была статистически значимо меньше, чем у «Русских» и «Народов Закавказья».

Группа «Народы Северного Кавказа» в целом, несмотря на более молодой возраст на момент обследования (38 лет), по значению ИМТ статистически значимо не отличалась от русских и народов Закавказья. ОБ в этой группе была достоверно меньше, чем у русских и «Народов Закавказья». Показатели «рост» и «масса тела» этой группы были достоверно выше, чем в группах «Монголоидное население» и «Народы Поволжья». Отношение талии к росту в этой группе было значимо меньше, чем в группах «Монголоидное население», «Народы Поволжья» и «Народы Закавказья».

В группе «Народы Закавказья» ОБ была самой большой, значимо превосходила данный показатель в группах «Монголоидное население» и «Народы Северного Кавказа», «Поволжья».

Группа «Народы Поволжья» имела более низкую массу тела, рост, ИМТ в сравнении с группами «Русские», «Народы Северного Кавказа» и «Народы Закавказья» (статистически значимые различия наблюдались с группой «Народы Северного Кавказа»). Статистически значимых различий между группами «Монголоидное население» и «Народы Поволжья» получено не было.

2. Этнические особенности распространенности нарушений углеводного обмена.

При анализе распространенности СД2 в выделенных этнических группах статистически значимых различий получено не было. Однако при анализе распространенности НУО в целом (СД2+предиабет) были получены статистически значимые различия (табл. 1). Наибольшая частота НУО (СД2 и предиабет) наблюдалась в группе «Народы Поволжья» (31,2%), самая низкая — у «Народов Северного Кавказа» (15,6%).

3. Этнические особенности факторов риска развития СД2.

Лица с НУО из группы «Народы Поволжья» были моложе и имели статистически значимо более низкие ИМТ, ОТ, ОБ, чем «Русские» и «Народы Закавказья» с НУО, кроме того, ИМТ у них был статистически значимо ниже, чем у лиц с НУО в группе «Народы Северного Кавказа» (Приложение 1, табл. 1–3). ОТ у лиц с НУО из группы «народы Поволжья» был достоверно меньше, чем у «Русских» и у «Народов Северного Кавказа».

По показателям ИМТ, ОБ, ОТ лица с НУО из группы «Народы Северного Кавказа» статистически значимо не отличались от остальных групп (за исключением

Таблица 1. Распространенность нарушений углеводного обмена (сахарный диабет 2 типа, предиабет) в выделенных этнических группах

Этнические группы	N	Норма, n (%)	Предиабет, n (%)	СД2, n (%)	Частота НУО (СД2 + предиабет), %	p, χ^2
Монголоидное население	713	516 (72,4)	157 (22,0)	40 (5,6)	27,6	p<0,001 p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₃ =0,031 p ₃₋₄ <0,001 p ₅₋₄ <0,001
Народы Закавказья	442	343 (77,6)	71 (16,1)	28 (6,3)	22,4	
Народы Поволжья	1546	1064 (68,8)	404 (26,1)	78 (5,1)	31,2	
Народы Северного Кавказа и Дагестана	762	643 (84,4)	77 (10,1)	42 (5,5)	15,6	
Русские ЦФО	5043	3663 (72,7)	1139 (22,6)	241 (4,8)	27,4	

значимо более высокого ИМТ, чем в группе «Народы Поволжья»).

Лица с НУО из группы «Монголоидное население» имели статистически значимо более низкую массу тела, рост, ОБ в сравнении с «Русскими», ниже ИМТ, чем в группе «Народы Закавказья».

В выделенных этнических группах был проведен анализ увеличения вероятности наличия НУО в зависимости от факторов риска СД2 и их комбинации (табл. 2, Приложение 2). Во всех группах, за исключением группы «Народы Закавказья», возраст ≥ 45 лет и ожирение являлись статистически значимыми факторами риска развития НУО. В группе «Народы Закавказья» ожирение не являлось значимым фактором риска развития НУО. Сочетание ожирения и возраста старше 45 лет увеличивало риск развития НУО по сравнению с наличием данных факторов риска по отдельности (статистически значимое увеличение риска наблюдалось только в группе «Русские ЦФО»).

Факторы «семейный анамнез» и наличие АГ не оказывали значимого влияния на риск развития НУО. Сочетание возраста ≥ 45 лет с семейным анамнезом СД практически не увеличивало риск в сравнении с наличием только одного фактора — возраст ≥ 45 лет.

Во всех группах при наличии нескольких факторов риска частота НУО прогрессивно возрастала. В группе «Русские ЦФО» относительный риск развития НУО при сочетании трех факторов риска (возраст, семейный анамнез, ожирение) был статистически значимо и существенно выше, чем сочетание таких факторов как семей-

ный анамнез и ожирение. Во всех группах добавление фактора АГ к трем факторам риска, а именно фактор возраста, семейный анамнез, ожирение, не сопровождалось увеличением общего риска. Примечательно, что такой фактор риска развития СД2, как «семейный анамнез СД2» при отсутствии других факторов риска, не повышал вероятность развития НУО ни в одной из этнических групп. Однако в совокупности с другими факторами риска (ожирением, возрастом >45 лет, АГ) этот фактор значимо повышал риски развития НУО во всех исследуемых этносах (табл. 2).

При анализе частот НУО у лиц с отдельными факторами риска в выделенных этнических группах были выявлены следующие особенности (табл. 3). Возраст старше 45 лет в наибольшей степени ассоциировался с НУО в этнических группах «Монголоидное население» и «Народы Поволжья», по сравнению с русскими и группой «Народы Северного Кавказа» (критерий $\chi^2 < 0,05$).

При ожирении I степени НУО чаще наблюдались в этнических группах «Монголоидное население» и «Народы Поволжья», а также в группе «Русские» по сравнению с группами «Народы Северного Кавказа» и «Закавказья» ($p < 0,05$, критерий χ^2).

Ожирение I и II степени, как самостоятельный фактор, а также комбинация любой степени ожирения ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$ и $\geq 27,5 \text{ кг/м}^2$ для монголоидов) и увеличения ОТ ($\text{ОТ} > 94 \text{ см}$ у мужчин ($> 90 \text{ см}$ для монголоидов), $> 80 \text{ см}$ у женщин) в наименьшей степени ассоциировались с НУО в группе «народы Северного Кавказа».

Таблица 2. Относительный риск развития нарушений углеводного обмена в выделенных этнических группах в зависимости от наличия основных факторов риска сахарного диабета

Показатели	Русские ЦФО (N=5043)	Монголоидное население (N=713)	Народы Северного Кавказа (N=762)	Народы Закавказья (N=442)	Народы Поволжья (N=1546)
Возраст ≥ 45 лет	4,8 [3,7; 6,3]	6,4 [3,2; 13,4]	5,8 [2,7; 13,1]	9,2 [2,8; 38,4]	4,4 [3,0; 6,5]
Семейный анамнез СД2	1,25 [0,8; 1,9]	0,9 [0,2; 3,0]	0,5 [0,02; 3,6]	0,7 [0,03; 6,9]	1,1 [0,55; 2,0]
Ожирение ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$)	3,2 [2,2; 4,7]	4,4 [1,7; 9,9]	4,78 [2,1; 11,2]	3,1 [0,5; 13,4]	2,9 [1,55; 5,1]
АГ	1,4 [0,5; 3,5]	2,95 [0,7; 10,1]	2,4 [0; 20,3]	7,0 [0; 40,1]	2,0 [0,6; 5,1]
Возраст ≥ 45 лет + семейный анамнез СД2	5,6 [4,1; 7,7]	6,1 [2,45; 14,5]	8,32 [3,0; 21,3]	7,35 [1,6; 37,4]	5,3 [3,4; 8,2]
Возраст ≥ 45 лет + $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$	9,4 [7,4; 12,1]	9,0 [4,55; 18,6]	9,32 [4,6; 19,9]	13,3 [4,4; 55,0]	7,3 [5,05; 10,5]
Семейный анамнез СД2 + $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$	4,1 [2,7; 6,2]	8,85 [3,8; 18,9]	7,4 [1,7; 23,3]	7,2 [1,4; 38,6]	3,3 [1,5; 6,55]
Возраст ≥ 45 лет + семейный анамнез + $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$	10,8 [8,3; 18,8]	11,8 [4,4; 20,4]	18,28 [7,55; 34,6]	10,3 [2,6; 48,2]	7,1 [4,4; 10,5]
Возраст ≥ 45 лет + семейный анамнез + $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$ + АГ	12,1 [9,6; 15,2]	12,78 [6,2; 21,5]	4,6 [0,7; 18,4]	24,25 [8,7; 91,35]	8,3 [5,45; 11,6]

Ожирение III степени являлось самым значимым фактором риска НУО во всех этнических группах.

Наиболее часто НУО наблюдались при абдоминальном типе перераспределения жировой ткани в группе «Народы Поволжья» (ОТ >94 см у мужчин (>90 см монголоидов), > 80 см у женщин). В наименьшей степени данный фактор ассоциировался с НУО в группе «Народы Северного Кавказа».

В группе «Монголоидное население» НУО наиболее часто наблюдались при наличии следующих факторов риска: ожирении II и III степени (54,9% и 51,7%), возраст ≥45 лет (48,6%), и при сочетании ожирения и превышения ОТ>90 см у мужчин и/или >80 см у женщин (46,8%).

Подобная частота НУО в зависимости от факторов риска отмечается и в группе «Народы Поволжья». Ожирение вне зависимости от степени (при I степени — частота НУО — 47,9%), но особенно II и III степени (59,8%, 70,6% соответственно), абдоминальный характер ожирения (53,1%), наряду с возрастом более 45 лет являются наиболее значимыми факторами риска НУО.

В группе «Народы Закавказья» абдоминальный характер ожирения не ассоциировался с высоким риском НУО, а наиболее значимыми факторами риска развития НУО были именно ожирение II и III степени (58,1% и 56%), АГ (55,9%).

В группе «Народы Северного Кавказа» ожирение II и III степени и АГ являлись наиболее значимыми факторами риска НУО, однако НУО наблюдались при ожирении в этой этнической группе значительно реже, чем в группе «Народы Поволжья» и «Монголоидное население». НУО отмечались лишь у 25,6% лиц с ожирением I степени, у 33,8% — при II степени и у 44% при ожирении III степени. Увеличение ОТ у мужчин и у женщин, а также сочетание ожирения и увеличение ОТ в меньшей степени, чем в других этнических группах ассоциировалось с НУО.

4. Частота НУО (СД2 + предиабет) в различных этнических группах с учетом территории проживания.

Результаты анализа частота НУО в этнических группах, проживающих на своих исторических территориях

Таблица 3. Распространенность нарушений углеводного обмена (n) у лиц с отдельными факторами риска сахарного диабета 2 типа (N) в выделенных этнических группах (%)

Показатели	Русские ЦФО (Группа 1), n/N (%)	Монголоидное население (Группа 2), n/N (%)	Народы Северного Кавказа (Группа 3), n/N (%)	Народы Закавказья (Группа 4), n/N (%)	Народы Поволжья (Группа 5), n/N (%)	p Критерий Х ²
Возраст ≥45 лет	1152/2620 (44,0)	153/315 (48,6)	90/292 (30,8)	90/234 (38,5)	392/807 (48,6)	p ₁₋₃ <0,05 p ₁₋₅ <0,05 p ₂₋₃ <0,05 p ₃₋₅ <0,05
Ожирение I степени	479/1064 (45,0)	86/203 (43,4)	43/168 (25,6)	24/99 (24,2)	139/290 (47,9)	p ₁₋₃ <0,05 p ₁₋₄ <0,05 p ₂₋₃ <0,05 p ₂₋₄ <0,05 p ₃₋₅ <0,05 p ₄₋₅ <0,05
Ожирение II степени	186/412 (45,1)	39/71 (54,9)	22/65 (33,8)	25/43 (58,1)	52/87 (59,8)	p ₁₋₃ <0,05 p ₃₋₅ <0,05
Ожирение III степени	64/166 (38,6)	15/29 (51,7)	11/25 (44,0)	25/43 (56,9)	24/34 (70,6)	-
Семейный анамнез СД	426/1362 (31,3)	52/183 (28,4)	24/130 (18,5)	35/141 (24,8)	134/420 (31,9)	p ₁₋₃ <0,05 p ₃₋₅ <0,05
ОТ >94 см у мужчин (>90 см у мужчин-монголоидов), >80 см у женщин	1138/2793 (40,7)	171/430 (39,8)	100/386 (25,9)	85/244 (34,8)	373/852 (43,8)	p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ <0,05 p ₃₋₅ <0,05
АГ	617/1238 (49,8)	83/177 (46,9)	30/84 (35,7)	38/68 (55,9)	176/359 (49,0)	-
Курение	268/1472 (18,2)	50/214 (23,4)	17/98 (17,3)	16/118 (13,6)	91/375 (24,3)	-
Ожирение + ОТ>94 см у мужчин (>90 см у мужчин-монголоидов), >80 см у женщин	792/1569 (50,5)	137/293 (46,8)	73/235 (31,1)	63/159 (39,6)	214/403 (53,1)	p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ <0,05 p ₃₋₅ <0,05 p ₄₋₅ <0,05

Таблица 4. Частота нарушений углеводного обмена (сахарный диабет 2 типа + предиабет) в различных этнических группах с учетом территории проживания

Этническая группа	В целом (вне зависимости от территории проживания)	Проживающие на исторически сложившейся территории	Проживающие в других регионах РФ	Русские, проживающие на исторических территориях этнической группы
Народы Поволжья	32,1% (n=1546)	32,5% (n=969)	28,9% (n=577)	24,3% (n=816)
Народы Северного Кавказа	15,6% (n=762)	13,9% (n=598)	21,9% (n=164)	24,1% (n=29)
Монголоидные народы	27,6% (n=713)	28,8% (n=490)	25,1% (n=223)	22,3% (n=722)
Русские ЦФО	27,36% (n=5043)			

в сравнении с представителями этой же этнической группы, но проживающими в других регионах РФ, а также с русскими, проживающими на исторических территориях этнической группы представлены в табл. 4.

Народы Поволжья

Большая часть (62,3%) представителей группы «Народы Поволжья» проживали на своих исторических территориях Приволжского федерального округа (ПФО) (приложение 3): Республика Татарстан — 26,65%, Республика Башкортостан — 17,85%, Чувашская Республика — 12,10%, Удмуртская Республика — 6,08% (всего 969 человек). Эти пациенты были объединены в одну группу. В качестве группы сравнения была сформирована группа русских (n=816), проживающих в этих же регионах РФ (приложение 4, табл. 1)

Анализ распространенности НУО показал более высокую частоту встречаемости НУО в группе «Народы Поволжья» в сравнении с русскими, проживающими в этих же регионах: 32,5% и 24,3% ($p < 0,001$ критерий χ^2) (таблица 4). В среднем, различий по ИМТ не отмечалось, соотношение ОТ/ОБ было статистически значимо выше в группе народов Поволжья.

При сравнении частоты встречаемости НУО у лиц, проживающих на своих исторических территориях из группы «Народы Поволжья» в сравнении с русскими ЦФО были получены статистически значимые различия. У представителей данной этнической группы распространенность НУО была выше, чем у русских ЦФО: 32,5% и 27,4% соответственно ($p = 0,001$ критерий χ^2).

При сравнении частоты встречаемости НУО у представителей народов Поволжья, проживающих на своих исторических территориях (n=969) и в других регионах РФ (n=577) статистически значимых различий получено не было.

Народы Северного Кавказа

Большинство представителей данной объединенной группы проживало на территории Чеченской Республики — 38,71% и Кабардино-Балкарской Республики — 39,76% (всего 598 чел.). Для сравнительного анализа были выбраны русские, проживающие в тех же регионах, однако их оказалось всего 29 человек, что не позволи-

ло выявить различия в распространенности СД2, в связи с чем в качестве группы сравнения были рассмотрены русские ЦФО (группа «Русские»).

У представителей данной этнической группы, проживающих в Чеченской Республике и в Кабардино-Балкарской Республике распространенность НУО была меньше, чем у русских ЦФО: 13,9 и 27,36% соответственно ($p < 0,001$ критерий χ^2 , табл. 2, приложение 4). Не наблюдалось статистически значимых различий по ИМТ, ОТ и соотношению ОТ/ОБ.

Интересно, что при сравнении частоты встречаемости НУО у представителей группы «Народы Северного Кавказа», проживающих на своих исторических территориях (n=598) и в других регионах РФ (n=164) было получено увеличение частоты НУО (13,9 и 21,95%, $p = 0,012$ критерий χ^2) у народов Северного Кавказа, проживающих в других регионах РФ.

При сравнении образа жизни «народов Северного Кавказа», проживающих на других территориях с проживающими на своих исторических территориях было установлено, что у «народов Северного Кавказа», проживающих на других территориях значимо чаще наблюдались такие факторы как «курение» (23,17 и 10,03% соответственно, $p < 0,001$ критерий χ^2), «отсутствие пеших прогулок» (31,1 и 16,05% соответственно, $p < 0,001$ критерий χ^2), «работа в закрытом помещении» (52,5 и 30,19% соответственно, $p < 0,001$ критерий χ^2), «работа, связанная с нахождением в сидячем положении» (50,8 и 30,5% соответственно, $p < 0,001$ критерий χ^2).

Монголоидное население

При анализе базы данных исследования NATION было выделено 713 лиц монголоидной группы. Из них 68,7% (490 человек) проживали на своих исторических территориях: Республика Саха (Якутия) — 21,46%, Республика Башкортостан — 15,43%, Республика Бурятия — 15,29%, Иркутская область — 9,26%, Республика Калмыкия — 7,29%. На этих же территориях, согласно базе данных исследования NATION, проживали 722 русских, которые рассматривались далее как группа сравнения.

Распространенность НУО у представителей группы «Монголоидное население», проживающих на своих исторических территориях составила 28,78%, а в группе

русских, проживающих на этих же территориях — 22,3% ($p=0,010$ критерий χ^2 , табл. 3, Приложение 4).

Большая часть русского населения данных территорий проживала в городе (83,7% в городе и 16,4% в сельской местности), в то время как монголоидное население почти в половине случаев проживало в сельской местности (49,2%).

Не наблюдалось статистически значимых отличий в наследственной предрасположенности к заболеванию.

Не было получено статистически значимых различий по частоте встречаемости СД2 между выделенной монголоидной группой и русскими ЦФО, а также статистически значимых различий по частоте встречаемости СД2 в монголоидной группе, проживающей на исторической территории в сравнении с монголоидами, проживающими в других регионах РФ.

Народы Закавказья

При анализе территорий проживания представителей **народов Закавказья** выделить преобладающие территории не представляется возможным. Представители данных народов проживали равномерно на территории ЦФО (Москва и Московская область) и Южного федерального округа (Краснодарский край, Ростовская область).

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день на территории РФ проживает около 200 народов, имеющих различное происхождение, традиции, культуру. Настоящее исследование — это первая попытка проанализировать распространенность СД2 в разных этнических группах населения РФ. Представленный анализ основан на базе данных исследования NATION. Всего в исследование было включено 26 620 человек, из которых русские составили 20 995 человек и 5625 участников — это представители 80 национальностей. Среди участников исследования, помимо русских, наиболее многочисленной группой являются татары ($n=1124$), в меньшем количестве представлены такие национальности как чеченцы ($n=306$), кабардинцы ($n=277$), чуваша ($n=271$), армяне ($n=261$), башкиры ($n=182$), буряты ($n=180$). Остальные национальности представлены в значительно меньшем объеме. Недостаточное количество представителей отдельных национальностей не позволило сформировать моноэтнические группы, в связи с чем на основании антропологических признаков были сформированы предложенные группы.

Выборка «Монголоидное население» включает представителей этнических групп, связанных единой историей происхождения (северные, восточные и центральноазиатские монголоиды, смешанные южносибирские с уральским компонентом). Исследователи выделяют и наиболее характерные особенности в строении тела, которые складываются в морфологический комплекс центральноазиатского типа: невысокий рост, относительно длинный корпус и короткие нижние конечности, хорошее развитие мускулатуры (особенно на конечностях), подкожное жировое отложение в большей степени сосредоточено в абдоминальной области. Несмотря на определенную морфологическую дифференциацию сибирских групп, несомненно их большая близость между собой при сравнении с другими этническими группами нашей страны [15]. Башкиры в большей степени

являются представителями так называемой смешанной или контактной расы — южносибирской, где все-таки преобладает монголоидный компонент. К этой же расе относятся казахи и киргизы. Проживая близко с народами Поволжья, они все же существенно отличаются от них. Так, «Народы Поволжья» в большинстве своем — восточные европеоиды, иногда с уральским компонентом. Являясь до XVIII века полукочевыми скотоводами, даже сейчас по традициям питания башкиры также ближе к монголоидам (баранина, конина, кумыс и т.д.).

В зонах активного взаимодействия представителей двух основных расовых стволов — европеоидного и монголоидного (территории Поволжья, Казахстана, Киргизии) — распространен восточный морфологический тип, характеризующийся лептосомностью, малыми периметрами тела и повышенным жировым отложением на корпусе [15]. Необходимо отметить, что за исключением длины тела все группы Поволжья близки по соотношению обхватных размеров тела и подкожного жирового отложения.

По особенностям строения тела народы Закавказья, Северного Кавказа могут быть отнесены к кавказскому морфологическому типу с определенным градиентом изменчивости длины тела. В целом, этот тип характеризуется средним ростом, удлиненным корпусом в сочетании с относительно короткими ногами. Наиболее ярко проявляются морфологические особенности кавказского типа в величине и соотношениях обхватных размеров и кожно-жировых складок: большие ОТ и ОБ сочетаются с повышенным подкожным жировым отложением на корпусе [15].

В морфологическом отношении русские являются типичными представителями восточноевропейского типа и отличаются высоким ростом, большими продольными и поперечными размерами скелета, большими периметрами тела, и в особенности конечностей. Для этого типа характерны сочетание самого большого обхвата груди с несколько меньшей ОТ, повышенного подкожного жирового отложения на нижних конечностях с пониженным жировым слоем в абдоминальной области [15].

Наличие этнических особенностей прежде всего подтверждается наличием различий в морфологических характеристиках строения тела. Так, проведенные ранее исследования молодых мужчин (студентов) этнических алтайцев, монголов и русских обнаруживают значимую межгрупповую изменчивость по большинству соматических признаков: веса тела, продольных и поперечных скелетных размеров, а также обхватов тела и признаков, отражающих количество и топографию жирового отложения. В целом наиболее высокорослыми являются русские студенты, а низкорослыми — монголы. Монгольские студенты обладают низким весом тела, а также диаметрами тела и ширинами костных эпифизов, что свидетельствует об относительно меньшем скелете [16].

Антропометрический анализ выделенных нами групп подтверждает наличие характерных, описанных ранее морфологических признаков, свойственных представителям данных народов. Группа «монголоидное население» характеризуется значимо более низким ростом, массой тела. «Народы Северного Кавказа» по значению ИМТ достоверно не отличалась от русских и народов Закавказья, причем как в норме, так и при НУО, однако

показатель ИМТ в этой группе был значимо больше, чем у «Народов Поволжья» как в норме, так и при НУО.

Исследование NATION — это популяционное скрининговое исследование, показавшее, что в среднем распространенность СД2 среди взрослого населения России в возрасте 20–79 лет составляет 5,4%, а предиабета — 19,3%. К сожалению, учитывая недостаточную статистическую мощность исследования, проведенный анализ не позволил выявить значимых различий в частоте встречаемости СД2 в выделенных этнических группах, в связи с чем мы анализировали распространенность СД2 и предиабета совместно, как обобщенный показатель, отражающий НУО.

Наиболее высокая распространенность НУО была обнаружена в группе «Народов Поволжья» — 31,2%. Высокая частота встречаемости НУО отмечалась в этой группе по сравнению как с русскими ЦФО (группа «Русские»), так и при сравнении подгруппы «Народов Поволжья», проживающей на своих исторических территориях с русскими, проживающими на этих же территориях. Более того, при сравнении частоты встречаемости нарушений углеводного обмена у «Народов Поволжья», проживающих на своих исторических территориях с русскими ЦФО также были получены значимые различия и более высокая частота НУО в подгруппе «Народов Поволжья».

Обращает внимание тот факт, что несмотря на значимо более низкий ИМТ, в группе «Народы Поволжья», чем в группе «Народы Северного Кавказа», увеличение массы тела в группе «Народы Поволжья» всего лишь до I ст. ожирения, а также увеличение ОТ значимо чаще сопровождалось НУО, чем в группе «Народы Северного Кавказа», «Закавказья».

В группе «Монголоидное население» НУО при наличии таких факторов риска как абдоминальный характер ожирения, ожирения I ст., возраст старше 45 лет наблюдались значительно чаще, чем при аналогичных факторах риска в группах «Народы Северного Кавказа» и «Народы Закавказья».

Анализ вероятности НУО в зависимости от факторов риска СД2 и их комбинации не выявил существенных этнических особенностей. Интересен тот факт, что такой фактор риска, как «семейный анамнез СД2», при отсутствии других факторов риска не повышал частоту развития НУО ни в одной из этнических групп, вместе с тем этот же фактор в совокупности с разными комбинациями других факторов (АГ, ожирение, возраст) повышал риски развития НУО в 4,1–24,25 раза. Аналогичное повышение рисков в 15 раз получили Т. Schnurr и соавт. при анализе отягощенного семейного анамнеза по СД2 в сочетании с ожирением и другими факторами риска [17]. Эти данные лишней раз свидетельствуют в пользу того, что наличия одной лишь генетической предрасположенности к развитию СД2 недостаточно, чтобы развилась болезнь. Строгий контроль модифицируемых факторов риска, таких как АГ, вес и характер питания, позволяют избежать развития предиабета и СД2.

Особый интерес представляет анализ в частоте встречаемости НУО у представителей этнических групп, проживающих на своих исторических территориях и у русских, проживающих на «этнических» территориях (в таких же климатических условиях, с таким же характером питания).

Известно, что на риск развития СД2 огромное влияние оказывают факторы внешней среды, такие как характер питания и уровень физической активности. Протяженность территории РФ с запада на восток составляет почти 10 тыс. км, а с севера на юг — более 4 тыс. км. В пределах России находятся 11 часовых поясов. Различия в климатических условиях во многом определяют род занятий, уровень физической активности, характер питания. Выявленные значимые различия в частоте встречаемости НУО в этнических группах, проживающих на своих исторических территориях в сравнении с русскими, проживающими на этих же территориях, указывают на влияние генетических факторов, определяющих предрасположенность к СД2.

Изменения места проживания часто приводит к существенному изменению характера питания, привычного ритма жизни, физической активности, в некоторых случаях сопряжено с развитием стрессов, связанных с необходимостью адаптации в новых условиях [18]. Все это может негативно сказываться на состоянии здоровья. Результаты нашего исследования показали, частота встречаемости НУО у представителей народов Северного Кавказа, проживающих на своих исторических территориях ниже, чем у этих народов, но проживающих в других регионах РФ (13,9 и 21,95%, $p=0,012$ критерий χ^2), что может быть связано с влиянием внешних факторов.

Отношение талии к росту человека (WHtR) рассматривается как мера распределения жира в организме, который коррелирует с абдоминальным ожирением [19]. Более высокие значения WHtR указывают на более высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с ожирением. Интересно, что, несмотря на то что в общей группе «Народы Северного Кавказа» ИМТ, масса тела были значимо выше, чем в группе «Народы Поволжья», показатель WHtR был меньше, чем в группе «Народы Поволжья», а также в группах «Монголоидное население» и «Народы Закавказья». Отсутствие абдоминального характера распределения жировой ткани у «Народов Северного Кавказа» в некоторой степени объясняет полученные нами данные о низкой частоте НУО в данной группе.

ОГРАНИЧЕНИЯ

Основным ограничением данного исследования являются большие различия в численности этно-территориальных групп, что привело к необходимости объединять в более крупные выборки отдаленное в антропологическом отношении население. Так, выборка «Монголоидное население» включает не только коренное монголоидное население Сибири и Дальнего Востока, но и представителей южносибирской контактной (смешанной) расы (казахи, киргизы и др.), иногда со значительным уральским компонентом (башкиры, селькупы).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые на основании базы данных национального эпидемиологического кросс-секционного исследования NATION был проведен анализ распространенности НУО (СД2+предиабет) в различных этнических группах населения РФ. Было отмечено, что наиболее высокая

частота НУО отмечается в этнической группе народов Поволжья — 31,2%, реже всего — у народов Северного Кавказа — 15,6%. Традиционные факторы риска СД2, такие как ожирение, возраст старше 45 лет, чаще повышали риски развития НУО в этнических группах «Монголоидное население» и «Народы Поволжья», чем «Народы Северного Кавказа» и «Народы Закавказья». Частота встречаемости НУО у представителей этнических групп, проживающих на своих исторических территориях, и у русских, проживающих на этих же территориях, различаются, что указывает на наличие генетических факторов, ассоциированных с предрасположенностью к развитию СД2 у лиц различных этнических групп. Необходимо дальнейшее изучение генетических маркеров СД2 и предикторов развития заболевания в различных этнических группах населения РФ. Частота встречаемости НУО у представителей народов Северного Кавказа, проживающих на своих исторических территориях, ниже, чем у этих же народов, проживающих на других территориях России (13,9 и 21,95%, $p=0,012$ критерий χ^2), что может быть связано с влиянием внешних факторов. Полученные результаты необходимо использовать для планирования профилактических программ в соответствующих популяциях в различных регионах РФ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Эпидемиологическое исследование NATION было выполнено при поддержке компании Sanofi. Систематизация и анализ базы данных в соответствии с задачами данной работы были выполнены при использовании гранта Министерства науки и высшего образования РФ по соглашению № 075–15-2020–899.

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

Участие авторов. Кононенко И.В. — анализ данных, интерпретация результатов, написание и подготовка рукописи к публикации; Хомякова И.А. — идея, концепция, редакция статьи, формирование выводов; Елфимова А.Р. — анализ данных, статистическая обработка материала, подготовка таблиц и рисунков, интерпретацию результатов; Шестакова М.В. — идея, концепция, интерпретацию результатов, редакция статьи, формирование выводов; Бужилова А.П. — идея, редакция статьи, формирование выводов, утверждение итогового варианта текста рукописи; Мокрышева Н.Г. — идея, концепция, утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Abate N, Chandalia M. The impact of ethnicity on type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2003;17(1):39-58. doi: [https://doi.org/10.1016/S1056-8727\(02\)00190-3](https://doi.org/10.1016/S1056-8727(02)00190-3)
- Hu FB. Globalization of diabetes: the role of diet, lifestyle, and genes. *Diabetes Care*. 2011;34(6):1249-1257. doi: <https://doi.org/10.2337/dc11-0442>
- Qi T, Wang X, Strizich G, Wang T. Genetic determinants of type 2 diabetes in Asians. *Int J Diabetol Vasc Dis Res*. 2015;34(6):1-9. doi: <https://doi.org/10.19070/2328-353X-SI01001>
- Goff LM. Ethnicity and Type 2 diabetes in the UK. *Diabet Med*. 2019;36(8):927-938. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.13895>
- 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/>
- Доступно по: <http://russiafederation.ru/ethnography/information/037.html>. Ссылка активна на 07.10.22.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // *Сахарный диабет*. — 2016. — Т. 19. — №2. — С. 104-112. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes Mellitus*. 2016;19(2):104-112. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>
- Chee YJ, Ng SJH, Yeoh E. International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1327-1334. doi: <https://doi.org/10.2337/dc09-9033>
- Антропоэкология Центральной Азии* / Под ред Алексеевой Т.И., Бацевича В.А., Мунчаева П.М. и др. — М.: Научный мир, 2005. [Antropoekologiya Tsentral'noi Azii. Ed by Alekseeva TI, Batsevich VA, Munchaev RM, et al. Moscow: Nauchnyi mir; 2005. (In Russ.)].
- Клевцова Н.И. Соматические особенности сибирских монголоидов в сравнительном освещении // *Вопросы антропологии*. — 1976 — №52. — С. 151-167. [Klevtsova NI. Somaticheskie osobennosti sibirskikh mongoloidov v sravnitel'nom osveshenii. *Voprosy antropologii*. 1976;52:151-167. (In Russ.)].
- Клевцова Н.И. Основные направления межгрупповой изменчивости строения тела у тувинцев. *Антропо-экологические исследования в Туве*. М.: Наука, 1984. [Klevtsova NI. Osnovnye napravleniya mezhruppovoi izmenchivosti stroeniia tela u tuvintsev. *Antropo-ekologicheskie issledovaniia v Tuve*. Moscow: Nauka; 1984. (In Russ.)].
- Акимова М.С. *Антропологические исследования в Башкирии. Антропология и геногеография*. М.: Наука; 1974. [Akimova MS. Antropologicheskie issledovaniia v Bashkirii. *Antropologiya i genogeografiia*. Moscow: Nauka; 1974. (In Russ.)].
- Declaration of Helsinki. 1964, Adopted by the 18th World Medical Assembly, Helsinki, Finland, June 1964, amended by the 29th World Medical Assembly, Tokyo, Japan, October 1975, and the 35th World Medical Assembly, Venice, Italy, October 1983. 9. ISPE.
- ISPE. Guidelines for good pharmacoepidemiology practices (GPP). *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008;17(2):200-208. doi: <https://doi.org/10.1002/pds.1471>
- Дерябин В.Е., Пурунджан А.Л. Географические особенности строения тела населения СССР. М.: Изд-во МГУ; 1990. [Deriabina VE, Purundzhan AL. *Geograficheskie osobennosti stroeniia tela naseleniia SSSR*. Moscow: Izd-vo MGU; 1990. (In Russ.)].
- Бондарева Э.А., Задорожная Л.В., Березина Т.А., и др. Некоторые результаты антропогенетического обследования молодежи в трех моноэтнических выборках // *Экстремальная деятельность человека* — 2018. — Т. 48. — №2. — С. 11-13. [Bondareva EA, Zadorozhnaia LV, Berezina TA, et al. Nekotorye rezul'taty antropogeneticheskogo obsledovaniia molodezhi v trekh monoetnichnykh vyborkakh // *Ekstremal'naia deiatel'nost' cheloveka* 2018;48(2):11-13. (In Russ.)].
- Schnurr TM, Jakupović H, Carrasquilla GD, et al. Obesity, unfavourable lifestyle and genetic risk of type 2 diabetes: a case-cohort study. *Diabetologia*. 2020;63(7):1324-1332. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05140-5>
- Никитенко А.В. Факторы стресса при процессе миграции // *Психология. Историко-критические обзоры и современные исследования*. — 2019. — Т. 8. — №5А. — С. 48-57. [Nikitenko AV. Stress factors in the migration process. *Psychology. Historical-critical Reviews and Current Researches*. 2019;8(5A):48-57. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.34670/AR.2020.46.5.006>
- Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2012;13(3):275-286. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2011.00952.x>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Кононенко Ирина Владимировна**, к.м.н., доцент [Irina V. Kononenko, MD, PhD, associate professor]; адрес: Россия, 117036 Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4929-1526>; eLibrary SPIN: 6528-7986; e-mail: shakhtarina@bk.ru

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

Елфимова Алина Ринатовна [Alina R. Elfimova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6935-3187>; eLibrary SPIN: 9617-7460; e-mail: 9803005@mail.ru

Хомякова Ирина Анатольевна, к.б.н., доцент, в.н.с. [Irina A. Khomyakova, PhD in Biology, associate professor, leader research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2811-2034>; eLibrary SPIN: 2751-1295; e-mail: irina-khomyakova@yandex.ru

Бужилова Александра Петровна, д.и.н., академик РАН [Alexandra P. Buzhilova, MD, PhD in Historical Science]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6398-2177>; eLibrary SPIN: 7231-2763; e-mail: albu_pa@mail.ru

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Кононенко И.В., Шестакова М.В., Елфимова А.Р., Хомякова И.А., Бужилова А.П., Мокрышева Н.Г. Этнические различия факторов риска и распространенности сахарного диабета 2 типа у взрослого населения Российской Федерации // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №5. — С. 418-438. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12935>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kononenko IV, Khomyakova IA, Elfimova AR, Shestakova MV, Buzhilova AP, Mokrysheva NG. Ethnic differences in risk factors and prevalence of type 2 diabetes in the adult population of the Russian Federation. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(5):418-438. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12935>

ПРИЛОЖЕНИЕ 1.

АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ВЫДЕЛЕННЫХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУПП

Таблица 1. Антропометрические показатели выделенных этнических групп (норма+ СД2+ предиабет)

Показатели	Русские ЦФО (N=5043) (Группа 1)	Монголоидное население (N=713) (Группа 2)	Народы Северного Кавказа (N=762) (Группа 3)	Народы Закавказья (N=442) (Группа 4)	Народы Поволжья (N=1546) (Группа 5)	Р, критерий Краскела– Уоллиса, post-hoc анализ
Возраст, лет	45 [32; 59]	42 [29; 54]	38 [28; 52]	46 [31; 55]	45 [31; 56]	P<0,001 P ₁₋₂ <0,05 P ₁₋₃ <0,05 P ₂₋₅ <0,05 P ₃₋₄ <0,05 P ₃₋₅ <0,05
Отношение ОТ/ОБ	0,86 [0,79; 0,92]	0,87 [0,81; 0,92]	0,86 [0,77; 0,93]	0,87 [0,80; 0,93]	0,87 [0,81; 0,93]	-
WHtR	0,53 [0,47; 0,59]	0,54 [0,47; 0,60]	0,53 [0,45; 0,59]	0,55 [0,48; 0,61]	0,54 [0,47; 0,59]	P ₂₋₃ <0,05 P ₃₋₄ <0,05 P ₃₋₅ <0,05
Индекс массы тела, кг/м ²	27 [23; 31]	26 [23; 30]	27 [23; 31]	27 [24; 32]	26 [23; 30]	P ₂₋₄ <0,05 P ₃₋₅ <0,05
ОБ, см	104 [97; 111]	102 [96; 108]	102 [95; 110]	104 [97; 113]	102 [96; 108]	P ₁₋₂ <0,05 P ₂₋₄ <0,05 P ₁₋₃ <0,05 P ₃₋₄ <0,05
ОТ, см	90 [80; 100]	89 [79; 99]	88 [77; 100]	91,5 [80; 102]	90 [80; 99]	-
Рост, м	1,68 [1,62; 1,75]	1,64 [1,58; 1,72]	1,68 [1,61; 1,74]	1,67 [1,60; 1,74]	1,65 [1,60; 1,73]	P ₁₋₂ <0,05 P ₂₋₃ <0,05 P ₂₋₄ <0,05 P ₂₋₅ <0,05 P ₃₋₅ <0,05
Масса тела, кг	77 [66; 88]	71 [62; 83]	76 [65; 89]	78 [65; 90]	72 [63; 84]	P ₁₋₂ <0,05 P ₂₋₃ <0,05 P ₂₋₄ <0,05 P ₃₋₅ <0,05

ОТ — окружность талии; ОБ — окружность бедер; WHtR - Waist-to-height ratio (отношение окружности талии(см) к росту (см))

Таблица 2. Антропометрические показатели лиц без нарушений углеводного обмена выделенных этнических групп

Показатели	Русские ЦФО (N=3663) (Группа 1)	Монголоидное население (N=516) (Группа 2)	Народы Северного Кавказа (N=643) (Группа 3)	Народы Закавказья (N=343) (Группа 4)	Народы Поволжья (N=1064) (Группа 5)	Р
Возраст, лет	39 [29; 53]	35 [27; 48]	35 [27; 49]	38 [29; 51]	38 [28; 51]	P<0,001 P ₁₋₂ <0,05 P ₁₋₃ <0,05 P ₃₋₅ <0,05
Отношение ОТ/ОБ	0,84 [0,78; 0,90]	0,85 [0,79; 0,91]	0,84 [0,77; 0,92]	0,86 [0,78; 0,925]	0,85 [0,79; 0,91]	P=0,004 P ₁₋₅ <0,05
WHtR	0,51 [0,45; 0,56]	0,52 [0,45; 0,58]	0,51 [0,45; 0,58]	0,53 [0,47; 0,59]	0,51 [0,46; 0,56]	P=0,002 P ₁₋₄ <0,05 P ₃₋₄ <0,05
Индекс массы тела кг/м ²	26 [23; 29]	25 [22; 29]	26 [22; 30]	26 [23; 30]	25 [22; 28]	P<0,001 P ₁₋₅ <0,05 P ₂₋₃ <0,05 P ₂₋₄ <0,05 P ₃₋₅ <0,05 P ₄₋₅ <0,05

Продолжение таблицы 2

ОБ, см	102 [96; 108]	100 [94; 106]	100 [94; 110]	102 [96; 110]	100 [94; 106]	P<0,001 P ₁₋₂ <0,05 P ₁₋₅ <0,05 P ₂₋₄ <0,05 P ₄₋₅ <0,05
ОТ, см	86 [77; 96]	85 [75; 95]	86 [75; 98]	89 [78; 98]	85 [77; 96]	P=0,040 P ₂₋₄ <0,05 P ₄₋₅ <0,05
Рост, м	1,69 [1,63; 1,76]	1,65 [1,59; 1,73]	1,68 [1,62; 1,74]	1,68 [1,60; 1,75]	1,67 [1,60; 1,74]	P<0,001 P ₁₋₂ <0,05 P ₁₋₃ <0,05 P ₁₋₄ <0,05 P ₁₋₅ <0,05 P ₂₋₃ <0,05 P ₂₋₄ <0,05
Масса тела, кг	74 [64; 85]	70 [60; 80]	75 [64; 88]	75 [63; 86]	70 [61; 80]	P<0,001 P ₁₋₂ <0,05 P ₁₋₅ <0,05 P ₂₋₃ <0,05 P ₂₋₄ <0,05 P ₃₋₅ <0,05 P ₄₋₅ <0,05

ОТ — окружность талии; ОБ — окружность бедер; WHtR - Waist-to-height ratio (отношение окружности талии(см) к росту (см))

Таблица 3. Антропометрические показатели лиц с нарушениями углеводного обмена (СД2+предиабет) выделенных этнических групп

Показатели	Русские ЦФО (N=1380) (Группа 1)	Монголоидное население (N=197) (Группа 2)	Народы Северного Кавказа (N=119) (Группа 3)	Народы Закавказья (N=343) (Группа 4)	Народы Поволжья (N=482) (Группа 5)	p
Возраст, лет	59 [49; 67]	53 [45; 61]	53 [45; 59]	55 [50; 60]	55 [48; 64]	P<0,001 P ₁₋₂ <0,05 P ₁₋₃ <0,05 P ₁₋₅ <0,05
Отношение ОТ/ОБ	0,90 [0,84; 0,95]	0,90 [0,86; 0,96]	0,91 [0,86; 0,97]	0,90 [0,85; 0,96]	0,91 [0,86; 0,96]	P=0,019 P ₁₋₅ <0,05
WHtR	0,60 [0,55; 0,66]	0,60 [0,55; 0,65]	0,61 [0,56; 0,66]	0,63 [0,56; 0,69]	0,59 [0,54; 0,65]	P=0,006 P ₄₋₅ <0,05
Индекс массы тела кг/м ²	30 [27; 34]	30 [27; 33]	31 [28; 35]	33 [27; 38]	29 [26; 32]	P<0,001 P ₁₋₅ <0,05 P ₂₋₄ <0,05 P ₃₋₅ <0,05 P ₄₋₅ <0,05
ОБ, см	110 [103; 117]	107 [101; 112]	108 [102; 116]	113 [102; 121]	106 [100; 113]	P<0,001 P ₁₋₂ <0,05 P ₁₋₅ <0,05 P ₂₋₄ <0,05 P ₄₋₅ <0,05
ОТ, см	99 [90; 108]	97 [89; 105]	100 [92; 109]	102 [93; 111]	97 [89; 106]	P=0,002 P ₁₋₅ <0,05 P ₄₋₅ <0,05
Рост, м	1,64 [1,58; 1,72]	1,62 [1,55; 1,69]	1,65 [1,57; 1,72]	1,64 [1,57; 1,70]	1,64 [1,57; 1,72]	P<0,001 P ₁₋₂ <0,05 P ₂₋₅ <0,05
Масса тела, кг	84 [73; 95]	77 [69; 89]	85 [74; 98]	85 [74; 102]	77 [68; 90]	P<0,001 P ₁₋₂ <0,05 P ₁₋₅ <0,05 P ₂₋₃ <0,05 P ₂₋₄ <0,05 P ₃₋₅ <0,05 P ₄₋₅ <0,05

ОТ — окружность талии; ОБ — окружность бедер; WHtR — Waist-to-height ratio (отношение окружности талии(см) к росту (см))

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

РЕГИОНЫ ПРОЖИВАНИЯ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ ВЫДЕЛЕННЫХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУПП ПО ДАННЫМ ИССЛЕДОВАНИЯ NATION

Таблица 1. Регионы проживания представителей выделенных этнических групп по данным исследования NATION

Названия строки	Монголоидное население	Народы Закавказья	Народы Поволжья	Народы Северного Кавказа
Алтайский край	2	1		1
Архангельская область			1	
Астраханская область	9	1	19	1
Белгородская область	1	4	1	1
Брянская область			1	1
Владимирская область		2		1
Волгоградская область	2	8	11	4
Вологодская область		1		
Воронежская область		7	1	1
г. Москва	16	75	65	52
г. Санкт-Петербург	9	9	18	5
Забайкальский край	3		1	
Ивановская область			3	5
Иркутская область	66	1	1	1
Кабардино-Балкарская Республика	1	4		303
Калининградская область			3	
Калужская область		3		1
Камчатский край	1			1
Кемеровская область		1	5	1
Краснодарский край	6	59	5	4
Красноярский край	4	4	5	9
Курганская область			5	2
Курская область	1		1	
Ленинградская область	2	3	2	
Липецкая область				1
Магаданская область	1	1	1	
Московская область	28	64	29	15
Мурманская область			3	
Нижегородская область		1	17	1
Новосибирская область	1	1	4	
Омская область	10		14	
Оренбургская область	22	5	39	2
Пензенская область		2	9	
Пермский край	2	1	22	
Приморский край	1		1	
Республика Башкортостан	110	2	276	
Республика Бурятия	109	1	1	
Республика Калмыкия	52			
Республика Карелия		1	1	
Республика Коми	1		37	

Продолжение таблицы 1

Республика Саха (Якутия)	153	1	1	
Республика Татарстан	4	3	412	3
Ростовская область	2	78	7	13
Рязанская область		1	2	2
Самарская область	8	9	44	2
Саратовская область	5	3	15	1
Сахалинская область	9		2	1
Свердловская область	15	25	38	1
Смоленская область		1		
Ставропольский край	2	25	5	21
Тамбовская область		2	1	
Тверская область	2	1	3	2
Тульская область	2	1	1	2
Удмуртская Республика		1	94	
Ульяновская область		1	53	1
Хабаровский край	2		2	
Челябинская область	42	9	58	2
Чеченская Республика			1	295
Чувашская Республика	1	1	187	
Ямало-Ненецкий автономный округ	5	18	18	3
Ярославская область	1			

Монголоидное население:

- Республика Саха (Якутия) — 21,46%
- Республика Башкортостан — 15,43%
- Республика Бурятия — 15,29%
- Иркутская область — 9,26%
- Республика Калмыкия — 7,29%
- Челябинская область — 5,89%
- Московская область — 3,93%
- Оренбургская область — 3,09%
- г. Москва — 2,24%
- Свердловская область — 2,10%
- Омская область — 1,40%
- Астраханская область, г. Санкт-Петербург, Сахалинская область — 1,26%
- Самарская область — 1,12%
- Краснодарский край — 0,84%
- Саратовская область, Ямало-Ненецкий автономный округ — 0,70%
- Красноярский край, Республика Татарстан — 0,56%
- Забайкальский край — 0,42%
- Алтайский край, Волгоградская область, Ленинградская область, Пермский край, Ростовская область, Ставропольский край, Тверская область, Тульская область, Хабаровский край — 0,28%
- Белгородская область, Кабардино-Балкарская Республика, Камчатский край, Курская область, Магаданская область, Новосибирская область, Приморский край, Республика Коми, Чувашская Республика, Ярославская область — 0,14%

Народы Закавказья

- Ростовская область — 17,65%
- г. Москва — 16,97%
- Московская область — 14,48%
- Краснодарский край — 13,35%
- Свердловская область, Ставропольский край — 5,66%
- Ямало-Ненецкий автономный округ — 4,07%

- Челябинская область, г. Санкт-Петербург, Самарская область — 2,04%
- Волгоградская область — 1,81%
- Воронежская область — 1,58%
- Оренбургская область — 1,13%
- Красноярский край, Белгородская область, Кабардино-Балкарская Республика — 0,90%
- Саратовская область, Республика Татарстан, Ленинградская область, Калужская область — 0,68%
- Республика Башкортостан, Владимирская область, Пензенская область, Тамбовская область — 0,45%
- Республика Саха (Якутия), Республика Бурятия, Иркутская область, Астраханская область, Алтайский край, Пермский край, Тверская область, Тульская область, Магаданская область, Новосибирская область, Чувашская Республика, Вологодская область, Кемеровская область, Нижегородская область, Республика Карелия, Рязанская область, Смоленская область, Удмуртская Республика, Ульяновская область — 0,23%

Народы Поволжья

- Республика Татарстан — 26,65%
- Республика Башкортостан — 17,85%
- Чувашская Республика — 12,10%
- Удмуртская Республика — 6,08%
- г. Москва — 4,20%
- Челябинская область — 3,75%
- Ульяновская область — 3,43%
- Самарская область — 2,85%
- Оренбургская область — 2,52%
- Свердловская область — 2,46%
- Республика Коми — 2,39%
- Московская область — 1,88%
- Пермский край — 1,42%
- Астраханская область — 1,23%
- Ямало-Ненецкий автономный округ — 1,16%
- г. Санкт-Петербург — 1,16%
- Нижегородская область — 1,10%
- Саратовская область — 0,97%
- Омская область — 0,91%
- Волгоградская область — 0,71%
- Пензенская область — 0,58%
- Ростовская область — 0,45%
- Краснодарский край, Ставропольский край, Красноярский край, Кемеровская область, Курганская область — 0,32%
- Новосибирская область — 0,26%
- Тверская область, Ивановская область, Калининградская область, Мурманская область — 0,19%
- Ленинградская область, Рязанская область, Сахалинская область, Хабаровский край — 0,13%
- Воронежская область, Белгородская область, Тамбовская область, Республика Саха (Якутия), Республика Бурятия, Иркутская область, Тульская область, Магаданская область, Республика Карелия, Забайкальский край, Курская область, Приморский край, Архангельская область, Брянская область, Чеченская Республика — 0,06%

Народы Северного Кавказа

- Кабардино-Балкарская Республика — 39,76%
- Чеченская Республика — 38,71%
- г. Москва — 6,82%
- Ставропольский край — 2,76%
- Московская область — 1,97%
- Ростовская область — 1,71%
- Красноярский край — 1,18%
- г. Санкт-Петербург, Ивановская область — 0,66%
- Волгоградская область, Краснодарский край — 0,52%
- Республика Татарстан, Ямало-Ненецкий автономный округ — 0,39%
- Челябинская область, Самарская область, Оренбургская область, Курганская область, Тверская область, Рязанская область, Тульская область — 0,26%
- Ульяновская область, Свердловская область, Астраханская область, Нижегородская область, Саратовская область, Кемеровская область, Сахалинская область, Воронежская область, Белгородская область, Иркутская область, Брянская область, Калужская область, Владимирская область, Алтайский край, Камчатский край, Липецкая область — 0,13%

ПРИЛОЖЕНИЕ 3.

ОТНОСИТЕЛЬНЫЙ РИСК РАЗВИТИЯ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА В ВЫДЕЛЕННЫХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУППАХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФАКТОРОВ РИСКА САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

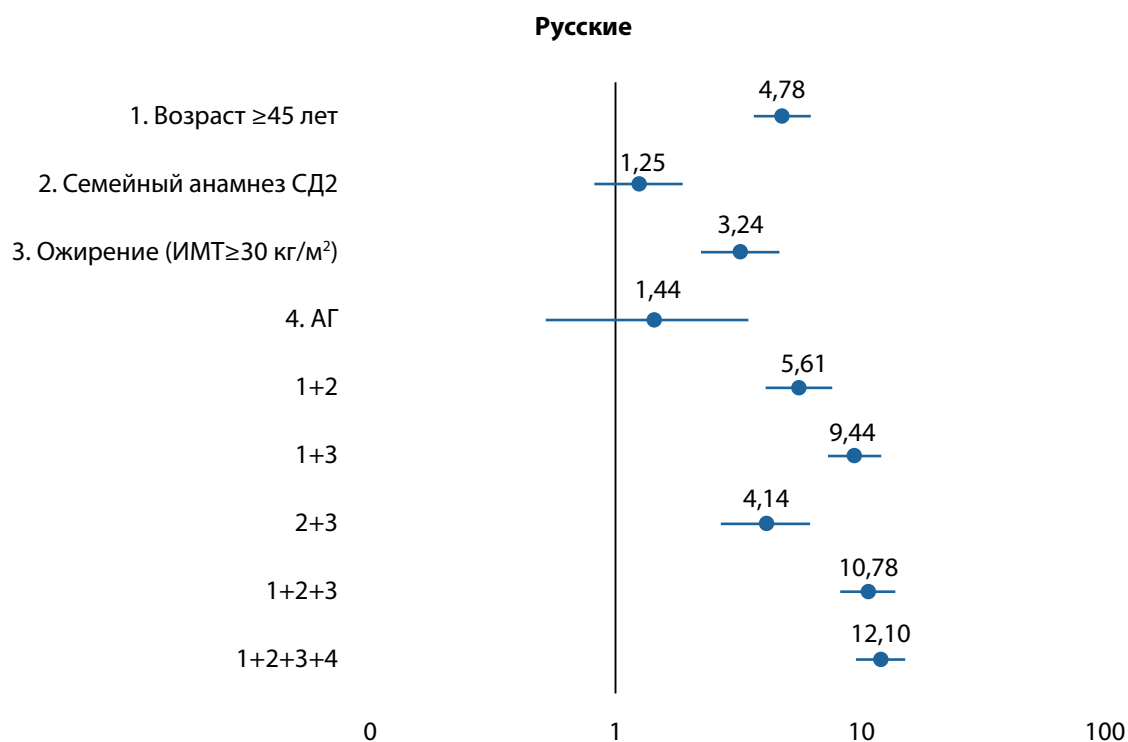


Рисунок 1. Относительный риск развития нарушений углеводного обмена в группе «Русские ЦФО» в зависимости от факторов риска сахарного диабета 2 типа.

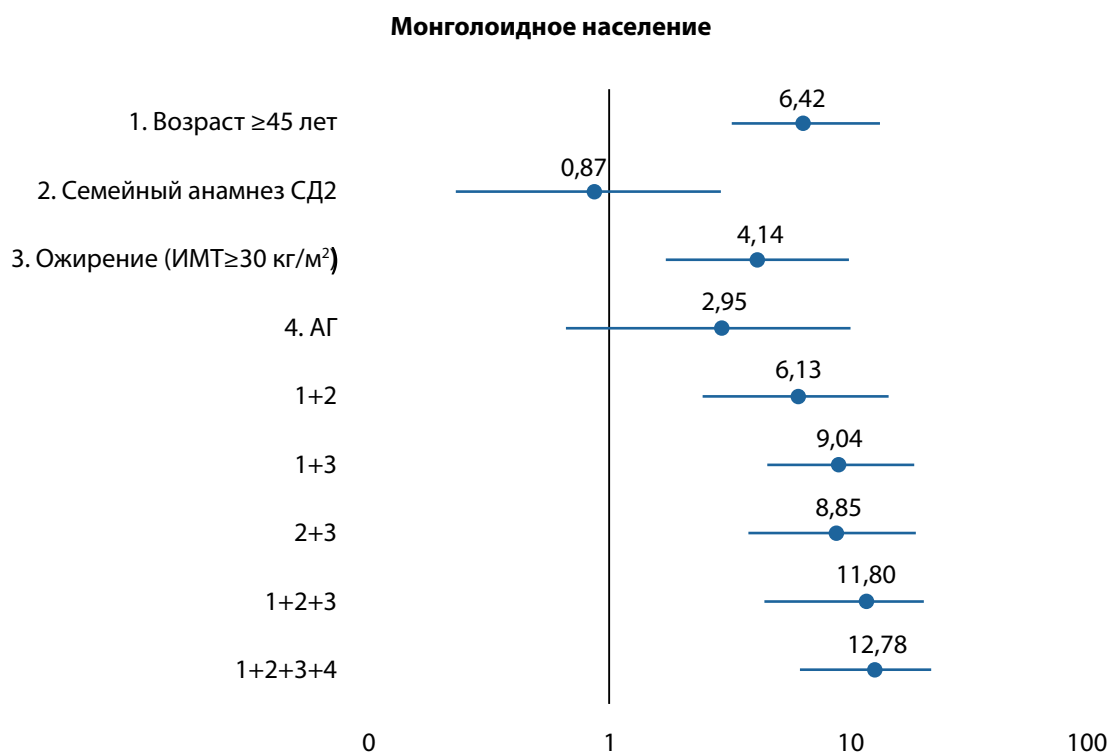


Рисунок 2. Относительный риск развития нарушений углеводного обмена в группе «Монголоидное население» в зависимости от факторов риска сахарного диабета 2 типа.

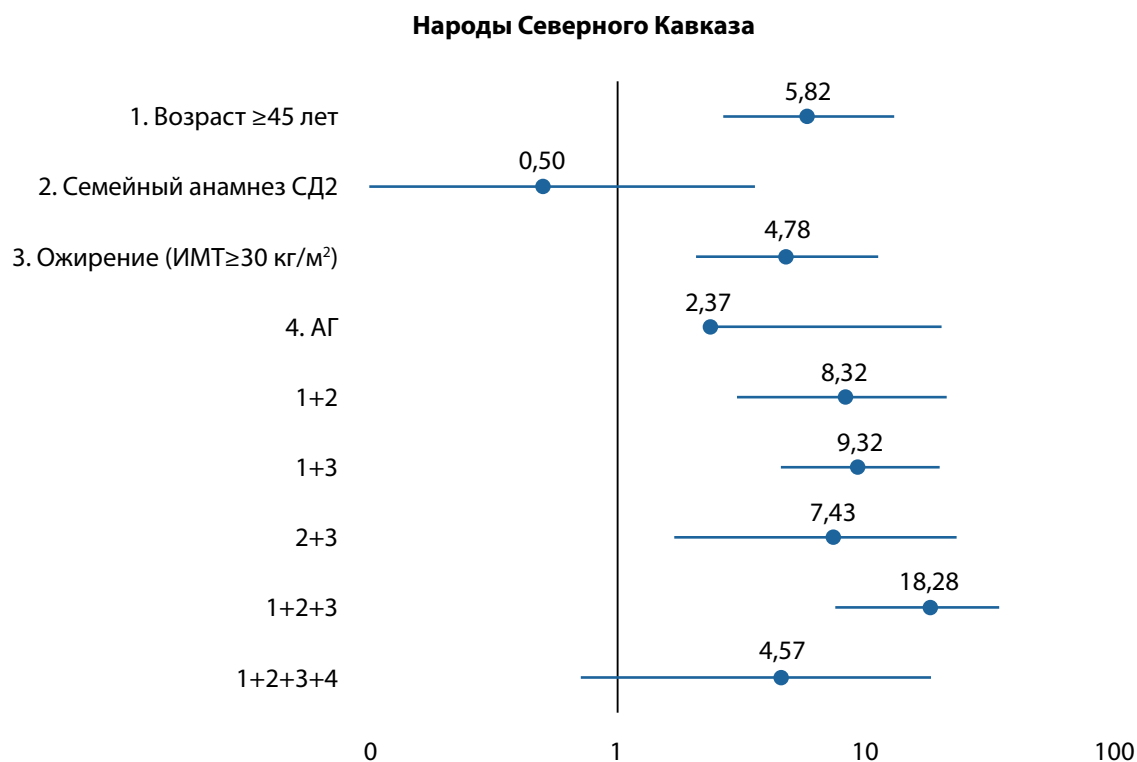


Рисунок 3. Относительный риск развития нарушений углеводного обмена в группе «Народы Северного Кавказа» в зависимости от факторов риска сахарного диабета 2 типа.

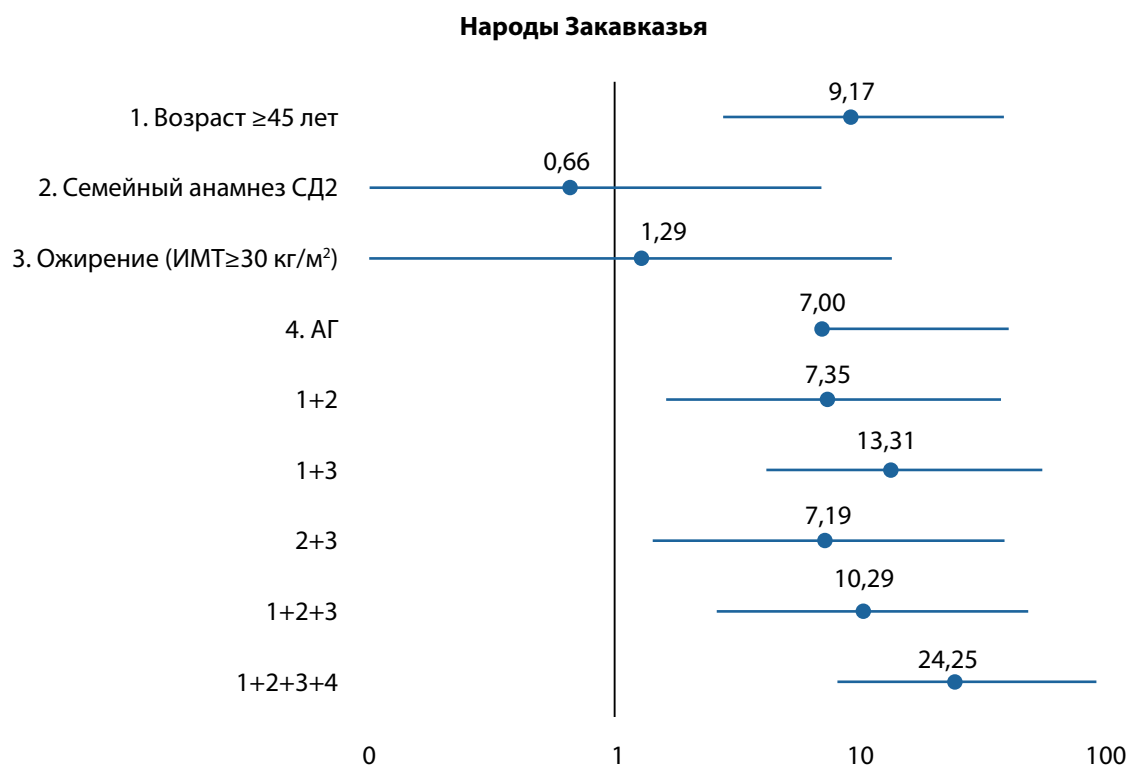


Рисунок 4. Относительный риск развития нарушений углеводного обмена в группе «Народы Закавказья» в зависимости от факторов риска сахарного диабета 2 типа.

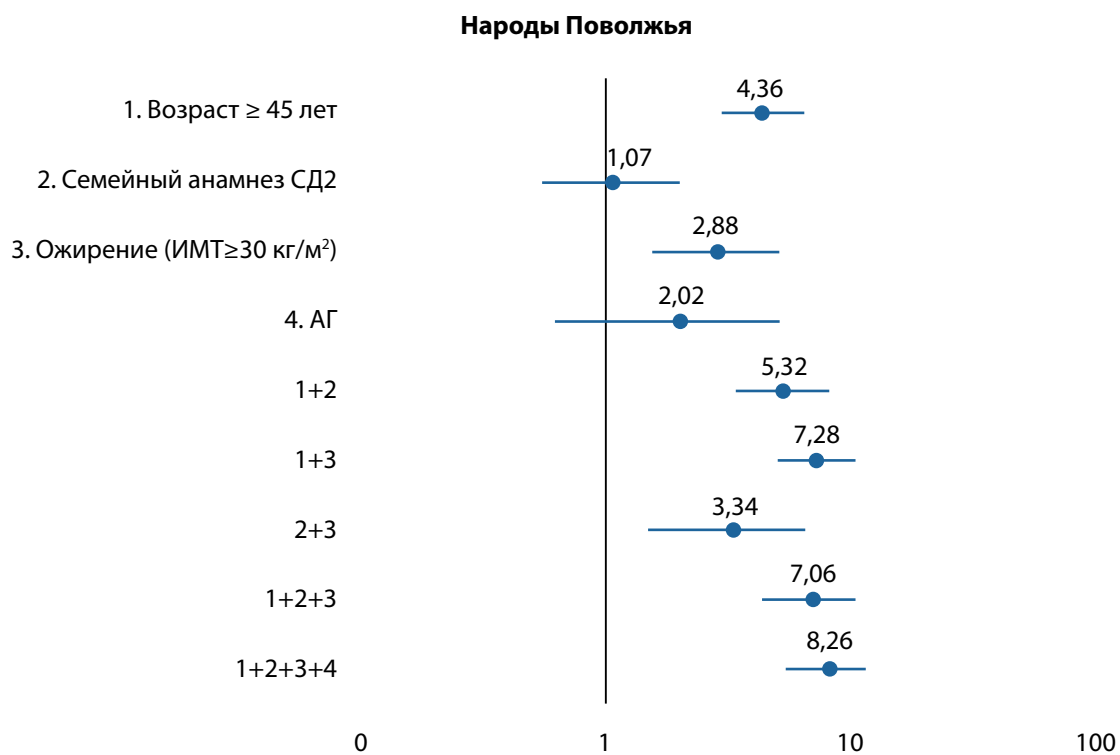


Рисунок 5. Относительный риск развития нарушений углеводного обмена в группе «Народы Поволжья» в зависимости от факторов риска сахарного диабета 2 типа

ПРИЛОЖЕНИЕ 4.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭТНИЧЕСКИХ ГРУПП, ПРОЖИВАЮЩИХ НА СВОИХ ИСТОРИЧЕСКИХ ТЕРРИТОРИЯХ И РУССКИХ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ЭТИХ ЖЕ ТЕРРИТОРИЯХ

Таблица 1. Сравнительная характеристика Народов Поволжья, проживающих на исторических территориях, и русских, проживающих на этих же территориях

Показатели	Народы Поволжья (все)		Русские (Поволжья, все)		p, критерий Манна-Уитни
	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	
HbA _{1c} , %	969	5,5 [5,3; 5,8]	816	5,4 [5,2; 5,6]	<0,001
Отношение ОТ/ОБ	969	0,87 [0,81; 0,93]	816	0,86 [0,79; 0,92]	<0,001
WHtR	969	0,53 [0,48; 0,59]	816	0,53 [0,47; 0,59]	0,16
Рост, м	969	1,65 [1,60; 1,73]	816	1,67 [1,61; 1,73]	0,10
Вес, кг	969	71,0 [62,0; 82,0]	816	73,0 [63,0; 84,0]	0,026
Индекс массы тела, кг/м ²	969	26,0 [23,0; 29,0]	816	26,0 [23,0; 30,0]	0,26
Обхват талии, см	969	89,0 [79,0; 98,0]	816	89,0 [79,0; 98,0]	0,56
Обхват бедер, см	969	101,0 [95,0; 107,0]	816	102,0 [97,0; 110,0]	0,002
BAI	969	29,08 [25,76; 33,32]	816	29,0 [25,6; 33,9]	0,55
Возраст на момент опроса, года	969	44,0 [30,0; 56,0]	816	44,0 [30,0; 57,0]	0,56

ОТ — окружность талии; ОБ — окружность бедер; WHtR — Waist-to-height ratio (отношение окружности талии(см) к росту (см))

Таблица 2. Сравнительная характеристика Народов Северного Кавказа и Дагестана, проживающих на исторических территориях и русских ЦФО

Показатели	Народы Северного Кавказа (все)		Русские (ЦФО, все)		p, критерий Манна-Уитни
	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	
HbA _{1c} , %	598	5,2 [5,0; 5,4]	5043	5,4 [5,2; 5,7]	<0,001
Отношение ОТ/ОБ	598	0,86 [0,78; 0,94]	5043	0,86 [0,79; 0,92]	0,86
WHtR	598	0,53 [0,45; 0,60]	5043	0,53 [0,47; 0,5966]	0,24
Рост, м	598	1,68 [1,61; 1,74]	5043	1,68 [1,62; 1,75]	0,06
Вес, кг	598	76,5 [66,0; 90,0]	5043	77,0 [66,0; 88,0]	0,84
Индекс массы тела, кг/м ²	598	27,0 [23,0; 32,0]	5043	27,0 [23,0; 31,0]	0,44
Обхват талии, см	598	90,0 [78,0; 100,0]	5043	90,0 [80,0; 100,0]	0,13
Обхват бедер, см	598	102,0 [95,0; 111,0]	5043	104,0 [97,0; 111,0]	<0,001
BAI	598	28,33 [24,46; 34,37]	5043	29,16 [25,3; 34,4]	0,023
Возраст на момент опроса, года	598	39,0 [28,0; 52,0]	5043	45,0 [32,0; 59,0]	<0,001

ОТ — окружность талии; ОБ — окружность бедер; WHtR — Waist-to-height ratio (отношение окружности талии(см) к росту (см))

Таблица 3. Сравнительная характеристика монголоидного населения, проживающего на своих исторических территориях (Республика Саха (Якутия), Республика Башкортостан, Республика Бурятия, Иркутская область, Республика Калмыкия) и русских, проживающих на этих же территориях

Показатели	Монголоидное население (все)		Русские* (Сев Кавказ, все)		p, критерий Манна-Уитни
	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	
HbA _{1c} , %	490	5,4 [5,2; 5,7]	722	5,4 [5,1; 5,6]	<0,001
Отношение ОТ/ОБ	490	0,88 [0,82; 0,93]	722	0,84 [0,78; 0,90]	<0,001
WHtR	490	0,55 [0,48; 0,61]	722	0,51 [0,45; 0,58]	<0,001
Рост, м	490	1,64 [1,57; 1,72]	722	1,67 [1,61; 1,74]	<0,001
Вес, кг	490	71,5 [63,0; 83,0]	722	74,0 [63,0; 85,0]	0,054
Индекс массы тела, кг/м ²	490	27,0 [23,0; 30,0]	722	26,0 [23,0; 30,0]	0,159
Обхват талии, см	490	90,0 [81,0; 100,0]	722	87,0 [76,0; 97,0]	<0,001
Обхват бедер, см	490	102,0 [96,0; 109,0]	722	103,0 [96,0; 109,0]	0,61
BAI	490	29,97 [26,47; 35,34]	722	29,02 [25,2; 33,4]	<0,001
Возраст на момент опроса, года	490	42,0 [29,0; 54,0]	722	43,0 [30,0; 57,0]	0,0645

*Характеристика русского населения, проживающего на территориях: Республика Саха (Якутия), Республика Башкортостан, Республика Бурятия, Иркутская область, Республика Калмыкия.

ОТ — окружность талии; ОБ — окружность бедер; WHtR — Waist-to-height ratio (отношение окружности талии(см) к росту (см))

ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРОВ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2 ТИПА ДАПАГЛИФЛОЗИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ОБЩЕЙ СМЕРТНОСТИ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА (ИССЛЕДОВАНИЕ CARDIA-MOS, МОСКВА)



© М.Б. Анциферов¹, Н.А. Демидов^{2*}, М.А. Балберова³, О.В. Лобанова², И.Г. Мудрикова⁴, Д.Г. Гусенбекова⁵

¹Эндокринологический диспансер, Москва

²Щербинская городская больница, Москва

³Больница «Кузнечики», Москва

⁴Городская больница г. Московский, Москва

⁵Городская поликлиника №219, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Широкое применение в клинической практике препаратов с кардио- и нефропротективными свойствами, в частности ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2), базируется на результатах крупномасштабных международных рандомизированных исследований. Между тем отсутствуют данные, демонстрирующие возможности влияния данных препаратов на показатели смертности в реальной клинической практике у российских пациентов. Для изучения данного вопроса было проведено исследование CARDIA-MOS на популяции больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) г. Москвы.

ЦЕЛЬ. Изучить влияние иНГЛТ-2 на показатели общей смертности больных СД2 Москвы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Для оценки частоты различных исходов были сформированы две выборки пациентов по заранее определенным критериям: 1) пациенты, начавшие терапию иНГЛТ-2 (дапаглифлозином) в 2017 г. и получавшие его в течение 48 мес; 2) контрольная группа пациентов (не получавших иНГЛТ-2), соответствующая основной группе по ключевым показателям: возраст, длительность СД, наличие сердечно-сосудистых заболеваний, использование инсулинотерапии, уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}).

РЕЗУЛЬТАТЫ. На 1-м этапе работы был проведен анализ данных 499 пациентов, начавших лечение дапаглифлозином в 2017 г., а также 499 пациентов контрольной группы (n=998). Исходные характеристики пациентов в основном были сопоставимыми. Показатели систолического артериального давления и уровня HbA_{1c} до исследования были хуже в группе дапаглифлозина. Применение дапаглифлозина ассоциировалось со снижением относительного риска (ОР) смерти от всех причин на 39% (ОР 0,614; 95% ДИ 0,417–0,903; p=0,013), приводило к снижению уровня HbA_{1c} на 0,8% (с 8,5 до 7,7%, p<0,001) на протяжении 48 мес наблюдения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Использование дапаглифлозина в терапии больных СД2 позволяет снизить показатели общей смертности и улучшить показатели гликемического контроля.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; дапаглифлозин; иНГЛТ-2; относительный риск смерти; ССЗ; ХСН; ХБП

INFLUENCE OF TYPE 2 SODIUM-GLUCOSE CO-TRANSPORTER INHIBITORS (DAPAGLIFLOZIN) ON THE INDICATORS OF TOTAL MORTALITY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES (CARDIA-MOS STUDY, MOSCOW)

© Mikhail B. Antsiferov¹, Nikolay A. Demidov^{2*}, Maria A. Balberova³, Olga V. Lobanova², Irina G. Mudrikova⁴,
Dinara G. Gusenbekova⁵

¹Endocrinological Dispensary, Moscow

²Shcherbinsk City Hospital, Moscow

³Kuznechiki Hospital, Moscow

⁴Hospital of Moscovskiy city, Moscow

⁵City Polyclinic No. 219, Moscow

BACKGROUND: The widespread use in clinical practice of drugs with cardio- and nephroprotective properties, in particular, sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors (SGLT2i), is based on the results of large-scale international randomized trials. Meanwhile, there are no data demonstrating the possibility of the influence of these drugs on mortality rates in real clinical practice in Russian patients. To study this issue, a CARDIA-MOS study was conducted on a population of patients with type 2 diabetes (T2DM) in Moscow.

AIM: To study the effect of SGLT2i on the total mortality of patients with T2DM in Moscow.

MATERIALS AND METHODS: To assess the frequency of different outcomes, two samples of patients were formed according to predetermined criteria: 1) patients who started therapy with SGLT2i (dapagliflozin) in 2017; 2) a control group of patients corresponding to the main group in terms of key indicators: age, duration of T2DM, presence of cardiovascular diseases, use of insulin therapy, HbA_{1c} level.



RESULTS: Firstly, an analysis of the data of 499 patients who started treatment with dapagliflozin in 2017, as well as 499 patients in the control group ($n = 998$) was made. The baseline characteristics of the patients were generally comparable. Pre-study SBP and HbA_{1c} were worse in the dapagliflozin group. The use of dapagliflozin was associated with a 39% reduction in the relative risk of death from all causes (RR 0.614, 95% CI 0.417–0.903, $p = 0.013$), led to a decrease in HbA_{1c} levels by 0.8% (from 8.5 to 7.7%, $p < 0.001$) for 48 months. observations. The safety profile of dapagliflozin was comparable to that of the control group

CONCLUSION: The use of dapagliflozin in the treatment of patients with T2DM can reduce overall mortality and improve glycemic control.

KEYWORDS: type 2 diabetes mellitus; dapagliflozin; SGLT2i; relative risk of death; CVD; CHF; CKD

ОБОСНОВАНИЕ

Согласно оценке Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF), глобальная распространенность сахарного диабета (СД) к 2045 г. увеличится в 1,5 раза [1]. При этом большую часть случаев составляет СД типа (СД2). Несмотря на широкий спектр используемых в настоящее время сахароснижающих препаратов, СД2 по-прежнему ассоциирован с высоким риском развития отдаленных осложнений и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний [2].

Терапия СД2 включает изменения образа жизни и фармакотерапию с целью предотвращения развития осложнений, а также постоянный мониторинг показателей гликемического контроля, в первую очередь гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). Американская диабетическая ассоциация (ADA) и Европейская ассоциация по изучению диабета (EASD) рекомендуют устанавливать индивидуальные целевые уровни HbA_{1c} с учетом состояния пациентов, рисков, связанных с терапией и наличием сопутствующих заболеваний. В соответствии с консенсусным заявлением ADA/EASD [3, 4] целевой показатель HbA_{1c} для большинства взрослых пациентов составляет $\leq 7,0\%$. В российских рекомендациях 2021 г. также отмечается необходимость указания индивидуально-целевого уровня HbA_{1c} в структуре диагноза. При этом для большинства взрослых пациентов уровень $HbA_{1c} \leq 7,0\%$ также считается целевым [5].

Однако достижение и удержание целевых значений HbA_{1c} у больных СД2 не дают им полной гарантии с точки зрения развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, хронической сердечной недостаточности (ХСН) и хронической болезни почек (ХБП) [6–10]. По данным Федерального регистра пациентов с СД, ХСН является причиной смерти примерно 30% больных СД2 [6]. Около трети всех пациентов с СД2 имеют ХБП, что приводит к увеличению частоты госпитализаций и смертности, а также увеличению потребности в диализе и избыточной нагрузке на систему здравоохранения [7].

Современные подходы к назначению противодиабетической терапии предполагают необходимость учета коморбидных состояний. Особое внимание уделяется использованию препаратов, обладающих, помимо сахароснижающего эффекта, кардио- и ренопротективными свойствами. К настоящему моменту разработаны и успешно применяются новые классы антидиабетических препаратов, одним из которых яв-

ляются ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2). Они стали первой группой препаратов, продемонстрировавшей снижение рисков сердечно-сосудистых событий и госпитализаций по поводу ХСН, в связи с чем заняли особое место в терапии СД2 [8–10]. Ключевой особенностью применения иНГЛТ-2 стала возможность снижения частоты крупных сердечно-сосудистых исходов (сердечно-сосудистой смертности, нефатального инфаркта миокарда (ИМ) и острого нарушения мозгового кровообращения), а также госпитализации по поводу ХСН [11]. Применение данных препаратов снижает необходимость в диализе, частоту трансплантаций или смерти из-за болезни почек, а также частоту иных неблагоприятных ренальных исходов [12]. Несмотря на обширную доказательную базу, убедительно демонстрирующую кардио- и нефропротективные эффекты иНГЛТ-2, возникает вопрос воспроизводимости данных эффектов в реальной клинической практике в российской популяции пациентов и влияния применения данных препаратов на выживаемость больных СД2, что и стало предметом изучения в исследовании CARDIA-MOS. На первом этапе работы было изучено влияние препарата дапаглифлозин на показатели общей смертности при добавлении к проводимой терапии больных СД2.

Дапаглифлозин — селективный и обратимый иНГЛТ-2 [13], продемонстрировавший высокий уровень эффективности и безопасности в рандомизированных контролируемых исследованиях, в том числе в отношении кардиоренальных исходов [14–17].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ влияния дапаглифлозина на показатели общей смертности пациентов с СД2 г. Москвы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. ГБУЗ «Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва.

Время исследования. В анализ включались ретроспективные данные первичной медицинской документации больных СД2 за период с 01.01.2017 по 31.12.2020.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

Для оценки частоты различных исходов терапии больных СД2 были сформированы две выборки пациентов: основная и контрольная группы.

Основная группа (группа дапаглифлозина) формировалась по следующим критериям.

Критерии включения:

- СД2;
 - возраст 50–75 лет;
 - наличие в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) или 1 и более факторов риска ССЗ (артериальная гипертензия, дислипидемия);
 - отсутствие до момента включения в исследование приема препаратов из группы агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) либо иНГЛТ-2;
 - начало терапии иНГЛТ-2 (дапаглифлозин) в 2017 г.
- Критерии исключения:
- отсутствие в медицинской документации информации о состоянии здоровья на протяжении всего периода наблюдения (48 мес), за исключением подтвержденных случаев смерти в течение данного периода;
 - указание в медицинской документации об отмене терапии дапаглифлозином на срок более 3 мес в течение периода наблюдения;
 - наличие терапии арГПП-1 в течение периода исследования (48 мес со дня старта терапии иНГЛТ-2).

Контрольная группа пациентов формировалась по следующим критериям:

Критерии включения:

- СД2;
- возраст 50–75 лет;
- наличие в анамнезе ССЗ или 1 и более факторов риска ССЗ (артериальная гипертензия, дислипидемия);
- отсутствие до момента включения в исследование и в течение всего периода наблюдения (48 мес) приема препаратов из группы арГПП-1 либо иНГЛТ-2.

Критерии исключения:

- отсутствие в медицинской документации информации о состоянии здоровья на протяжении всего периода наблюдения (48 мес), за исключением подтвержденных случаев смерти в течение периода наблюдения.

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

Основная группа пациентов (группа дапаглифлозина) была сформирована путем выборки из базы данных Московского сегмента ФРСД больных СД2, которые начали получать терапию дапаглифлозином в период с 01.01.2017 по 31.12.2017 с учетом критериев включения и исключения ($n=703$). Так как первичная медицинская документация содержит гораздо больше информации, чем база данных ФРСД, была проведена повторная проверка соответствия критериям включения и исключения сформированной когорты пациентов ($n=703$) с помощью анализа данных, содержащихся в электронной амбулаторной карте ЕМИАС. Пациенты, соответствовавшие критериям включения и не соответствовавшие критериям исключения по данным первичной медицинской документации ($n=499$), составили основную группу.

Для формирования контрольной группы пациенты основной группы были разделены на 36 подгрупп в зависимости от пола, возрастной категории (<60 лет, 60–70 лет, >70 лет), наличия в анамнезе ССЗ, применения инсулинотерапии.

Контрольная группа пациентов была сформирована случайным образом при выборке из московского сегмента ФРСД больных СД2, соответствовавших критериям включения и не соответствовавших критериям исключения ($n=4317$). Далее из данной выборки было сформировано 36 подгрупп пациентов, сопоставимых по основным характеристикам (пол, возрастная группа, длительность СД, ИМТ, уровень HbA_{1c} , наличие ССЗ в анамнезе, использование инсулинотерапии) с подгруппами пациентов из основной группы (группы дапаглифлозина) в количестве 2736 чел. С помощью генератора случайных чисел из данной выборки были отобраны 449 пациентов, которые составили контрольную группу.

Дизайн исследования

Ретроспективное двухвыборочное сравнительное исследование, срок наблюдения 48 мес.

Статистический анализ

В рамках статистической обработки для количественных переменных представлены средние значения и стандартные отклонения, а для категориальных переменных — частоты и доли (%). Анализ выживаемости проводился с использованием модели регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса. В качестве результатов регрессионного анализа приводятся отношения рисков (ОР) с 95% доверительным интервалом (ДИ). В качестве основного показателя эффективности использовался критерий смертности от всех причин; для оценки дополнительных показателей — смертность от ХСН, ССЗ, COVID-19, сочетания COVID-19 и ССЗ, а также подгрупповые анализы в зависимости от исходных характеристик.

Этическая экспертиза

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ "Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения г. Москвы" (номер протокола отсутствует, заключение от 28.06.2022).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходные характеристики пациентов двух групп были сопоставимыми по основным показателям (табл. 1). По ряду характеристик между группами были выявлены статистически значимые различия (уровень HbA_{1c} , уровень систолического АД, частота использования метформина). При этом показатели уровней АД и HbA_{1c} в группе дапаглифлозина были хуже, чем в группе контроля. Метформин в группе дапаглифлозина использовался реже (табл. 1).

Показатели смертности

Результаты анализа свидетельствуют о статистически значимом снижении ОР смерти от всех причин в группе пациентов, получавших дапаглифлозин, на 39% (рис. 1):

ОР 0,614; 95% ДИ 0,417–0,903; $p=0,013$. При этом частота достижения данной конечной точки за 4 года наблюдения в группе дапаглифлозина составила 8,4%, тогда как в контрольной группе — 13,4%, показатель NNT (Number Needed to Treat, число больных, которых необходимо лечить) при этом составило 20 (рис. 1).

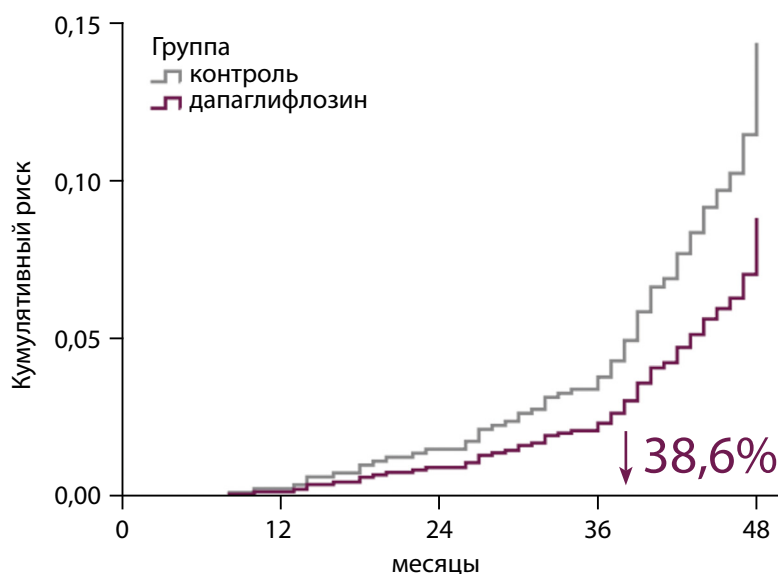
При анализе показателя смертности от ХСН результаты были еще более значительными: в группе пациентов, получавших дапаглифлозин, снижение ОР смерти от ХСН за период наблюдения составило 77% (рис. 2): ОР 0,230; 95% ДИ 0,077–0,683; $p=0,008$. Так, смертность от ХСН в группе дапаглифлозина составила 0,7%, а в контроль-

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов

	Контроль	Дапаглифлозин	p^*
Количество, n	499	499	
Возраст, лет (SD)	62,7 (6,0)	62,5 (5,8)	$p>0,05$
Пол, муж., n (%)	205 (41,1)	205 (41,1)	1,000
Длительность СД, лет (SD)	8,7 (4,5)	8,8 (5,6)	$p>0,05$
ИМТ, кг/м ² (SD)	34,04	33,91	$p>0,05$
САД, мм рт. ст.	133,27	134,87	$p=0,013$
HbA _{1c} , %	8,27	8,53	$p<0,001$
ОХС, ммоль/л, среднее	5,84	5,99	$p>0,05$
ЛПНП, ммоль/л, среднее	2,75	2,72	$p>0,05$
Подтвержденное ССЗ, n (%)	217 (43,5)	211 (42,3)	$p>0,05$
Терапия:			
Метформин, n (%)	468 (93,8)	429 (86,0)	$p<0,001$
ПСМ, n (%)	289 (57,9)	284 (56,9)	$p>0,05$
иДПП-4, n (%)	63 (12,6)	56 (11,2)	$p>0,05$
Инсулин, n (%)	193 (38,7)	193 (38,7)	$p>0,05$

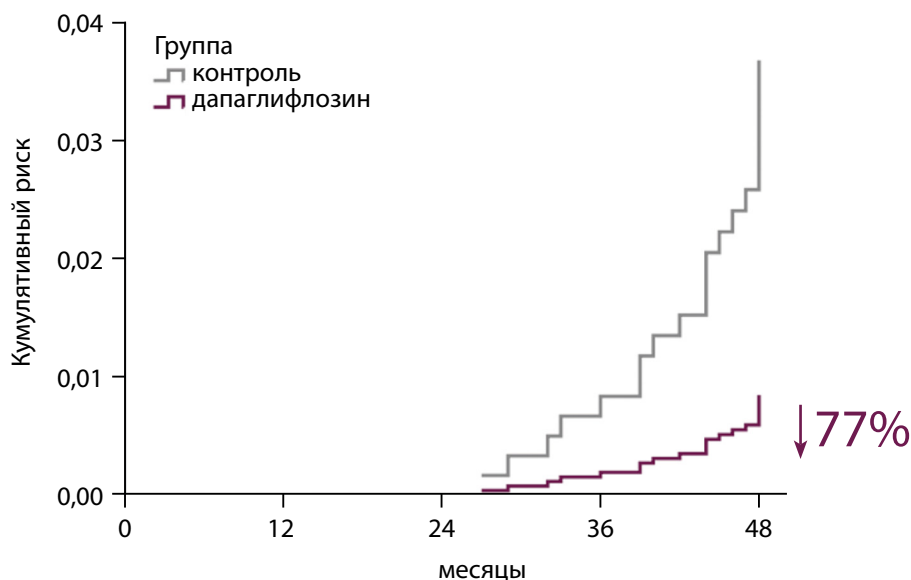
* p — для сравнений контрольной группы с группой дапаглифлозина.

Примечание. ПСМ — препараты сульфонилмочевины; иДПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы-4; ИМТ — индекс массы тела; ОХС — общий холестерин; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; СД — сахарный диабет; САД — систолическое артериальное давление; ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание.



	Контроль	Дапа	p	ОР	95,0% ДИ
Смертность	67 (13,4%)	42 (8,4%)	0,013	0,614	0,417–0,903

Рисунок 1. Смертность от всех причин в группах.
Дапа — дапаглифлозин.



	Контроль	Дапа	р	ОР	95,0% ДИ
Смертность от ХСН	17 (3,4%)	4 (0,7%)	0,008	0,23	0,077–0,683

Рисунок 2. Смертность от хронической сердечной недостаточности в группах.
Дапа — дапаглифлозин.

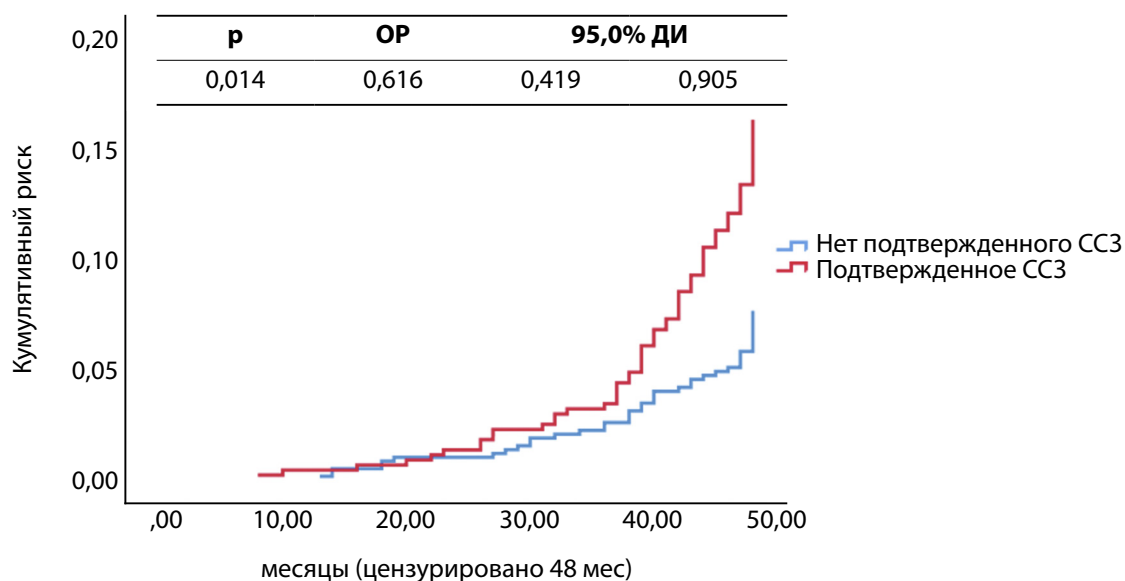


Рисунок 3. Смертность от всех причин в зависимости от наличия сердечно-сосудистого заболевания на момент включения в анализ данных.
ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание.

ной группе — 3,4% за аналогичный период наблюдения (рис. 2).

Кроме того, наблюдалась тенденция к снижению риска смерти от ССЗ и от COVID-19 в группе пациентов, получавших дапаглифлозин: для ССЗ ОР составил 0,431; 95% ДИ 0,177–1,048; $p=0,063$, для COVID-19 — 0,667; 95% ДИ 0,329–1,351; $p=0,261$. При этом при оценке частоты комбинированной конечной точки «смерть от ССЗ + COVID-19» было зарегистрировано статистически значимое снижение риска на 44%: ОР 0,56; 95% ДИ 0,323–0,969; $p=0,038$, а смертность от ССЗ + COVID-19 составила 2,6% в группе дапаглифлозина и 3,8% в контрольной группе.

При проведении субанализов в зависимости от исходных характеристик пациентов было продемонстрирова-

но, что у пациентов, находившихся на инсулинотерапии до включения в исследование, отмечалась тенденция к снижению смертности от всех причин в группе дапаглифлозина: ОР 0,62; 95% ДИ 0,37–1,10; $p=0,064$. Кроме того, было показано снижение риска смерти от всех причин среди женщин, получавших дапаглифлозин, на 46%: ОР 0,54; 95% ДИ 0,30–0,98; $p=0,042$ по сравнению с женщинами контрольной группы.

Наличие или отсутствие подтвержденного ССЗ в анамнезе на момент включения в анализ является значимым фактором, влияющим на выживаемость пациентов. У пациентов без подтвержденного ССЗ на момент включения в анализ риск смерти был на 39% ниже (ОР 0,616; 95% ДИ 0,419–0,905; $p=0,014$), чем у больных СД2 с ССЗ в анамнезе (рис. 3).

Терапия дапаглифлозином в подгруппе пациентов с подтвержденным ССЗ приводила к снижению ОР смерти от всех причин на 47%, тогда как в когорте пациентов без зарегистрированного ССЗ наблюдалась только тенденция к снижению ОР смерти от всех причин на 23% (рис. 4).

Динамика клинических и лабораторных показателей

Помимо показателей смертности, была оценена динамика ряда клинических и лабораторных показателей. Начиная с 3-го месяца наблюдения в группе дапаглифлозина было показано статистически значимое снижение уровня HbA_{1c} , несмотря на более высокие исходные показатели (рис. 5).

Аналогичная положительная динамика была зарегистрирована для показателей массы тела и ИМТ. Так, спустя 48 мес наблюдения масса тела в группе дапаглифлозина составила 92,8 кг, тогда как в контрольной группе — 95,3 кг ($p=0,022$). При этом важно отметить, что исходное значение данного показателя в группе дапаглифлозина значимо превышало таковое в контрольной группе (исходная масса тела в группе дапаглифлозина — 95,9 кг, в группе контроля — 94,2 кг). ИМТ в группе дапаглифлозина через 48 мес наблюдения составил $29,4 \text{ кг/м}^2$ (снижение с начала исследования на $4,5 \text{ кг/м}^2$), в контрольной группе — $34,3 \text{ кг/м}^2$ (увеличение с начала исследования на $0,4 \text{ кг/м}^2$), $p<0,001$. При этом на старте исследования статистически значимых различий между группами по ИМТ не было выявлено.

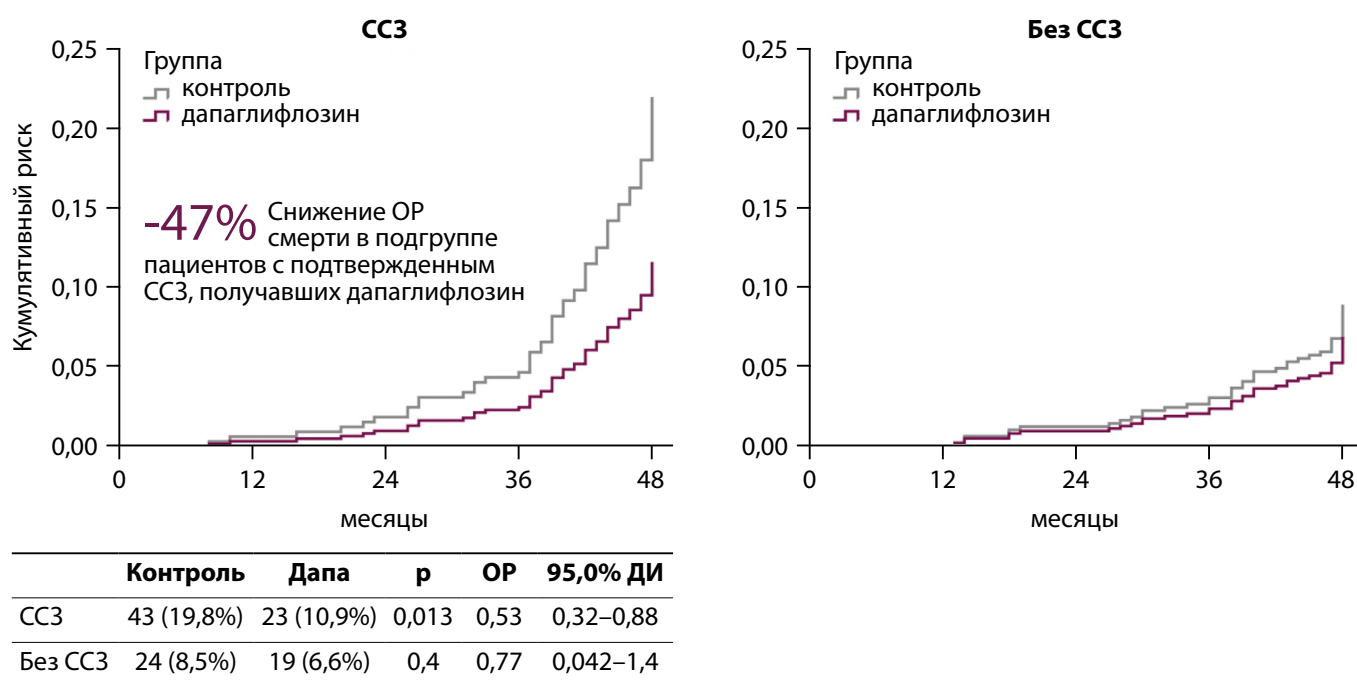


Рисунок 4. Смертность от всех причин в когортах, распределенных по наличию подтвержденного сердечно-сосудистого заболевания. Дапа — дапаглифлозин, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание.

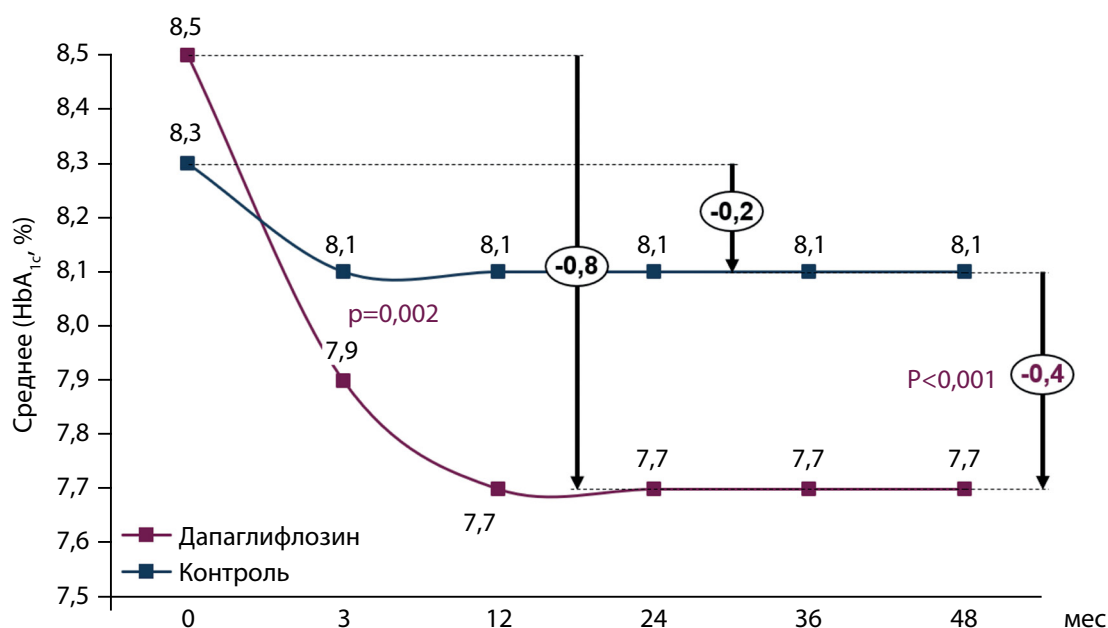


Рисунок 5. Динамика уровня гликированного гемоглобина в группах за 48 месяцев наблюдения.

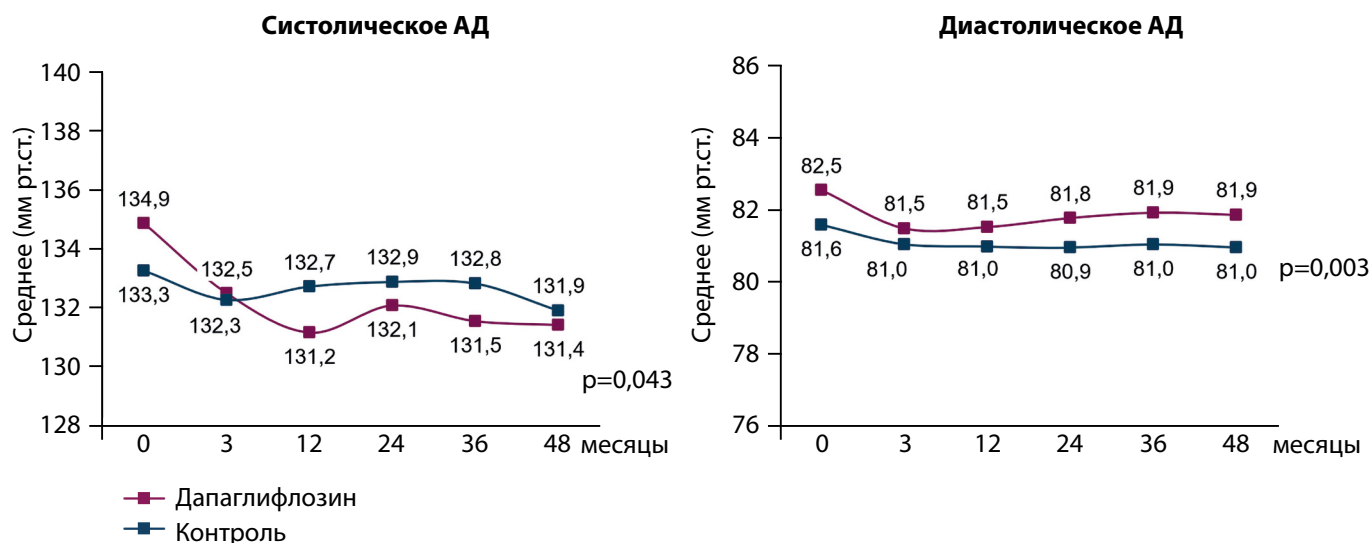


Рисунок 6. Динамика показателей артериального давления в группах за 48 месяцев наблюдения.

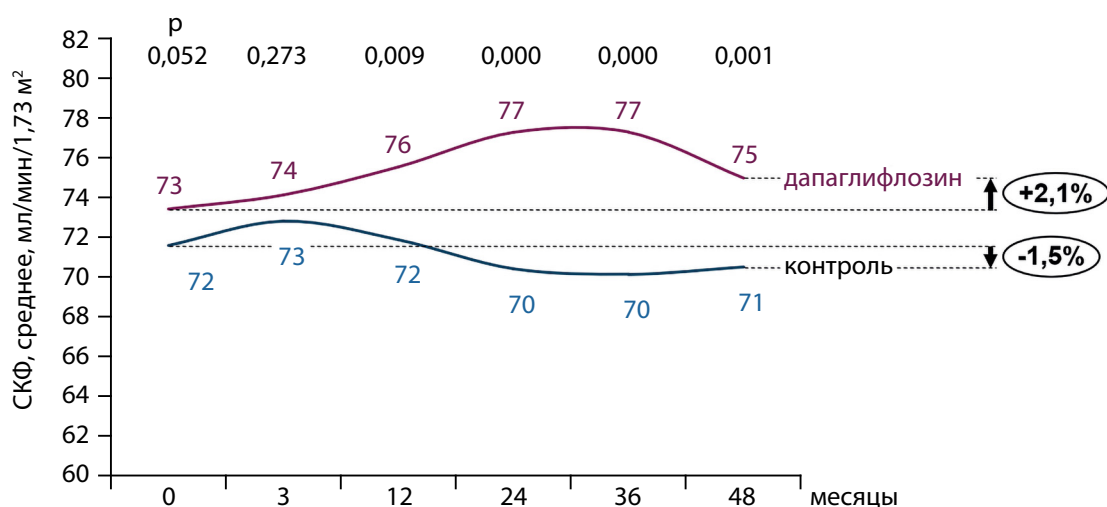


Рисунок 7. Динамика расчетной скорости клубочковой фильтрации в группах за 48 месяцев наблюдения.

За 48 мес наблюдения отмечалось значимое снижение как систолического, так и диастолического АД в обеих группах (рис. 6). За время наблюдения отмечалась лишь тенденция к снижению частоты основных сердечно-сосудистых исходов при применении дапаглифлoзина. Различия между группами по отдельным показателям (инфаркт миокарда (ИМ)), реваскуляризация, острое нарушение мозгового кровообращения) не достигли статистической значимости.

За период наблюдения была продемонстрирована положительная динамика расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) при применении дапаглифлo-

зина: через 48 мес после старта терапии было показано улучшение рСКФ на 2,1% исходного значения (рис. 7). Доля пациентов с нормальными значениями рСКФ через 48 мес наблюдения в контрольной группе составила 12,6%, в группе дапаглифлoзина — 22,1%.

Профиль безопасности в группе дапаглифлoзина был сравним с таковым в группе контроля и не противоречил результатам ранее проведенных клинических исследований (табл. 2). В группе дапаглифлoзина не было зарегистрировано случаев диализа в отличие от контрольной группы.

Таблица 2. Показатели безопасности в группах на 48-м месяце наблюдения

	Контроль		Дапаглифлoзин		P
	случаев, n	доля, %	случаев, n	доля, %	
Ампутации	3	0,6	5	1,0	0,48
Переломы	13	2,6	11	2,2	0,68
Острое повреждение почек	1	0,2	1	0,2	1,00
Диализ	3	0,6	0	-	0,08

ОБСУЖДЕНИЕ

Целью лечения СД2 является предотвращение развития осложнений путем достижения и длительного поддержания целевых показателей гликемического контроля. На данный момент в терапии СД2 используется несколько классов антигипергликемических препаратов с различными механизмами действия.

В качестве первой линии терапии в большинстве случаев рекомендовано изменение образа жизни, включающее снижение массы тела (для пациентов с избыточной массой тела или ожирением) и повышение физической активности, а также использование метформина (при отсутствии противопоказаний и хорошей переносимости) [4, 5]. Выбор других видов терапии должен быть индивидуализирован в соответствии с анамнезом, массой тела, рисками гипогликемии, наличием ССЗ и/или ХБП, стоимостью препаратов и предпочтениями пациента. Также следует учитывать, что ССЗ являются основной причиной смертности при СД2. Большая часть смертей таких пациентов приходится на ХСН, ИМ и инсульт. Таким образом, особое значение приобретает использование классов препаратов, снижающих сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность [18].

иНГЛТ-2 представляют собой относительно новый класс противодиабетических препаратов, снижающих уровень глюкозы в крови за счет увеличения экскреции глюкозы с мочой. Благодаря независимому от инсулина механизму действия иНГЛТ-2 возможно комбинировать с другими антигипергликемическими препаратами, включая инсулин, с минимальными рисками гипогликемии [19]. Дапаглифлозин — высоко-селективный иНГЛТ-2 с доказанной эффективностью и безопасностью у пациентов с СД2 [19]. В клинических исследованиях препарат, принимавшийся в виде моно- и комбинированной терапии с другими препаратами, обеспечивал эффективный контроль гликемии, снижение массы тела и АД у пациентов с СД2, включая пациентов с артериальной гипертензией и/или иными ССЗ [14–17]. Данные реальной клинической практики подтверждают эффективность дапаглифлозина у пациентов с СД2 [20–23].

Нельзя не отметить, что популяции пациентов в исследованиях иНГЛТ-2 отличались по исходным характеристикам. Так, в исследовании EMPA-REG OUTCOME [8] участвовали пациенты с СД2 и установленным ССЗ, при этом у каждого четвертого пациента в исследовании наблюдался высокий пятилетний риск ХСН, еще у 5,1% пациентов — очень высокий. В исследовании DECLARE [15] значительную часть пациентов составляла когорта первичной профилактики, тогда как в исследовании CANVAS [10] у двух третей пациентов наблюдалось ССЗ в анамнезе.

В метаанализе трех рандомизированных плацебо-контролируемых исследований иНГЛТ-2 [24], оценивающим сердечно-сосудистые исходы у пациентов с СД2, было показано, что иНГЛТ-2 уменьшали риск крупного сердечно-сосудистого события на 11%, риск сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по причине ХСН у пациентов с ССЗ на 23%. Кроме того, иНГЛТ-2 снижали частоту ухудшения функции почек, терминальной стадии почечной недостаточности или смерти по причи-

не почечной дисфункции как у пациентов с атеросклеротическими ССЗ, так и без них.

Результаты данного исследования в целом согласуются с результатами крупных рандомизированных клинических исследований иНГЛТ-2. Так, согласно результатам EMPA-REG OUTCOME [24], снижение риска смерти от всех причин в группе эмпаглифлозина составило 32% (ОР 0,68; 95% ДИ 0,57–0,82; $p < 0,001$). Согласно данным нашего исследования, применение дапаглифлозина ассоциировалось со снижением риска смерти от всех причин на 39%.

Эффективность дапаглифлозина в предотвращении сердечно-сосудистых событий подтверждается результатами исследования DECLARE-TIMI 58 [15], а также исследованием CVD-REAL Nordic [25]. Дапаглифлозин значительно снижал риск МАСЕ на 22% (ОР 0,78; 95% ДИ 0,67–0,94), госпитализации по поводу ХСН на 38% (ОР 0,62; 95% ДИ 0,50–0,77) и смертности от всех причин на 41% (ОР 0,59; 95% ДИ 0,49–0,72) по сравнению с ингибиторами дипептидилпептидазы 4-го типа.

Наличие или отсутствие подтвержденного ССЗ в анамнезе на момент включения пациента в анамнез являлось значимым фактором, оказывавшим влияние на выживаемость пациентов. В нашем исследовании пациенты с подтвержденным ССЗ также получали наибольшую пользу от терапии дапаглифлозином: риск смерти от всех причин снижался на 47% (рис. 8).

Кроме того, применение дапаглифлозина ассоциировалось с отсутствием снижения рСКФ при наблюдении в течение 48 мес по сравнению с контрольной группой. Влияние дапаглифлозина на почечные исходы ранее также оценивали в исследовании DECLARE-TIMI 58 [26]. Было продемонстрировано, что дапаглифлозин снижал вероятность прогрессирования почечной недостаточности, о чем свидетельствовала более низкая частота почечных комбинированных и дополнительных почечных конечных точек в группе дапаглифлозина по сравнению с плацебо. В то же время среднее снижение рСКФ по сравнению с исходным уровнем было значительно больше в группе дапаглифлозина, чем в группе плацебо, через 6 мес ($p < 0,0001$), однако эти показатели в группах сравнивались через 2 года наблюдения, а через 3 и 4 года после рандомизации снижение рСКФ в группе плацебо превысило таковое в группе дапаглифлозина [27].

Все это в совокупности свидетельствует о возможности применения препаратов класса иНГЛТ-2 и дапаглифлозина, в частности, для вторичной профилактики осложнений СД2 в реальной клинической практике. Препарат обладает выраженными кардио- и ренопротекторными свойствами, что подтверждается результатами предыдущих исследований и данной работы. В будущем исследователям предстоит ответить на вопросы о том, какие еще группы пациентов смогут получить пользу от терапии дапаглифлозином.

Возможные ограничения исследования

Необходимо отметить, что значимый отрезок периода наблюдения (часть 2019 г. и 2020 г.) пришелся на период широкого распространения COVID-19, что могло существенно повлиять на показатели смертности больных СД2, а также на структуру причин смерти.

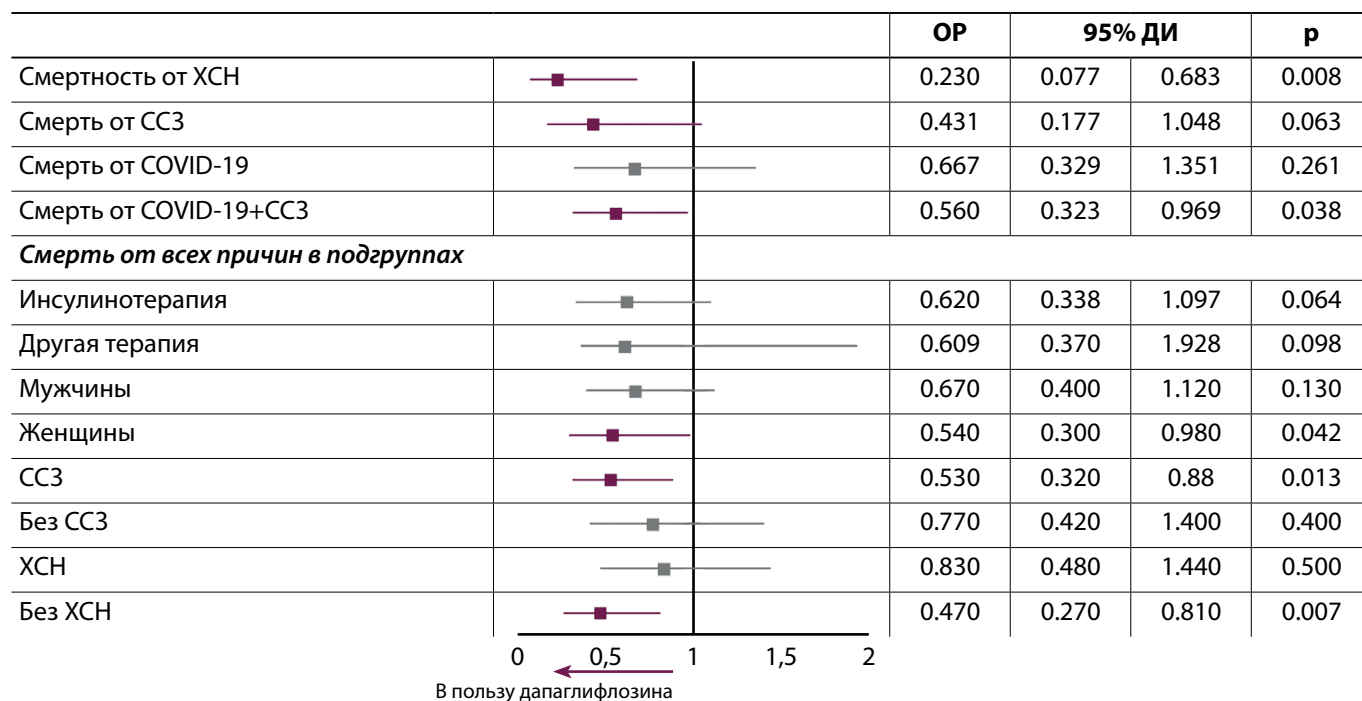


Рисунок 8. Риски различных исходов в целом и в подгруппах пациентов.

Кроме того, несколько пациентов обеих групп не имели в медицинской документации информации о причине смерти, что также затрудняет понимание истинной структуры причин смерти и выделение категории «сердечно-сосудистая смертность».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование в терапии больных СД2 препаратов из класса иНГЛТ-2, в частности дапаглифлозина, позволяет рассчитывать не только на улучшение показателей гликемического контроля, снижение массы тела и показателей АД, но и на снижение показателей общей смертности. Препарат демонстрирует кардио- и ренопротекторные свойства не только в рандомизированных клинических исследованиях, но и в исследовании реальной клинической практики на популяции российских пациентов. Одновременно с этим дапаглифлозин де-

монстрирует высокий уровень безопасности. Результаты данной работы позволяют рекомендовать дапаглифлозин для лечения широкой популяции больных СД2 с ССЗ и факторами риска их развития.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено на базе Эндокринологического диспансера ДЗМ с использованием ресурсов данного учреждения.

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

Участие авторов. Все авторы внесли равный вклад в концептуализацию исследования, анализ и интерпретацию результатов, написание статьи и ее редактирование. Все авторы одобрили финальную версию рукописи и согласны нести ответственность за все аспекты работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157(4):107843. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
- Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(2):88–98. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.151>
- 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>
- Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2020;43(2):487–493. doi: <https://doi.org/10.2337/dci19-0066>
- Российская ассоциация эндокринологов. Клинические рекомендации. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. М.: Минздрав РФ; 2021. [Russian Association of Endocrinologists. Clinical guidelines. Type 2 Diabetes Mellitus in Adults. Moscow: Minzdrav RF; 2021. (In Russ.).]
- Калашников В.Ю., Викулова О.К., Железнякова А.В., и др. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом, по данным федерального регистра Российской Федерации (2013–2016 гг.). // Сахарный диабет. — 2019. — Т. 22. №2. — С. 105–114. [Kalashnikov VY, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Epidemiology of cardiovascular diseases among patients with diabetes mellitus according to the federal diabetes register of the Russian Federation (2013–2016). *Diabetes mellitus.* 2019;22(2):105–114. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/DM10167>
- Pecoits-Filho R, Abensur H, Betônico CCR, et al. Interactions between kidney disease and diabetes: dangerous liaisons. *Diabetol Metab Syndr.* 2016;8(1):50. doi: <https://doi.org/10.1186/s13098-016-0159-z>
- Fitchett D, Butler J, van de Borne P, et al. Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization across the spectrum of heart failure risk in the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J.* 2018;39(5):363–370. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx511>

9. Home P. Cardiovascular outcome trials of glucose-lowering medications: an update. *Diabetologia*. 2019;62(3):357-369. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4801-1>
10. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-657. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>
11. Usman MS, Siddiqi TJ, Memon MM, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors and cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25(5):495-502. doi: <https://doi.org/10.1177/2047487318755531>
12. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019;393(10166):31-39. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32590-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32590-X)
13. Forxiga 10 mg film-coated tablets — Summary of Product Characteristics (SmPC) [Internet]. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/7607/smpc> [cited April 18, 2022].
14. Rosenstock J, Vico M, Wei L, et al. Effects of dapagliflozin, an sglT2 inhibitor, on hba1c, body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy. *Diabetes Care*. 2012;35(7):1473-1478. doi: <https://doi.org/10.2337/dc11-1693>
15. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347-357. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>
16. Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D, et al. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial. *BMC Med*. 2013;11(1):43. doi: <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-43>
17. Strojek K, Yoon KH, Hrubá V, et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomized, 24-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes, Obes Metab*. 2011;13(10):928-938. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01434.x>
18. Ferrannini E, DeFronzo RA. Impact of glucose-lowering drugs on cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Eur Heart J*. 2015;36(34):2288-2296. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv239>
19. Lupsa BC, Inzucchi SE. Use of SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes: weighing the risks and benefits. *Diabetologia*. 2018;61(10):2118-2125. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4663-6>
20. Wilding J, Bailey C, Rigney U, et al. Dapagliflozin therapy for type 2 diabetes in primary care: Changes in HbA1c, weight and blood pressure over 2 years follow-up. *Prim Care Diabetes*. 2017;11(5):437-444. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2017.04.004>
21. Brown RE, Gupta N, Aronson R. Effect of dapagliflozin on glycemic control, weight, and blood pressure in patients with type 2 diabetes attending a specialist endocrinology practice in Canada: A retrospective cohort analysis. *Diabetes Technol Ther*. 2017;19(11):685-691. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2017.0134>
22. Han E, Kim A, Lee SJ, et al. Characteristics of dapagliflozin responders: A longitudinal, prospective, nationwide dapagliflozin surveillance study in Korea. *Diabetes Ther*. 2018;9(4):1689-1701. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-018-0470-9>
23. Fadini GP, Zatti G, Baldi I, et al. Use and effectiveness of dapagliflozin in routine clinical practice: An Italian multicentre retrospective study. *Diabetes, Obes Metab*. 2018;20(7):1781-1786. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13280>
24. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-2128. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>
25. Persson F, Nyström T, Jørgensen ME, et al. Dapagliflozin is associated with lower risk of cardiovascular events and all-cause mortality in people with type 2 diabetes (CVD-REAL Nordic) when compared with dipeptidyl peptidase-4 inhibitor therapy: A multinational observational study. *Diabetes, Obes Metab*. 2018;20(2):344-351. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13077>
26. Bajaj HS, Raz I, Mosenzon O, et al. Cardiovascular and renal benefits of dapagliflozin in patients with short and long-standing type 2 diabetes: Analysis from the DECLARE-TIMI 58 trial. *Diabetes, Obes Metab*. 2020;22(7):1122-1131. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14011>
27. Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(8):606-617. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30180-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30180-9)

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Николай Александрович Демидов**, к.м.н., врач-эндокринолог [Nikolay A. Demidov, MD, PhD]; адрес: Россия, Москва, г. Московский, мкр. 3, стр. 7, 108111 [address: 7, Moskovskiy, microraion 3, Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8289-0032>; eLibrary SPIN: 7715-4508; e-mail: nicolay13@mail.ru

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

Николай Александрович Демидов, к.м.н., врач-эндокринолог [Nikolay A. Demidov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8289-0032>; eLibrary SPIN: 7715-4508; e-mail: nicolay13@mail.ru

Мария Александровна Балберова, врач-эндокринолог [Maria A. Balberova, MD]; eLibrary SPIN: 7263-5503; e-mail: maria_balberova@mail.ru

Ольга Владимировна Лобанова, врач-эндокринолог [Olga V. Lobanova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2196-8278>; e-mail: Olia.lo2011@yandex.ru

Ирина Геннадьевна Мудрикова, врач-эндокринолог [Irina G. Mudrikova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0885-0371>; eLibrary SPIN: 8965-5850; e-mail: Ramew@rambler.ru

Динара Гаджимагомедовна Гусенбекова, к.м.н., врач-эндокринолог [Dinara G. Gusenbekova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8440-7809>; eLibrary SPIN: 5332-2890; e-mail: drdinara@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Анциферов М.Б., Демидов Н.А., Балберова М.А., Лобанова О.В., Мудрикова И.Г., Гусенбекова Д.Г. Влияние ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа дапаглифлозина на показатели общей смертности больных сахарным диабетом 2 типа (исследование CARDIA-MOS, Москва) // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №5. — С. 439-448. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12929>

TO CITE THIS ARTICLE:

Antsiferov MB, Demidov NA, Balberova MA, Lobanova OV, Mudrikova IG, Gusenbekova DG. Influence of type 2 sodium-glucose co-transporter inhibitors (dapagliflozin) on the indicators of total mortality in patients with type 2 diabetes (CARDIA-MOS study, Moscow). *Diabetes Mellitus*. 2022;25(5):439-448. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12929>

РОЛЬ СПЕЦИФИЧЕСКИХ ПАНКРЕАТИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПОЛНОЙ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЙ РЕМИССИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА И MODY У ДЕТЕЙ



© Е.А. Сечко*, Е.М. Романенкова, И.А. Еремина, Л.И. Зильберман, Л.В. Никанкина, З.Т. Зураева, О.Б. Безлепкина, В.А. Петеркова, Д.Н. Лаптев

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Сахарный диабет 1 типа (СД1) характеризуется аутоиммунным разрушением β -клеток, обусловленным влиянием факторов окружающей среды и генетической предрасположенностью. После начала инсулинотерапии у 80% детей с СД1 отмечаются снижение дозы инсулина и развитие клинико-лабораторной ремиссии СД1, или «медового месяца». При длительном отсутствии потребности в инсулине в случаях ранней доклинической диагностики СД1 и при полной клинико-лабораторной ремиссии СД1 более 6 мес возникает вопрос о необходимости проведения дифференциальной диагностики между аутоиммунным СД и неиммунными формами СД.

ЦЕЛЬ. Изучить клинические, иммунологические, генетические характеристики ремиссии СД1 и диабета взрослого типа у молодых лиц (MODY) у детей, определить дифференциально-диагностические критерии СД1 и MODY у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Одноцентровое одномоментное двухвыборочное неконтролируемое сравнительное исследование, включающее данные 150 детей, госпитализированных в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в 2016–2021 гг. Изучены 2 популяции пациентов: 1-я популяция — пациенты с полной клинико-лабораторной ремиссией СД1 ($n=36$), 2-я популяция — пациенты с MODY, подтвержденным в ходе молекулярно-генетического исследования ($n=114$).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Медиана возраста манифестации СД значительно выше у пациентов с СД1 — 11,25 года [8,33; 13,78] против MODY — 7,5 года [4,6; 12,2] ($p=0,004$). У пациентов с ремиссией СД1 уровень гликированного гемоглобина составил 6,0% [5,6; 6,4], при MODY — 6,5% [6,2; 6,7] ($p<0,001$). Для пациентов с MODY наиболее характерно нарушение гликемии натощак — 6,27 ммоль/л [5,38; 6,72], тогда как для ремиссии СД1 характерна нормогликемия — 5,12 ммоль/л [4,17; 5,87]. При проведении перорального глюкозотолерантного теста уровни гликемии на 120-й минуте в 2 группах значительно не отличались ($p=0,08$). Отягощенный наследственный анамнез у пациентов с MODY отмечался чаще (93% против 66,7%). Положительный титр аутоантител (АТ) чаще определялся у пациентов с ремиссией СД1 — 77,8%, у пациентов с MODY — 11,4%. У пациентов с MODY выявлялось повышение титра не более 1 вида АТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Наибольшую значимость для проведения дифференциальной диагностики СД1 и MODY при длительном инсулиннезависимом периоде (более 6 мес) у детей с СД показали АТ ZnT8 и IA2. При отсутствии АТ рекомендовано проведение молекулярной диагностики. При выявлении только одного типа АТ решение о необходимости молекулярно-генетического анализа должно проводиться на основании комплексного анализа фенотипических характеристик пациента, включая данные наследственного анамнеза, особенности манифестации, показателей углеводного обмена.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 1 типа; MODY; аутоантитела; ремиссия

THE ROLE OF SPECIFIC PANCREATIC ANTIBODIES IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF COMPLETE CLINICAL AND LABORATORY REMISSION OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS AND MODY IN CHILDREN

© Elena A. Sechko*, Elizaveta M. Romanenkova, Irina A. Eremina, Lyubov I. Zilberman, Larisa V. Nikankina, Zamira T. Zuraeva, Valentina A. Peterkova, Olga B. Bezlepina, Dmitry N. Laptev

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: T1D is characterized by autoimmune destruction of pancreatic β -cells, which develops due to genetic and environmental risk factors. Shortly after initiating the treatment with insulin, 80% of children with T1D may require smaller doses of insulin and develop clinical and laboratory remission of the disease so called «honeymoon». The issue of whether there is a need of differential diagnosis between autoimmune DM and non-immune forms of DM raises in cases of preclinical diagnosis of T1D and laboratory remission for more than 6 months.

AIM: To study the clinical, immunological, genetic characteristics of T1D remission phase and MODY in children, to determine the diagnostic criteria for T1D and MODY in children.

MATERIALS AND METHODS: A single-centre, cross sectional noncontrolled comparative study of two independent cohorts. Data of 150 children examined in the Endocrinology Research Center (January 2016–June 2021). First cohort included patients with complete clinical and laboratory remission of T1D ($n=36$), second cohort included patients with MODY, confirmed by genetic study ($n=114$).



RESULTS: The median age of diabetes manifestation was significantly higher in patients with T1D — 11.25 years [8.33; 13.78] than in patients with MODY — 7.5 years [4.6; 12.2] ($p=0.004$). In patients with T1D remission the level of glycated hemoglobin was 6.0% [5.6; 6.4], in group with MODY — 6.5% [6.2; 6.7] ($p<0.001$). Patients with monogenic diabetes had impaired fasting glucose — 6.27 mmol/l [5.38; 6.72], while patients with remission phase had normoglycemia — 5.12 mmol/l [4.17; 5.87]. The oral glucose tolerance test was performed to all patients, two-hour glucose level did not significantly differ in two groups ($p=0.08$). A strong family history of diabetes in patients with MODY registered more often (93% vs. 66.7%). A positive autoantibody titer detected more often in patients with remission of T1D (77.8%) than in patients with MODY (11.4%). In addition, no more than 1 type of autoantibodies was detected in patients with MODY.

CONCLUSION: Antibodies ZnT8 and IA2 showed the greatest significance for the differential diagnosis of T1D and MODY in cases with long absents of insulin requirement in children with diabetes mellitus. Genetic test is recommended in seronegative cases. If only one type of AT is detected, specialist should decide on the need to do diagnostic genetic test based on a comprehensive analysis of the patient's clinic characteristics, including family history, manifestation and blood glucose levels.

KEYWORDS: type 1 diabetes; mody; autoantibodies; remission

ОБОСНОВАНИЕ

Сахарный диабет 1 типа (СД1) характеризуется аутоиммунным разрушением β -клеток, обусловленным влиянием факторов окружающей среды и генетической предрасположенностью. В детском возрасте более 90% всех случаев СД приходится на СД1 [1]. Развитие СД1 включает в себя 3 стадии: 1-я стадия характеризуется наличием аутоиммунного процесса, нарушения углеводного обмена отсутствуют; 2-я стадия — аутоиммунный процесс, который сопровождается дисгликемией, клинические симптомы СД отсутствуют; 3-я стадия — манифестация заболевания, появляются клинические проявления СД (полиурия, полидипсия, снижение массы тела и т.д.). По данным проспективных исследований по изучению детей из групп риска по развитию СД1, выявление гипергликемии возможно задолго (более 2 лет) до манифестных проявлений СД1 [2, 3].

После начала инсулинотерапии у 80% детей с СД1 отмечаются снижение дозы инсулина и развитие клинко-лабораторной ремиссии СД1, или «медового месяца» [4]. У 0–3,2% возможна полная отмена инсулина, в таких случаях говорят о полной клинко-лабораторной ремиссии [1, 5]. Развитие ремиссии отражает частичное функциональное восстановление β -клеток, повышение периферической чувствительности к инсулину [6]. Длительность «медового месяца» редко превышает полгода, в отдельных случаях может продолжаться в течение года и более [1].

При длительном отсутствии потребности в инсулине в случаях ранней доклинической диагностики СД1 и при полной клинко-лабораторной ремиссии СД1 более 6 мес возникает вопрос о необходимости проведения дифференциальной диагностики между аутоиммунными и неиммунными формами СД, в первую очередь MODY (акроним названия maturity-onset diabetes of the young — диабет взрослого типа у молодых лиц). Схожесть клинической картины при СД1 и MODY приводит на догенетическом этапе как к гипердиагностике MODY и избыточному направлению на молекулярно-генетическое исследование пациентов с аутоиммунным СД, так и недостаточному выявлению MODY. По данным B. Shields и соавт., до 80% случаев MODY не диагностированы, по данным исследования SEARCH, 94% молодых пациентов с MODY наблюдались с диагнозами СД1 и СД 2 типа (СД2) [7, 8]. Правильный клинический диагноз оказывает влияние на выбор тактики ведения,

определяет прогноз заболевания у пациента и позволяет рассчитать риск развития заболевания у родственников. Таким образом, вопрос дифференциальной диагностики полной клинко-лабораторной ремиссии СД1 и MODY у детей остается актуальным и требует дальнейшего изучения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение клинических, иммунологических, генетических характеристик ремиссии СД1 и MODY у детей, определение дифференциально-диагностических критериев СД1 и MODY у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование проведено в детском отделении сахарного диабета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Время исследования. В исследование включены данные из историй болезни пациентов, проходивших стационарное обследование с января 2016 г. по июнь 2021 г.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

Изучены 2 популяции пациентов: 1-я популяция — пациенты с полной клинко-лабораторной ремиссией СД1. 2-я популяция — пациенты с MODY, подтвержденные в ходе молекулярно-генетического исследования.

Критерии включения для популяции пациентов с полной клинко-лабораторной ремиссией СД1:

- возраст менее 18 лет;
- диагноз СД1 установлен согласно диагностическим критериям по уровню гликемии и/или гликированному гемоглобину (HbA_{1c}), а также наличию повышения титра одного или более аутоантител (АТ), ассоциированных с диабетом, при отсутствии АТ — наличию острого характера манифестации СД (диабетический кетоацидоз (ДКА) и/или повышенный уровень кетонов в крови/моче, полиурия, полидипсия, потеря массы тела и др.) и отсутствию патогенных вариантов при молекулярно-генетическом исследовании;
- длительность СД не менее 6 мес;
- отсутствие потребности в инсулине без ухудшения показателей гликемии на момент проведения обследования.

Критерии включения для популяции MODY:

- возраст менее 18 лет;
- выявление гетерозиготной мутации в одном из генов, известных как приводящие к моногенному СД (*ABCC8*, *ALMS1*, *AKT2*, *ARMC5*, *BLK*, *CACNA1D*, *DIS3L2*, *EIF2AK3*, *FOXA2*, *GATA6*, *GCG*, *GCGR*, *GCK*, *GLIS3*, *GLUD1*, *GPC3*, *HADH*, *HNF1A*, *HNF1B*, *HNF4A*, *IGF1*, *IGF1R*, *INS*, *INSR*, *KDM6A*, *KCNJ11*, *LIPE*, *MC3R*, *MC4R*, *NEUROD1*, *NSD1*, *PAX4*, *PDX1*, *PGM1*, *PIK3CA*, *PPARG*, *PTF1A*, *RFX6*, *SH2B1*, *SIM1*, *SLC16A1*, *TUB*, *UCP2*, *WFS1*, *ZFP57*). Критериями направления на молекулярно-генетическое исследование были: отсутствие или небольшая потребность в инсулине (менее 0,5 Ед/кг/сут), сохранная секреция инсулина и С-пептида, отсутствие специфических панкреатических антител и/или отягощенный семейный анамнез по СД.

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

Выборка формировалась сплошным методом.

Дизайн исследования

Исследование одноцентровое одномоментное двух-выборочное неконтролируемое сравнительное.

Методы

Изучены общеклинические данные, которые включали следующие показатели: возраст диагностики СД1, характер диагностики, наследственный анамнез, антропометрические показатели (SDS ИМТ (число стандартных отклонений от среднего индекса массы тела для конкретного возраста и пола)). За диагностический критерий ожирения был принят SDS ИМТ > 2,0 (ВОЗ, 2007).

Оценка состояния углеводного обмена и секреция С-пептида проводились на основании стандартного перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) из расчета 1,75 г безводной глюкозы на 1 кг массы тела ребенка, но не более 75 г сухого вещества (ВОЗ, 1998–2013): уровни глюкозы и С-пептида исследовались натощак, на 60-й и 120-й минуте в ходе нагрузки.

Молекулярно-генетическое исследование проводилось в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» методом NGS [9]. Иммунологическое исследование: количественное определение АТ к цитоплазматическим структурам β-клеток

(ICA), к глутаматдекарбоксилазе (GAD) и антиинсулиновых АТ (IAA) проводилось с помощью иммуноферментных наборов Isletest-ICA, GADA, IAA фирмы Biomerica, АТ к тирозинфосфатазе (IA-2) — наборов Medizym фирмы Medipan MGBH, АТ к транспортеру цинка 8 (ZnT8) — иммуноферментных наборов Zinc Transporter 8 Autoantibody Human ELISA фирмы BioVendor.

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 26.0 (США), MS Excel 2010 (Microsoft, США). Данные представлены в виде медианы значения и интерквартильного размаха (Me (25; 75 перцентиль)); качественные данные представлены в виде абсолютных значений (n) и частот (%). Для сравнения двух независимых выборок по количественным признакам использовался критерий Манна–Уитни, по качественным признакам — критерий хи-квадрат (χ^2). Критический уровень значимости различий принимался при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Протокол исследования был одобрен на заседании локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (протокол №7 от 24.04.2019 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проанализированы данные историй болезни 1592 пациентов, которые проходили обследование в детском отделении сахарного диабета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Согласно установленным критериям, отобраны 2 группы пациентов: 36 пациентов с полной ремиссией СД1 с длительностью заболевания не менее 6 мес и 114 пациентов с MODY. У пациентов с MODY были выявлены гетерозиготные мутации в следующих генах: *GCK* — в 85,7% (n=98), *HNF1A* — в 3,5% (n=4), *ABCC8* — в 1,8% (n=2), *HNF1B* — в 1,8% (n=2), *INSR* — в 1,8% (n=2), *HNF4A* — в 0,9% (n=1), *INS* — в 0,9% (n=1), *WFS1* — в 0,9% (n=1), *CEL* — в 0,9% (n=1), *AKT2* — в 0,9% (n=1), *PTF1A* — в 0,9% (n=1).

Клинико-лабораторная характеристика пациентов

Клинико-лабораторная характеристика пациентов представлена в табл. 1. Пациенты с ремиссией СД1

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов

Клинико-лабораторный показатель	Ремиссия СД1 n=36	MODY n=114	p
Соотношение полов, м:ж	1,4:1	1:1,07	>0,05
Возраст при обследовании, лет	13,5 [9,45; 15,3]	11,9 [8,28; 14,4]	>0,05
Длительность заболевания, лет	1,1 [0,75; 2,2]	2,1 [1,1; 4,8]	<0,001
Возраст при диагностике, лет	11,25 [8,33; 13,78]	7,5 [4,6; 12,2]	0,004
ИМТ, кг/м ²	19,05 [15,93; 22,13]	17,62 [15,56; 20,56]	>0,05
SDS ИМТ	0,37 [-0,47; 1,09]	-0,10 [-0,61; 0,76]	>0,05
HbA _{1c} , %	6,0 [5,6; 6,4]	6,5 [6,2; 6,7]	<0,001

Примечания. СД1 — сахарный диабет 1 типа; MODY — акроним названия maturity-onset diabetes of the young — диабет взрослого типа у молодых лиц; ИМТ — индекс массы тела. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха: Me [Q1; Q3]. Сравнение групп проводилось с использованием критерия Манна–Уитни.

и MODY не отличались по полу. На момент проведения обследования пациенты были сопоставимы по возрасту в 2 группах. Длительность заболевания была меньше у пациентов с СД1.

ИМТ и SDS ИМТ в обеих группах не различались. Доли пациентов с ожирением и избыточной массой тела были сопоставимы в 2 группах ($p>0,05$): при ремиссии СД1 ожирение встречалось у 8,3% пациентов ($n=3$), избыточная масса тела — у 16,7% ($n=6$), при MODY ожирение выявлено у 4,4% пациентов ($n=5$), избыточная масса тела — у 11,4% ($n=13$).

Характер манифестации СД

Пациенты с СД1 на момент диагностики нарушений углеводного обмена были значительно старше пациентов с MODY, причем СД был диагностирован в возрасте до 7 лет в 22,2% ($n=8$) и 42,1% ($n=47$), в возрасте от 7 до 12 лет — в 38,9% ($n=14$) и 31,6% ($n=36$), старше 12 лет — в 38,9% ($n=14$) и 26,3% ($n=30$) случаев при ремиссии СД1 и MODY соответственно ($p=0,09$). Клинические проявления СД при диагностике значительно чаще отмечались при СД1 (38,9%, $n=14$), чем при MODY (1,8%, $n=2$) ($p<0,001$). У 7 пациентов (19,4%) с ремиссией СД1 зафиксирован кетоз при манифестации, у 1 пациента (2,8%) — ДКА, в группе пациентов с MODY не зафиксировано ни одного случая ДКА. Умеренные клинические проявления СД (полиурия, полидипсия) отмечались у двух пациентов с GCK-MODY, в том числе у девочки с GCK-MODY отмечались кетонурия, снижение массы тела, при обследовании выявлен высокий уровень АТ (ZnT8A 145 Ед/л), у данной пациентки имеется сочетание моногенного и аутоиммунного СД.

Углеводный обмен

Уровень HbA_{1c} был ниже у пациентов с ремиссией СД1 и составлял 6,0% [5,6; 6,4], в то время как при MODY — 6,5% [6,2; 6,7] ($p<0,001$).

Гликемия натощак была ниже у пациентов с ремиссией СД1 по сравнению с MODY — 5,12 ммоль/л [4,17; 5,87] и 6,27 ммоль/л [5,38; 6,72] соответственно. При проведении ПГТТ уровень глюкозы значимо не различался на 30, 90, 120-й минутах в двух группах. Уровень гликемии на 60-й минуте у пациентов с ремиссией СД1 был значимо выше, чем у пациентов с MODY, — 12,22 ммоль/л [9,73; 14,29] и 10,4 ммоль/л [8,52; 12,58] соответственно (рис. 1). Нормогликемия натощак была наиболее характерна для пациентов с ремиссией СД1, нарушенная гликемия натощак — для пациентов с MODY ($p=0,003$): натощак уровень гликемии соответствовал нормальным значениям у 63,8% ($n=23$) и 27,2% ($n=31$), нарушенной гликемии натощак — 25,0% ($n=9$) и 54,38% ($n=62$), диабетическому уровню — 14,1% ($n=4$) и 18,4% ($n=21$) пациентов при ремиссии СД1 и MODY соответственно. На 120-й минуте при проведении ПГТТ уровень гликемии в 2 группах значимо не отличался ($p=0,08$) и соответствовал нормальным значениям в 31,3% ($n=10$) и 29,8% ($n=34$), нарушенной толерантности к глюкозе — в 28,1% ($n=9$) и 48,0% ($n=49$), диабетическому уровню — в 40,6% ($n=13$) и 25,4% ($n=29$) случаев при ремиссии СД1 и MODY соответственно.

Уровни С-пептида натощак и в ходе ПГТТ в 2 группах не различались (рис. 2).

Анализ наследственного анамнеза

В наследственном анамнезе у пациентов с ремиссией СД1 нарушения углеводного обмена отмечались в 66,7% ($n=24$) случаев, в том числе у родственников 1-й степени родства (родители) — в 22,2% ($n=8$), что значимо реже, чем у пациентов с MODY. Родители пациентов с СД1 и ремиссией наблюдались с диагнозами: СД2 ($n=3$), гестационный СД ($n=3$), нарушенная толерантность к глюкозе ($n=1$), СД1 ($n=1$). При MODY нарушения углеводного обмена в наследственном анамнезе отмечались в 93% ($n=106$; $p=0,014$), в том числе у родственников 1-й степени родства — в 71,1% ($n=81$; $p<0,001$) случаев.

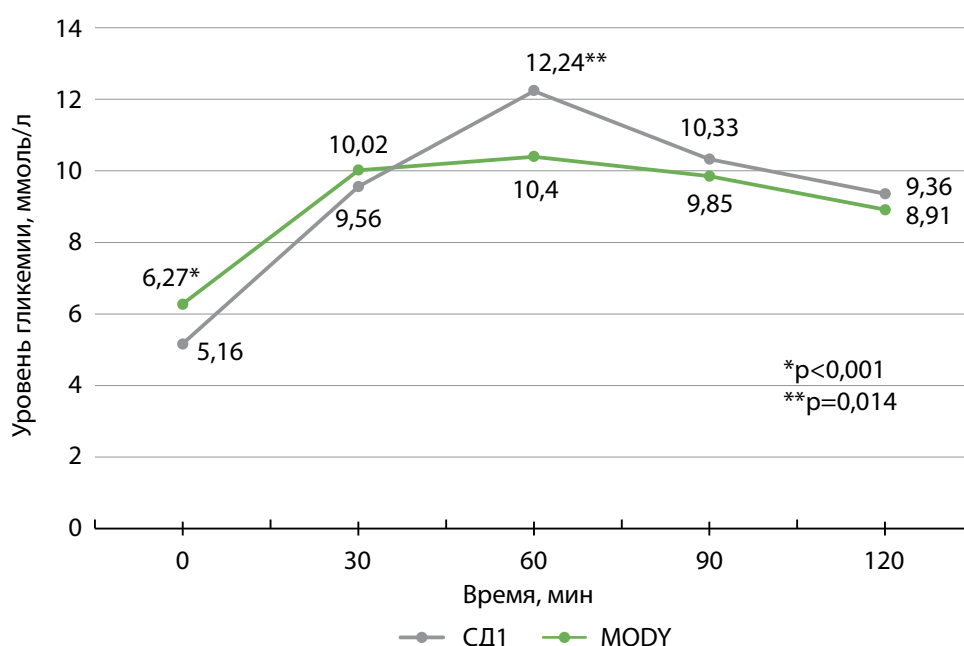


Рисунок 1. Уровень гликемии натощак и в ходе перорального глюкозотолерантного теста при ремиссии сахарного диабета 1 типа и диабете взрослого типа у молодых лиц (MODY).

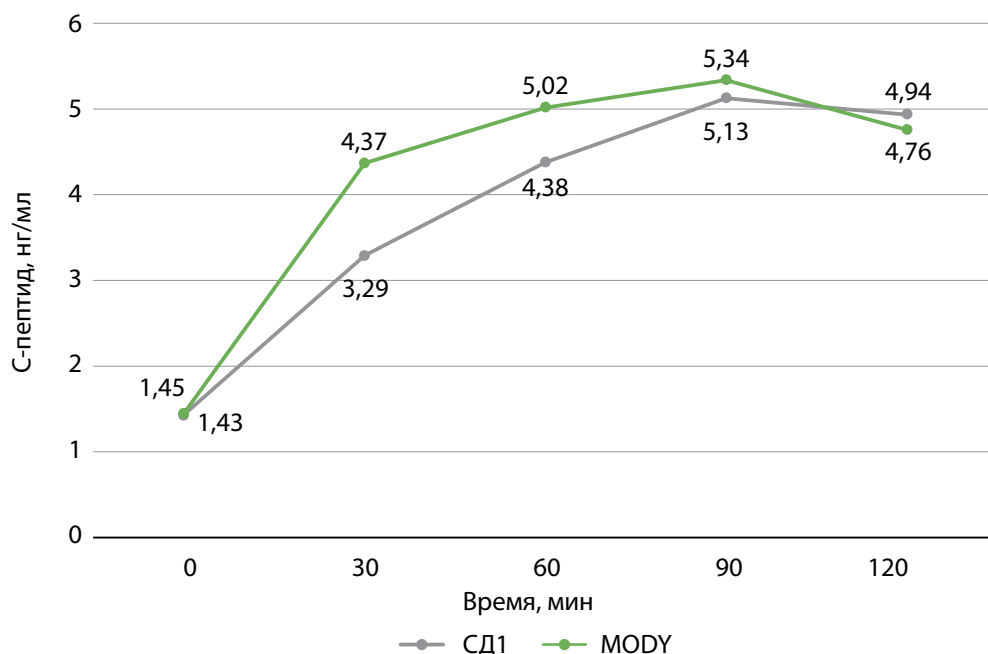


Рисунок 2. Уровень С-пептида натощак и в ходе перорального глюкозотолерантного теста у детей с полной клинико-лабораторной ремиссией сахарного диабета 1 типа и диабета взрослого типа у молодых лиц (MODY).

Антитела

Положительный титр 1 и более вида АТ значимо чаще определялся у пациентов с ремиссией СД1 — в 77,8% случаев ($n=28$) по сравнению с пациентами с MODY — 11,4% случаев ($n=13$) (рис. 3). Всем пациентам с отрицательным титром АТ в группе ремиссии СД1 проведено генетическое исследование. Патогенных вариантов в генах, ответственных за развитие MODY, не выявлено. Частота выявления АТ к ZnT8, IA2, ICA, GAD была значимо выше у пациентов с ремиссией СД1, частота выявления IAA в двух группах не различалась. При ремиссии СД1 один вид АТ определялся у 33,3% пациентов ($n=12$), 2 вида АТ — у 30,6% ($n=11$), более 3 видов АТ — у 13,9% ($n=5$). У пациентов с MODY выявлялось не более одного вида АТ.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время остаются актуальными вопросы стратегии отбора и формирования систематического подхода направления пациентов на молекулярно-генетическое исследование генов, ответственных за развитие MODY. Данные подходы должны, с одной стороны, создавать условия для наибольшей идентификации случаев MODY, с другой — обеспечивать высокий процент положительных тестов. Вопрос о необходимости проведения дифференциальной диагностики СД1 с MODY возникает в случаях длительного периода клинико-лабораторной ремиссии (более 6 мес) или при ранней доклинической диагностике СД1, при наличии

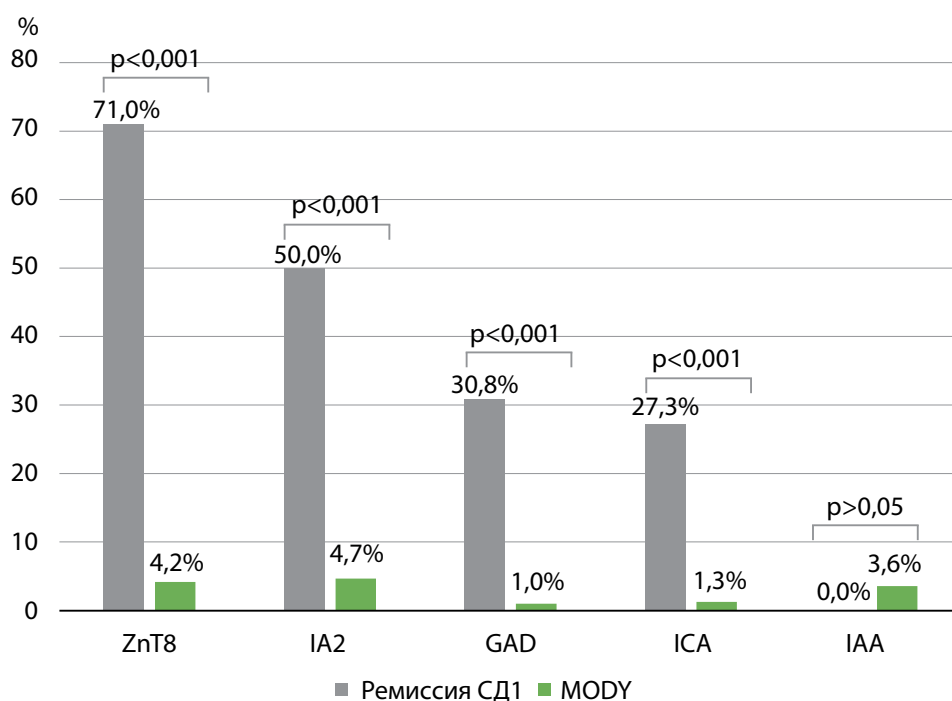


Рисунок 3. Частота выявления аутоантител у детей с ремиссией сахарного диабета 1 типа и диабета взрослого типа у молодых лиц (MODY).

отягощенной наследственности по СД, а также в случаях отсутствия специфических панкреатических АТ.

Целью данного исследования являлось определение дифференциально-диагностических критериев полной клинико-лабораторной ремиссии СД1 типа и MODY. Группа пациентов с СД1 включала пациентов с полной клинико-лабораторной ремиссией и с ранней доклинической диагностикой СД1. У детей длительность клинико-лабораторной ремиссии, как правило, не превышает полгода. Согласно рекомендациям ISPAD, длительный период «медового месяца» должен быть основанием для исключения MODY [1], в связи с чем в наше исследование были включены пациенты с длительностью заболевания более 6 мес. В группу с MODY были включены пациенты с гетерозиготными мутациями в генах, известных как приводящие к моногенным формам СД. Особенностью формирования данной выборки пациентов является преобладание в данной группе GCK-MODY, что обусловлено наибольшей встречаемостью данного подтипа MODY в детском возрасте [10–12].

Ключевыми дифференциально-диагностическими критериями СД1 и MODY являются специфические АТ и наследственный анамнез, дополнительными критериями могут быть характер манифестации заболевания, показатели углеводного обмена. СД1 развивается в результате аутоиммунной агрессии организма к β -клеткам поджелудочной железы. У 85–93% пациентов с СД1 определяется положительный титр специфических АТ [13, 14], однако отрицательный титр не исключает наличие у пациента СД1. Отсутствие панкреатических АТ является одним из основных критериев для проведения молекулярно-генетического анализа с целью дифференциальной диагностики с моногенными формами СД [15]. В нашем исследовании у пациентов с СД1 выявление специфических панкреатических АТ позволило исключить MODY у 77,8% пациентов, причем наибольшее дифференциально-диагностическое значение показали АТ к ZnT8 и IA2, которые выявлялись у пациентов с СД1 чаще, чем GAD, ICA, IAA. Полученные данные согласуются с результатами V. Bravis и соавт. [13]. В шведском педиатрическом исследовании изучена дифференциально-диагностическая роль GAD, IA2, ZnT8. В данное исследование были включены 3933 пациента с СД в возрасте от 1 года до 18 лет, у всех были исследованы специфические панкреатические АТ. Молекулярно-генетическое исследование проведено 76 пациентам с отрицательным титром АТ с фенотипом MODY и 227 серонегативным пациентам без фенотипа MODY, диагноз подтвержден в 34 и 12 случаях соответственно. Группу контроля составили 182 пациента с положительным титром АТ, MODY не выявлен ни у одного пациента. Таким образом, в данной работе продемонстрирована необходимость проведения иммунологического обследования перед генетическим анализом [16].

Однако у пациентов с СД и положительным титром АТ MODY не может быть полностью исключен. При наличии клинической картины MODY пациентов следует направлять на молекулярно-генетическое исследование. В данном исследовании 11,4% пациентов с MODY были серопозитивными. Следует отметить, что у пациентов с MODY определялось не более одного вида АТ, в то время как у 44,5% пациентов с ремиссией СД1 выявлялось 2 и более типов АТ. По данным литературы, у 1–25% пациентов с MODY отмечалось носительство АТ [17–19]. В работе

T. McDonald и соавт. исследование АТ GAD, IA2 проведено у 508 пациентов с MODY, и у 5 из них были выявлены АТ (менее 1%). Все пациенты были серопозитивны только по одному типу АТ. Низкая частота выявления АТ в данном исследовании связана с предварительным скринингом пациентов на специфические панкреатические АТ перед направлением на генетическое исследование. При выявлении АТ при MODY обсуждается возможное сочетание моногенного СД и СД1, поэтому необходимо наблюдение за данной группой пациентов [19]. Таким образом, исследование специфических панкреатических АТ целесообразно проводить перед проведением молекулярно-генетического исследования. При выявлении одного типа АТ решение о необходимости генетического исследования должно приниматься на основании комплексного анализа клинических и лабораторных характеристик. При наличии более одного вида АТ выявление мутаций в генах, характерных для MODY, маловероятно.

У пациентов с MODY, по сравнению с пациентами с ремиссией СД1, значимо чаще в наследственном анамнезе отмечались случаи СД у родителей, сибсов и родственников 2-й степени родства. Аналогичные данные получены в 5-летнем педиатрическом национальном исследовании, проведенном в Швеции, — СД у родителей был диагностирован в 12% при СД1 и 63% при MODY ($p=6 \times 10^{-5}$) [16]. По данным литературы, у 12,2–15% пациентов с СД1 типа диагностированы различные нарушения углеводного обмена у родственников 1-й степени родства [13, 20]. В нашем исследовании выявлена более высокая частота СД у родственников 1-й степени родства в группе пациентов с СД1 по сравнению с литературными данными — 22%. V. Bravis и соавт. показали, что у пациентов с отягощенным наследственным анамнезом по СД (у родителей или сибсов) риск манифестации СД1 с кетоацидозом был ниже, а вероятность развития ремиссии выше, чем у пациентов с СД1 без отягощенной наследственности, что может быть связано с повышенной осведомленностью о симптомах СД и более ранней диагностикой СД, когда сохранен резерв β -клеток [13].

У большинства пациентов в нашем исследовании нарушения углеводного обмена были диагностированы на доклинической стадии — 98,2% при MODY и 61,1% при полной клинико-лабораторной ремиссии СД1. Лишь у 1 пациента с ремиссией был ДКА при манифестации (2,8%) и у 7 пациентов (19,4%) — кетоз. Умеренные клинические симптомы СД отмечались у 2 пациентов с гетерозиготной мутацией в гене GCK, в том числе у одной пациентки с повышенным уровнем АТ, таким образом, в данном случае можно говорить о сочетании GCK-MODY с аутоиммунным СД. Мягкий характер манифестации СД1 является предрасполагающим фактором к развитию ремиссии СД. ДКА при манифестации СД в детском возрасте снижает вероятность развития ремиссии, что обусловлено взаимосвязью между развитием ДКА и количеством резидуальной β -клеточной массы [21, 22]. В исследовании DPV, проведенном в Германии и Австрии, проанализированы данные 3657 детей с СД1. Показано, что у детей, у которых развивалась частичная клинико-лабораторная ремиссия, частота ДКА была статистически значимо ниже и составляла 13%, в то время как у детей с СД1 без ремиссии частота ДКА составила 21% [14]. В исследовании S. Bowden и соавт. также отмечалась более высокая частота ДКА у детей без

ремиссии — 49,5% по сравнению со случаями СД1 с ремиссией — 18,3% [22]. Для наиболее распространенных форм MODY (GCK-MODY, HNF1A-MODY, HNF4A-MODY) характерна асимптоматическая диагностика нарушений углеводного обмена или возможны мягкие клинические проявления СД [10, 15, 23]. Острая манифестация MODY описана при гетерозиготных мутациях в генах *NEUROD1*, *PDX1*, *INS* [24].

Помимо характера манифестации, значимыми факторами развития ремиссии СД1 являются возраст дебюта заболевания и пол [5, 14, 21, 25]. В нашем исследовании пациенты с ремиссией СД1 были старше пациентов с MODY. В группе пациентов с MODY наиболее часто (в 42,1% случаев) СД был диагностирован до 7 лет, в то время для ремиссии СД1 был характерен дебют в предпубертатном (38,9%) и пубертатном возрасте (38,9%). По данным различных исследований, возраст на момент диагностики СД1 оказывает значимое влияние на вероятность развития ремиссии. Частота развития частичной ремиссии у детей раннего возраста (до 2–5 лет) невысока и составляет 16,7–27,4%, у детей старше 5 лет — 37,1–42,1%. Наиболее часто, в 56,6%, ремиссия развивается при дебюте СД в предпубертатном и постпубертатном возрасте [22, 25–28]. Возраст диагностики MODY варьирует в зависимости от подтипа MODY. При GCK-MODY, который превалирует в исследованной нами выборке MODY, нарушения углеводного обмена могут быть выявлены уже в первые дни жизни [29], и, как правило, возраст диагностики СД совпадает с возрастом исследования гликемии, медиана возраста диагностики составляет 7,6 года [30]. При других формах MODY возраст диагностики нарушений углеводного обмена выше: средний возраст диагностики нарушений углеводного обмена при MODY-HNF1A и MODY-HNF4A составляет 18–25 лет [31], MODY-HNF1B — 16 лет [32]. Таким образом, наличие стойкой ремиссии СД у детей раннего возраста может служить дополнительным основанием для проведения дифференциальной диагностики типа СД.

Для пациентов с ремиссией СД1 более характерна гипергликемия при проведении ПГТТ, а для пациентов с MODY — гипергликемия натощак при ПГТТ, что, вероятно, обусловлено преобладанием в группе с MODY пациентов с гетерозиготными мутациями в гене *GCK*, для которых типичен данный тип гликемической кривой [29, 30]. Уровень HbA_{1c} у пациентов с ремиссией СД1 был ниже, чем у пациентов с MODY, что, вероятно, говорит о большем влиянии гликемии натощак на средний уровень глюкозы.

Определение С-пептида широко используется для оценки функции β -клеток [33]. Выявление сохранной секреции С-пептида является одним из оснований для проведения дифференциальной диагностики между

СД1 и моногенными формами СД [15]. В настоящем исследовании не выявлено различий между базальным и стимулированными уровнями С-пептида у пациентов с ремиссией СД1 и MODY. Таким образом, определение С-пептида как натощак, так и в процессе проведения ПГТТ у детей с СД без потребности в инсулине не позволяет дифференцировать СД1 и MODY.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наибольшую значимость для проведения дифференциальной диагностики СД1 и MODY при длительном инсулиннезависимом периоде у детей с СД показали АТ ZnT8 и IA2. При отсутствии АТ рекомендовано проведение молекулярной диагностики. При выявлении только одного типа АТ решение о необходимости молекулярно-генетического анализа должно проводиться на основании комплексного анализа фенотипических характеристик пациента, включая данные наследственного анамнеза, особенности манифестации, показатели углеводного обмена.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания «Персонализированный подход к прогнозированию развития и дифференциальной диагностике сахарного диабета 1 типа у детей и подростков», регистрационный номер АААА-А20-120012190131-9.

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

Участие авторов. Сечко Е.А. — концепция и дизайн исследования, набор материала, написание текста, получение, анализ, статистическая обработка и интерпретация полученных данных; Романенкова Е.М. — набор материала, написание и редактирование текста, получение, анализ, статистическая обработка и интерпретация полученных данных; Еремина И.А. — набор материала, написание и редактирование текста, получение, анализ и интерпретация полученных данных; Зильберман Л.И. — набор материала, редактирование текста, получение, анализ и интерпретация полученных данных; Никанкина Л.В. — выполнение лабораторных исследований; Зураева З.Т. — выполнение лабораторных исследований; Безлепкина О.Б. — редактирование текста; Петеркова В.А. — редактирование текста; Лаптев Д.Н. — концепция и дизайн исследования, набор материала, написание и редактирование текста, получение, анализ, статистическая обработка и интерпретация полученных данных. 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. Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, et al. ISPAD Clinical practice consensus guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(S27):7–19. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12773>
2. Sosenko JM, Skyler JS, Herold KC, Palmer JP. The Metabolic Progression to Type 1 Diabetes as Indicated by Serial Oral Glucose Tolerance Testing in the Diabetes Prevention Trial–Type 1. *Diabetes*. 2012;61(6):1331–1337. doi: <https://doi.org/10.2337/db11-1660>
3. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, et al. Staging Presymptomatic Type 1 Diabetes: A Scientific Statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2015;38(10):1964–1974. doi: <https://doi.org/10.2337/dc15-1419>
4. Lombardo F, Valenzise M, Wasniewska M, et al. Two-year prospective evaluation of the factors affecting honeymoon frequency and duration in children with insulin dependent diabetes mellitus: the key-role of age at diagnosis. *Diabetes Nutr Metab*. 2002;15(4):246–251.

5. Abdul-Rasoul M, Habib H, Al-Khouly M. "The honeymoon phase" in children with type 1 diabetes mellitus: frequency, duration, and influential factors. *Pediatr Diabetes*. 2006;7(2):101-107. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-543X.2006.00155.x>
6. Akirav E, Kushner JA, Herold KC. Beta-cell mass and type 1 diabetes: going, going, gone? *Diabetes*. 2008;57(11):2883-2888. doi: <https://doi.org/10.2337/db07-1817>
7. Pihoker C, Gilliam LK, Ellard S, et al. Prevalence, Characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in HNF1A, HNF4A, and glucokinase: results from the SEARCH for diabetes in youth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(10):4055-4062. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1279>
8. Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, et al. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? *Diabetologia*. 2010;53(12):2504-2508. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1799-4>
9. Гиоева О.А., Колодкина А.А., Васильев Е.В., и др. Наследственный вариант сахарного диабета, обусловленного дефектом гена NEUROD1 (MODY6): первое описание в России // *Проблемы Эндокринологии*. — 2016. — Т. 62. — №3. — С. 16 — 20. [Gioeva OA, Kolodkina AA, Vasilyev EV, et al. Hereditary variant of diabetes mellitus caused by a defect of the NEUROD1 gene (MODY6): the first description in Russia. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(3):16-20. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201662316-20>
10. Кураева Т.Л., Сечко Е.А., Зильберман Л.И., и др. Молекулярно-генетические и клинические варианты MODY2 и MODY3 у детей в России // *Проблемы эндокринологии*. — 2015. — Т. 61. — №5. — С. 14-25. [Kuraeva TL, Sechko EA, Zilberman LI, et al. Molecular genetic and clinical variants MODY2 and MODY3 in children in Russia. *Problems of Endocrinology*. 2015;61(5):14-25. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201561514-25>
11. Mozzillo E, Salzano G, Barbetti F, et al. Survey on etiological diagnosis of diabetes in 1244 Italian diabetic children and adolescents: Impact of access to genetic testing. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;107(3):e15-e18. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2015.01.003>
12. Fendler W, Borowiec M, Baranowska-Jazwiecka A, et al. Prevalence of monogenic diabetes amongst Polish children after a nationwide genetic screening campaign. *Diabetologia*. 2012;55(10):2631-2635. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2621-2>
13. Bravis V, Kaur A, Walkey HC, et al. Relationship between islet autoantibody status and the clinical characteristics of children and adults with incident type 1 diabetes in a UK cohort. *BMJ Open*. 2018;8(4):e020904. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-020904>
14. Nagl K, Hermann JM, Plamper M, et al. Factors contributing to partial remission in type 1 diabetes: analysis based on the insulin dose-adjusted HbA1c in 3657 children and adolescents from Germany and Austria: Partial remission based on IDAA1c. *Pediatr Diabetes*. 2017;18(6):428-434. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12413>
15. Hattersley AT, Greeley SAW, Polak M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19:47-63. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12772>
16. Carlsson A, Shepherd M, Ellard S, et al. Absence of islet autoantibodies and modestly raised glucose values at diabetes diagnosis should lead to testing for MODY: Lessons from a 5-year pediatric Swedish National Cohort Study. *Diabetes Care*. 2020;43(1):82-89. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-0747>
17. Schober E, Rami B, Grabert M, et al. Phenotypical aspects of maturity-onset diabetes of the young (MODY diabetes) in comparison with Type 2 diabetes mellitus (T2DM) in children and adolescents: experience from a large multicentre database. *Diabet Med*. 2009;26(5):466-473. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2009.02720.x>
18. Urbanová J, Rypáčková B, Procházková Z, et al. Positivity for islet cell autoantibodies in patients with monogenic diabetes is associated with later diabetes onset and higher HbA_{1c} level. *Diabet Med*. 2014;31(4):466-471. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.12314>
19. McDonald TJ, Colclough K, Brown R, et al. Islet autoantibodies can discriminate maturity-onset diabetes of the young (MODY) from Type 1 diabetes: Pancreatic autoantibodies can discriminate MODY from Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2011;28(9):1028-1033. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2011.03287.x>
20. Parkkola A, Härkönen T, Ryhänen SJ, et al. The Finnish pediatric diabetes register. extended family history of type 1 diabetes and phenotype and genotype of newly diagnosed children. *Diabetes Care*. 2013;36(2):348-354. doi: <https://doi.org/10.2337/dc12-0445>
21. Kara Ö, Esen İ, Tepe D. Factors influencing frequency and duration of remission in children and adolescents newly diagnosed with type 1 diabetes. *Med Sci Monit*. 2018;24:5996-6001. doi: <https://doi.org/10.12659/MSM.908450>
22. Bowden SA, Duck MM, Hoffman RP. Young children (<5 yr) and adolescents (>12 yr) with type 1 diabetes mellitus have low rate of partial remission: diabetic ketoacidosis is an important risk factor. *Pediatr Diabetes*. 2008;9(3pt1):197-201. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2008.00376.x>
23. Овсянникова А.К., Шахтштейнер Е.В., Иванощук Д.Е., и др. Течение сахарного диабета взрослого типа у молодых лиц старше 18 лет, обусловленного мутацией гена глюкокиназы (GCK-MODY): данные проспективного наблюдения // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №2. — С. 133-140. [Ovsyannikova AK, Shakhshneider EV, Ivanoshchuk DE, et al. GCK-MODY diabetes course in persons over 18 years of age: prospective observation. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(2):133-140. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM1231924>
24. Aarthy R, Aston-Mourney K, Mikocka-Walus A, et al. Clinical features, complications and treatment of rarer forms of maturity-onset diabetes of the young (MODY) — A review. *J Diabetes Complications*. 2021;35(1):107640. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2020.107640>
25. Bonfanti R, Bognetti E, Meschi F, et al. Residual beta-cell function and spontaneous clinical remission in type 1 diabetes mellitus: the role of puberty. *Acta Diabetol*. 1998;35(2):91-95. doi: <https://doi.org/10.1007/s005920050110>
26. Muhammad BJ, Swift PGF, Raymond NT, Botha JL. Partial remission phase of diabetes in children younger than age 10 years. *Arch Dis Child*. 1999;80(4):367-369. doi: <https://doi.org/10.1136/ad.80.4.367>
27. Komulainen J, Kulmala P, Savola K, et al. Clinical, autoimmune, and genetic characteristics of very young children with type 1 diabetes. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. *Diabetes Care*. 1999;22(12):1950-1955. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.22.12.1950>
28. Hathout EH, Hartwick N, Fagoaga OR, et al. Clinical, Autoimmune, and HLA Characteristics of Children Diagnosed With Type 1 Diabetes Before 5 Years of Age. *Pediatrics*. 2003;111(4):860-863. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.111.4.860>
29. Chakera AJ, Steele AM, Gloyn AL, et al. Recognition and Management of Individuals With Hyperglycemia Because of a Heterozygous Glucokinase Mutation. *Diabetes Care*. 2015;38(7):1383-1392. doi: <https://doi.org/10.2337/dc14-2769>
30. Сечко Е.А., Кураева Т.Л., Зильберман Л.И., и др. Неиммунный сахарный диабет у детей, обусловленный гетерозиготными мутациями в гене глюкокиназы (GCK-MODY): анализ данных 144 пациентов // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №2. — С. 145-154. [Sechko EA, Kuraeva TL, Zilberman LI, et al. Non-immune diabetes mellitus in children due to heterozygous mutations in the glucokinase gene (GCK-MODY): data of 144 patients. *Diabetes mellitus*. 2022;25(2):145-154. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12819>
31. Harries LW, Ellard S, Stride A, et al. Isoforms of the TCF1 gene encoding hepatocyte nuclear factor-1 alpha show differential expression in the pancreas and define the relationship between mutation position and clinical phenotype in monogenic diabetes. *Hum Mol Genet*. 2006;15(14):2216-2224. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddl147>
32. Madariaga L, García-Castaño A, Ariceta G, et al. Variable phenotype in HNF1B mutations: extrarenal manifestations distinguish affected individuals from the population with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Clin Kidney J*. 2019;12(3):373-379. doi: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfy102>
33. Романенкова Е.М., Еремина И.А., Титович Е.В., и др. Уровень С-пептида и распространенность панкреатических аутоантител у детей с сахарным диабетом 1 типа при разной длительности заболевания // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №2. — С. 155-165. [Romanenkova EM, Eremina IA, Titovich EV, et al. C-peptide levels and the prevalence of islets autoantibodies in children with type 1 diabetes mellitus with different duration of the disease. *Diabetes mellitus*. 2022;25(2):155-165. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12843>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Сечко Елена Александровна**, к.м.н. [Elena A. Sechko, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8181-5572>; Researcher ID: S-4114-2016; Scopus Author ID: 55880018700; eLibrary SPIN: 4608-5650; e-mail: elena.sechko@bk.ru

Романенкова Елизавета Михайловна [Elizaveta M. Romanenkova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0123-8857>; Researcher ID: AAB-7186-2021; eLibrary SPIN: 6190-0118; e-mail: romanenkova@list.ru

Еремина Ирина Александровна, к.м.н. [Irina A. Eremina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7021-1151>; Researcher ID: S-3979-2016; Scopus Author ID: 6701334405; eLibrary SPIN: 9411-4710; e-mail: ieremina58@gmail.com

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

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

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

Безлепкина Ольга Борисовна, д.м.н. [Olga B. Bezlepkin, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9621-5732>; Researcher ID: B-6627-2017; Scopus Author ID: 6507632848; eLibrary SPIN: 3884-0945; e-mail: olgabezlepkin@mail.ru

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

Лаптев Дмитрий Никитич, д.м.н. [Dmitry N. Laptev, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4316-8546>; Researcher ID: O-1826-2013; Scopus Author ID: 24341083800; e-library SPIN: 2419-4019; e-mail: laptevdn@ya.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Сечко Е.А., Романенкова Е.М., Еремина И.А., Зильберман Л.И., Никанкина Л.В., Зураева З.Т., Безлепкина О.Б., Петеркова В.А., Лаптев Д.Н. Роль специфических панкреатических антител в дифференциальной диагностике полной клинико-лабораторной ремиссии сахарного диабета 1 типа и MODY у детей // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №5. — С. 449-457. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12921>

TO CITE THIS ARTICLE:

Sechko EA, Romanenkova EM, Eremina IA, Zilberman LI, Nikankina LV, Zuraeva ZT, Peterkova VA, Bezlepkin OB, Laptev DN. The role of specific pancreatic antibodies in the differential diagnosis of complete clinical and laboratory remission of type 1 diabetes mellitus and MODY in children. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(5):449-457. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12921>

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 гипопифиза, надпочечников, половых желез) и др.

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

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

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

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА ПОСЛЕ ПЕРЕВОДА НА СВЕРХБЫСТРОДЕЙСТВУЮЩИЙ ИНСУЛИН АСПАРТ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СИСТЕМ МОНИТОРИРОВАНИЯ ГЛЮКОЗЫ В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ



© Я.В. Гирш^{1*}, А.В. Кияев^{2,3}, М.А. Словак³, И.В. Корнева³, И.А. Промин³, Н.А. Юсупова¹, Л.И. Савельев^{2,3}

¹Сургутский государственный университет, Сургут

²Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург

³Областная детская клиническая больница, Екатеринбург

ОБОСНОВАНИЕ. Постпрандиальная гипергликемия вносит существенный вклад в недостижение гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1). Не менее четверти пациентов забывают вводить инсулин перед едой 1 раз в неделю, а более 40% вводят болюсный инсулин непосредственно перед едой, что не соответствует фармакокинетическим эффектам инсулинов ультракороткого профиля и определяет необходимость использования инсулинов с лучшей имитацией физиологической секреции.

ЦЕЛЬ. Дать оценку влияния сверхбыстродействующего инсулина аспарт (БДиАсп) на современные параметры гликемического контроля у детей с СД1 после перевода с инсулина аспарт (иАсп) с использованием систем мониторинга глюкозы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Иницировано многоцентровое наблюдательное 12-недельное проспективное открытое неконтролируемое сравнительное исследование, в которое вошли пациенты с неудовлетворительным контролем СД1 ($n=44$), разделенные на подгруппы терапии множественными инъекциями инсулина (МИИ) (инсулин деглудек и иАсп) и постоянной подкожной инфузии инсулина (ППИИ) на иАсп. Проведено три 14-дневных флеш-мониторинга глюкозы (ФМГ): до перевода пациентов на БДиАсп, через 2 и 12 нед после. Основные конечные показатели: динамика уровня HbA_{1c} через 2 и 12 нед относительно исходного значения, анализ изменения параметров 5 диапазонов уровня глюкозы по данным ФМГ через 2 и 12 нед после перевода. Дополнительно исследовались: изменение суточной дозы инсулина, количество эпизодов нетяжелых и тяжелых гипогликемий, нежелательные явления, возникшие во время наблюдения.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Через 2 нед после перевода с иАсп на БДиАсп во всех группах пациентов увеличилось время нахождения в целевом диапазоне уровня глюкозы (TIR) с 53% [44,3; 66,5] до 57% [47,4; 71,0] ($p\text{-value}=0,010$) и уменьшился показатель времени нахождения выше целевого диапазона (TAR) с 38% [24,8; 50,2] до 30,5% [22,0; 45,0] ($p\text{-value}=0,0124$) при статистически недостоверном уменьшении показателя времени нахождения ниже целевого диапазона (TBR). Те же тенденции продолжились сохраняться и в показателях через 12 нед, хотя и не достигнув статистической значимости при достоверном уменьшении эпизодов гипогликемии $<3,9$ ммоль/л в неделю, что привело к улучшению контроля СД1: снижению HbA_{1c} с 8,15 до 7,75% ($p\text{-value}=0,0224$), более выраженному в группе пациентов на ППИИ — с 7,9 до 7,5% ($p\text{-value}=0,028$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Перевод с иАсп на БДиАсп в рутинной клинической практике в режимах МИИ и ППИИ у детей и подростков с СД1 позволяет добиваться лучших показателей контроля гликемии по сравнению с прандиальным аналогом инсулина предыдущего поколения иАсп, что ассоциировано с увеличением или тенденцией к увеличению показателя TIR и снижением или тенденцией к снижению показателей TAR, а также достоверному снижению количества эпизодов гипогликемии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 1 типа; дети; гликемия; непрерывный мониторинг; инсулин сверхбыстрого действия.

COMPARATIVE ASSESSMENT OF MODERN PARAMETERS OF GLYCEMIC CONTROL IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES AFTER SWITCHING TO FAST-ACTING INSULIN ASPART USING FLASH GLUCOSE MONITORING IN REAL CLINICAL PRACTICE

© Yana V. Girsh^{1*}, Aleksey V. Kiyaev^{2,3}, Maria A. Slovak³, Irina V. Korneva³, Ivan A. Promin³, Naina A. Yusupova¹, Leonid I. Savelyev^{2,3}

¹Surgut State University, Surgut, Russia

²Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

³Regional Children's Clinical Hospital, Yekaterinburg, Russia

BACKGROUND: Postprandial hyperglycaemia contributes significantly to the lack of glycaemic control in patients with type 1 diabetes mellitus (DM1). At least a quarter of patients forget to inject insulin before meals once a week, and more than 40% of them inject bolus insulin immediately before meals, which does not correspond to the pharmacokinetic effects of ultrashort insulins and determines the need to use insulins with better imitations of physiological insulin secretion.



AIM: To assess the effect of fast acting insulin aspart (FIAsp) on the current parameters of glycaemic control in children with DM1 after switching from insulin Asp (iAsp) using continuous glucose monitoring.

MATERIALS AND METHODS: A multicenter observational 12-week prospective open-label uncontrolled comparative study was initiated. A group of insufficiently controlled patients were identified ($n = 48$) including a group on multiple insulin injections therapy (MII) (insulin degludec and IAsp) and a group on continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) of iAsp. Three 14-day flash glucose monitoring (FMG) were performed: before transferring patients to FiAsp and after 2 and 12 weeks of the transfer. Key endpoints: HbA1c after 2 and 12 weeks on FiAsp relative to baseline, analysis of 5 FMG target glucose ranges, presented as an ambulatory glycemic profile. Additional indicators: dynamics of insulin daily dose, frequency of glucose self-monitoring, the number of severe hypoglycemia, adverse events that occurred during treatment.

RESULTS: 2 weeks after the transfer from IAsp to FiAsp, TIR increased in the entire group of patients: from 53% [44.3; 66.5] to 57% [47.4; 71.0] (p -value = 0.010) and TAR decreased from 38% [24.8; 50.2] to 30.5% [22.0; 45, 0] (p -value = 0.0124). Maintaining and increase time spent in the target glucose ranges during a 12-week observation period, in parallel with a significant decrease in hypoglycemic episodes <3.9 mmol / L per week, on FiAsp therapy naturally leads to an improvement in diabetes control: a decrease in HbA1c from 8.15% up to 7.75% (p -value = 0.0224), more pronounced in the group of patients on CSII — from 7.9% to 7.5% (p -value = 0.028).

CONCLUSION: Switching from IAsp to BDIAsp in routine clinical practice in the MII and CSII regimen in children and adolescents with type 1 diabetes allows achieving better glycemic control compared to the previous generation prandial insulin analog Iasp. The better diabetes control is associated with an increase or a trend towards an increase in TIR and a decrease or a trend towards a decrease in TAR and TBR, as well as a significant decrease in episodes of hypoglycemia.

KEYWORDS: type 1 diabetes mellitus; children; glycemia; flash glucose monitoring; fast-acting insulin

ВВЕДЕНИЕ

Большую часть времени (не менее 12 ч) пациенты с сахарным диабетом (СД) находятся в постпрандиальном состоянии. В этой связи уровень постпрандиальной гликемии (ППГ) вносит существенный вклад в общий контроль гликемии и является важнейшим аспектом оптимизации гликемического контроля у пациентов с СД [1, 2]. Учитывая, что у здоровых людей секреция прандиального инсулина стартует сразу после приема пищи и тем самым контролирует уровень ППГ [3], достижение близкой к естественной фармакокинетики экзогенных инсулинов является наиболее важной задачей [4].

Современные ультракороткие аналоги инсулина значительно превосходят человеческие инсулины по скорости всасывания и началу действия. Однако и их скорость всасывания остается недостаточной для компенсации ППГ при их применении непосредственно перед приемом пищи. Наибольшая эффективность действия этих инсулинов по снижению ППГ достигается при введении за 15–30 мин до приема пищи. Однако более 40% пациентов вводят болюсный инсулин непосредственно перед едой. Кроме того, во многих исследованиях показано, что не менее четверти пациентов полностью забывают вводить инсулин перед едой 1 раз в неделю и чаще [5].

В последние годы появилась новая группа инсулинов — сверхбыстродействующие аналоги инсулина. Препарат Фиасп® — сверхбыстродействующий инсулин аспарт (БДиАсп) — аналог человеческого инсулина, который разработан для введения непосредственно перед приемом пищи. Введение в химическую структуру препарата никотинамида (витамина В₃) приводит к увеличению числа мономеров инсулина сразу после подкожного введения препарата, а также к временному местному сосудорасширяющему эффекту, что дополнительно увеличивает скорость всасывания молекул инсулина [6]. Эти эффекты обеспечивают более быстрое всасывание инсулина и приводят к более раннему началу его дей-

ствия, более выраженному гипогликемическому эффекту в ранний постпрандиальный период по сравнению с прандиальным инсулиновым аналогом предыдущего поколения — препаратом иАсп [6–8].

Фармакологические свойства БДиАсп изучались в ряде клинических исследований с участием пациентов как с СД 1 типа (СД1), так и СД 2 типа (СД2) [9–13]. Эугликемические клэмп-исследования подтвердили, что БДиАсп начинает действовать на 5 мин быстрее, достигая максимального уровня инфузии глюкозы на 11 мин раньше по сравнению с иАсп. При этом общий и максимальный гипогликемические эффекты БДиАсп и иАсп сопоставимы [10]. При применении БДиАсп разница по показателю снижения прироста концентрации глюкозы в течение 2 ч после приема пищи была большей и статистически значимой ($-0,67$ ммоль/л; 95% доверительный интервал (ДИ) $-1,29$ – $-0,04$), а в течение 1 ч после приема пищи указанная разница составила $-1,18$ ммоль/л (95% ДИ $1,65$ – $-0,71$) [10].

Представленные параметры наглядно подтверждают не только более выраженный сахароснижающий эффект инсулина БДиАсп в первые 2 ч после прандиальной инъекции по сравнению с инсулиновым аналогом иАсп. Важно, что этот эффект смещается в более ранний диапазон времени после проведения инъекции, приближаясь все ближе к профилю действия эндогенного прандиального инсулина [10].

Описанные выше эффекты инсулина БДиАсп крайне важны, так как способствуют дополнительной профилактике ППГ. Доказано, что поздний гипогликемический эффект БДиАсп на 10% меньше по сравнению с иАсп [14, 15].

ПРИМЕНЕНИЕ ИНСУЛИНА БДИАСП В ГРУППАХ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Большая часть результатов исследования БДиАсп получена в ходе серии клинических исследований ONSET с лечением «до достижения цели». Данный подход не всегда применим в реальной клинической практике,

что послужило одной из причин проведения данного исследования [16–17].

Эффективность и безопасность БДиАсп до и после еды по сравнению с иАсп в комбинации с инсулином деглудек у детей и подростков с СД1 изучали в многоцентровом рандомизированном контролируемом клиническом исследовании ONSET 7 в течение 26 нед ($n=777$) [18]. Данное исследование показало, что БДиАсп, вводившийся как за 0–2 мин до еды, так и через 20 мин после начала еды, не уступал иАсп по своей эффективности. Более того, использование БДиАсп до приема пищи показало значимо лучший гликемический контроль в сравнении с иАсп, а также статистически значимое снижение показателя среднего прироста уровня глюкозы в течение 1 ч после приема пищи (завтрак, обед, ужин).

Этот эффект инсулина БДиАсп наблюдался без увеличения риска тяжелых или подтвержденных гипогликемий, а эффекты и профили безопасности были сопоставимы между всеми возрастными группами [17].

Данное исследование также подтвердило сопоставимость фармакокинетических свойств БДиАсп в детской и взрослой возрастных группах. Хотя другое исследование в различных возрастных группах: дети, подростки, взрослые показало более выраженный сахароснижающий эффект и более раннее время начала действия инсулин БДиАсп у детей при сопоставимых эффективности и безопасности [12, 19], что определяет необходимость проведения дальнейших исследований в детской возрастной группе.

В большинстве исследований, включающих сравнение БДиАсп и иАсп, оценка эффективности проводилась со стандартной пищевой нагрузкой [11, 12, 20, 21], без учета особенностей влияния БДиАсп на ППГ после потребления смешанных, сложных блюд с различным содержанием жиров, белков, углеводов, а также с учетом интервалов между инъекциями и приемом пищи в реальной клинической практике на фоне использования систем мониторинга гликемии.

Все вышеизложенное, а также ограниченное число исследований инсулина БДиАсп у детей и подростков в реальной клинической практике послужили основанием для проведения этого исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования: дать оценку влияния БДиАсп на параметры гликемического контроля у детей с СД1 после перевода с инсулина иАсп с использованием систем мониторинга гликемии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование проведено по единому протоколу на базе двух медицинских организаций (г. Екатеринбург, ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница», Областной центр детской эндокринологии; г. Сургут, БУ ХМАО-Югры «Сургутская городская клиническая больница»). Пациенты включались в центры по территориальному принципу.

Время исследования. Исследование проведено в период с апреля 2021 года по октябрь 2021 г.

Критерии включения: возраст пациентов 4–17 лет (с учетом рекомендаций по использованию флеш-мониторирования глюкозы (ФМГ)), СД1, длительность заболевания СД1 >1 года, гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) <9,0%, многократные инъекции инсулина (МИИ) с использованием базального аналога инсулина деглудек 1 раз в сутки или постоянная подкожная инфузия инсулина (ППИИ) не менее 3 мес. на инсулиновом аналоге иАсп, комплаентный пациент или его законный представитель.

Критерии исключения: наличие тяжелых заболеваний печени, почек, нарушений всасывания, патологии надпочечников и щитовидной железы, нерегулярное проведение ФМГ (использование данных датчика менее 50%), гиперчувствительность к препаратам инсулина, возникновение эпизодов диабетического кетоацидоза, требующего госпитализации, перевод на ППИИ в течение исследования. Уровень HbA_{1c} более 9,0% также служил критерием исключения, учитывая необходимость предварительной коррекции инсулинотерапии у пациентов.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции произвольный.

Дизайн исследования

Обсервационное многоцентровое 12-недельное проспективное открытое неконтролируемое сравнительное исследование в реальной клинической практике на территории Уральского федерального округа и ХМАО-Югры.

Описание медицинского вмешательства

В исследование исходно включены 48 пациентов. Определены 2 подгруппы в зависимости от режимов терапии. 1-я подгруппа — пациенты с СД1 на базис-болюсном режиме терапии МИИ; 2-я подгруппа — пациенты на ППИИ.

Пациенты с СД1 на базис/болюсном режиме терапии МИИ получали базальный аналог инсулина сверхдлительного действия деглудек не менее 3 мес. в одно и то же время каждый день. Болюсный инсулин иАсп пациенты вводили перед каждым из 3 основных приемов пищи, длительность паузы перед приемом пищи составляла 5–20 мин. в зависимости от соотношения белков/жиров/углеводов в рационе. Расчет дозы производился самим пациентом или его родителями. При необходимости пациентам было разрешено введение дополнительной дозы болюсного инсулина.

Пациенты на ППИИ исходно получали терапию иАсп с программированием базального режима (40–60% суточной дозы инсулина) и болюсного введения инсулина с расчетом доз с использованием количества хлебных единиц, корректирующего фактора, углеводного коэффициента. Все пациенты обучены базовым расчетам базисного и болюсного режимов, типам болюсов, временной базальной скорости.

Пациенты обеих подгрупп должны были регулярно использовать систему мониторинга глюкозы (ФМГ системой FreeStyle Libre). Предусмотрено проведение 3 14-дневных ФМГ: до перевода пациентов на БДиАсп, через 2 и 12 нед. после перевода на БДиАсп. Самоконтроль гликемии осуществлялся пациентами с помощью индивидуальных глюкометров от 2 до 10 раз в течение дня.

Основные конечные показатели

Уровень HbA_{1c} через 12 нед исследования относительно исходного значения, а также время нахождения

в 5 диапазонах уровня глюкозы по данным ФМГ: TIR (time in range — время в целевом диапазоне 3,9–10 ммоль/л); TBR 1 (time below range — время в диапазоне ниже целевого <3,9 ммоль/л — уровень 1); TBR 2 (time below range — время в диапазоне ниже целевого <3,0 ммоль/л — уровень 2); TAR 1 (time above range — время нахождения в диапазоне выше целевого >10,0 ммоль/л — уровень 1); TAR 2 (time above range — время нахождения в диапазоне выше целевого >13,9 ммоль/л — уровень 2) [11, 12, 20–22]. Все параметры ФМГ рассчитывались автоматически по отчетам [23], полученным на онлайн-платформе LibreView либо при очном визите к врачу.

Смена препарата и Асп на БДиАсп проводилась амбулаторно.

Дополнительные показатели

Динамика суточной дозы инсулина, количество эпизодов тяжелых и нетяжелых гипогликемий, возникших во время лечения, нежелательные явления и реакции в месте инъекции.

Самостоятельное измерение глюкозы участники исследования проводили с использованием глюкометров различных марок (Accu-Chek Performa, «Рош Диабетс Кеа Гмбх»; OneTouch Select Plus Flex, OneTouch Select Plus, «ЛайфСкан Раша»; Contour plus, Contour TS, «Асцензия диабетическая продукция»), откалиброванных в процессе производства для определения значений глюкозы в плазме крови. В ходе исследования использовали только диагностические исследования и способы мониторинга, применяемые в стандартной клинической практике.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных. Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов прикладных программ Analyse-it v5.51.1 (Analyse-it Software, Ltd., United Kingdom), STATISTICA 13.3 (StatSoft Inc., США) и Microsoft Excel. Проверку на нормальность распределения количественных показателей в группе проводили по критерию Колмогорова–Смирнова.

Описание количественных данных выполнено с использованием значений медианы (Me), квартильного интервала [25; 75 квартили], а также диапазона значений (Min–Max). Для сравнения двух или более связанных количественных признаков в выборке применяли критерий Уилкоксона (W) и дисперсионный анализ Фридмана (F). Показатели непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ) рассчитывали в соответствии с международными руководствами по показателям НМГ [24]. Для сравнения двух количественных признаков в независимых выборках применяли критерий Манна–Уитни (U). Для анализа различия двух качественных признаков в выборке использовали хи-квадрат Пирсона (χ^2). Корреляционный анализ выполнялся с помощью критериев Спирмана (S) и Пирсона (P). Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Фактор центра при дисперсионном анализе не учитывался. Распределение пациентов случайное. Фактор метода введения инсулина не был приоритетным, пациенты включались по желанию использовать новый инсулин.

Этическая экспертиза

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией [25], руководствами по надлежащей клинической практике [26], одобрено локальными этическими комитетами медицинских организаций по месту проведения исследования: локальный этический комитет БУ ХМАО-Югры «Сургутская городская клиническая больница», 02.04.2021 (протокол №7), локальный этический комитет ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», г. Екатеринбург, 09.04.2021 (протокол №60). Перед проведением исследования пациенты и их законные представители получали полную информацию об исследовании и подписывали форму информированного согласия.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов

В исследование были включены 48 пациентов (28 МИИ и 20 ППИИ). 4 пациента (3 из подгруппы МИИ и 1 из подгруппы ППИИ) выбыли из исследования по различным причинам: несоблюдение пациентами условий регулярного проведения ФМГ (2), перевод на помповую терапию в течение исследования (1), сложности коррекции терапии на фоне частых гипогликемий (избирательный аппетит ребенка). Завершили исследование 44 пациента, из которых 25 находились на МИИ, 19 — на ППИИ (рис. 1).

Сравнительная характеристика пациентов, завершивших наблюдение, в зависимости от разных режимов терапии, представлена в табл. 1. В подгруппе ППИИ пациенты имели более молодой возраст ($P=0,008$) и меньшую массу тела ($P=0,020$). Подгруппы не различались по суточной дозе инсулина ($P=0,303$). Наблюдаемая разница в исходных данных обусловлена случайностью, что часто встречается в исследованиях с небольшим размером выборки. По остальным исходным параметрам (распределение по полу, наличию пубертата, уровню HbA_{1c} , средней суточной дозе инсулина) пациенты двух подгрупп были сопоставимы. В структуре диабетических осложнений в группе пациентов диагностированы: непролиферативная диабетическая ретинопатия — 1 пациент, диабетическая полинейропатия дистальная сенсомоторная — 1 пациент, другие микрососудистые осложнения не встречались в исследуемой группе.

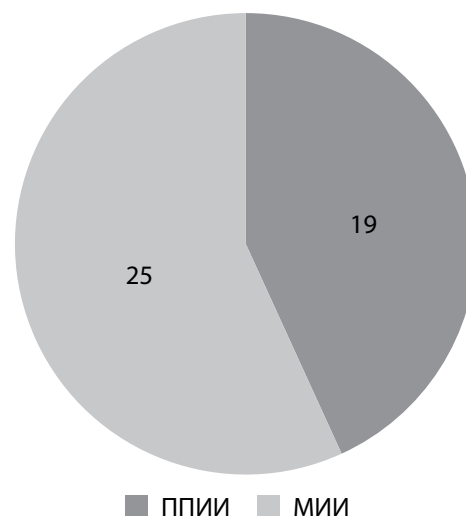


Рисунок 1. Распределение количества пациентов в подгруппах исследования.

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов, завершивших наблюдение на разных режимах инсулинотерапии (n=44)

Показатель	Вся группа Ме (квартили, диапазон)	Подгруппа МИИ Ме (квартили, диапазон)	Подгруппа ППИИ Ме (квартили, диапазон)	Сравнение
Возраст, лет	11 [9; 14] (4–17)	12 [10; 15] (4–17)	10 [8; 11] (4–16)	Mann-Whitney U Test — 2,63, P=0,008
Пол, м/ж, n	21/23	13/12 (52%)	8/11 (42,1%)	Chi-square — 0,42 P=0,515
Препубертат/ пубертат, n	10/34	3/22 (12%)	7/12 (37%)	Chi-square — 3,79 P=0,051
Масса тела, кг	39,5 [28; 50,5] (15–92)	45 [34; 54] (15–92)	32 [26; 43] (17–60)	Mann-Whitney U Test — 2,31, P=0,020
Длительность сахарного диабета, лет	4,5 [3; 7] (1–15)	2,0 [2; 4] (1–5)	5 [4; 8] (2–15)	Mann-Whitney U Test — 1,33, P=0,177
HbA _{1c} , %	8,15 [7,5; 8,5] (6,0–9,0)	8,2 [7,56; 8,53] (6,0–9,0)	7,9 [7,3; 8,5] (6,5–9,0)	Mann-Whitney U Test — 0,841, P=0,399
Суточная доза инсулина, Ед/кг	0,94 [0,77; 1,12] (0,45–2,14)	1,00 [0,78; 1,2] (0,45–2,14)	0,84 [0,75; 1,0] (0,58–1,50)	Mann-Whitney U Test — 2,06, P=0,303

Основные результаты исследования

В условиях реальной клинической практики в качестве базового параметра оценки динамики эффективности контроля СД использован показатель HbA_{1c}. Оценка конечной точки эффективности использования БДиАсп через 12 нед. после перевода всех пациентов (n=44) с инсулина аспарт показала статистически значимое снижение уровня HbA_{1c} с 8,15 до 7,75% (p-value=0,0224) (рис. 2).

При оценке динамики HbA_{1c} в подгруппах (МИИ и ППИИ) определены следующие различия: в группе на МИИ не выявлено статистически значимого снижения уровня HbA_{1c} за период 12 нед. — 8,20 против 8,00% (p=0,3173), тогда как подгруппа пациентов на ППИИ продемонстрировала значимое снижение уровня HbA_{1c} за 12 нед. наблюдения после перевода на БДиАсп — с 7,9 до 7,5% (p=0,028).

В настоящее время использования только HbA_{1c} недостаточно для отражения полной картины гликемического контроля у пациентов с СД, так как не учитывается вариабельность гликемии, влияние различных аспектов жизнедеятельности (режим дня, питание, физическая активность).

В клинической практике время нахождения в диапазонах (в пределах целевого диапазона, ниже, выше диапазона) является значимым показателем в оценке результатов терапии, которые дополняют HbA_{1c} для пациентов с СД. Целевые значения этих показателей рассматриваются как неотъемлемый компонент анализа данных НМГ для принятия повседневных терапевтических решений [23, 27]. Проведение трех 14-дневных ФМГ у пациентов до перевода на БДиАсп, через 2 и 12 нед. после перевода на БДиАсп позволило оценить динамику показателей целевых диапазонов.

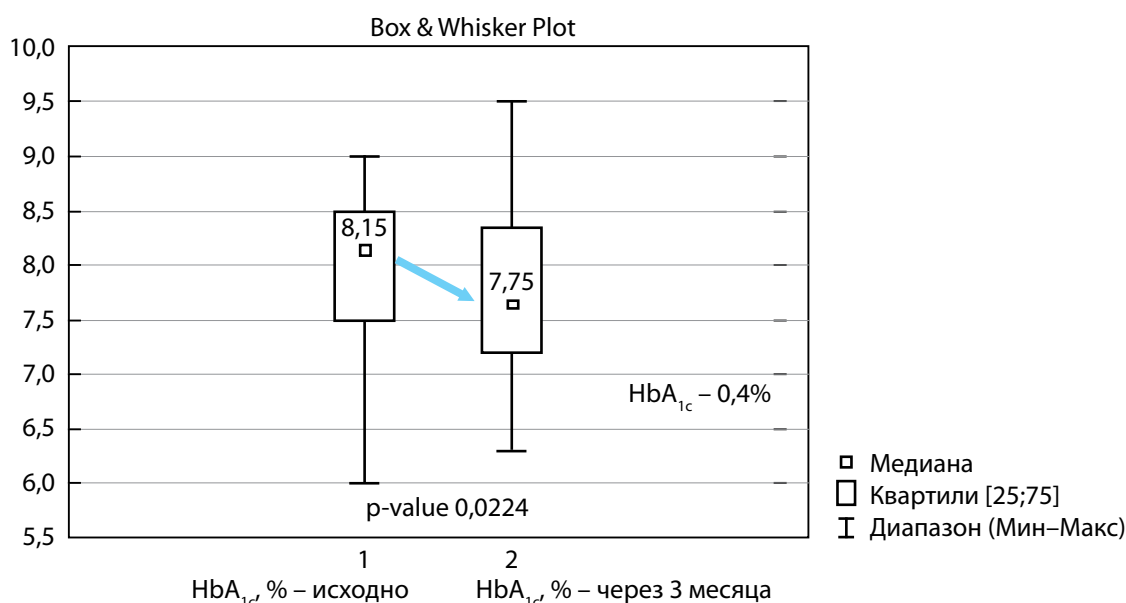


Рисунок 2. Динамика уровня гликированного гемоглобина после перевода с инсулина аспарт на сверхбыстродействующий инсулин аспарт (12 недель).

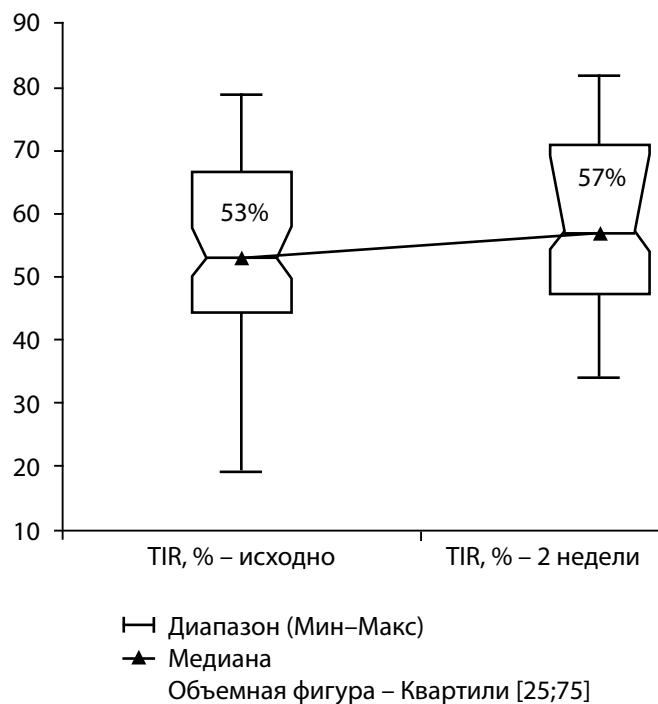


Рисунок 3. Изменения времени нахождения в целевом диапазоне через 2 недели после перевода на сверхбыстродействующий инсулин аспарт у всей группы пациентов.

ФМГ в общей группе исследования

Через 2 нед. после перевода на БДиАсп (табл. 2). Проведенное ФМГ через 2 нед. после перевода на БДиАсп показало статистически значимое увеличение TIR до 57% [47,4; 71,0], по сравнению с исходными 53% [44,3; 66,5], $p=0,010$ (рис. 3). Также уменьшилось время пребывания пациентов как в диапазоне гликемии более 10 ммоль/л (TAR 1) (с 38% [24,8; 50,2] до 30,5% [22,0; 45,0] ($p=0,0124$), так и других неблагоприятных диапазонах (TAR 2, TBR 2), однако не достигнув статистической значимости для последних.

Через 12 нед. после перевода на БДиАсп (табл. 2). К 12-й неделе TIR увеличилось при неизменном TBR 1 и снизившихся показателях TAR 1 и 2, а также TBR 2. При этом все указанные показатели не достигли статистической значимости.

Таким образом, продемонстрированный через 2 нед. после перевода на БДиАсп положительный тренд увеличения TIR и снижения TAR 1, TAR 2 и TBR 2 при неизменном TBR 1 имел место и через 12 нед. после перевода на БДиАсп.

ФМГ в подгруппе ППИИ

Через 2 нед. после перевода с инсулина аспарт на БДиАсп. TIR увеличилось, как и TBR 1, при уменьшении времени нахождения в диапазонах TBR 2, TAR 2 и TAR 1, хотя достоверно изменился только последний показатель – с 36,0 до 27,0% ($p=0,0258$) (табл. 3).

Таблица 2. Доля времени нахождения всех пациентов в диапазонах уровня глюкозы после перевода на сверхбыстродействующий инсулин аспарт, % (n=44)

Показатель	ФМГ №1	ФМГ №2	ФМГ №3
Время нахождения в диапазоне 3,9–10,0 ммоль/л, TIR	53,0 [44,3;66,5] (19–79)	57,0 [47,4;71,0] (34–82), $p=0,01^*$	56,5 [45,3;68,0] (33–88), $p=0,08$
Время нахождения в диапазоне ниже 3,9 ммоль/л, TBR 1	5,5 [3,0;10,2] (0–36)	6,0 [3,0;11,0] (0–30), $p=0,43$	5,5 [2,0;12,2] (0–21), $p=0,54$
Время нахождения в диапазоне ниже 3,0 ммоль/л, TBR 2	2,0 [1,0–3,0] (0–19,6)	1,0 [0,0;3,0] (0–16,0), $p=0,76$	1,0 [0,0;3,0] (0–11,0), $p=0,87$
Время нахождения в диапазоне выше 10,0 ммоль/л, TAR 1	38 [24,8;50,2] (2–84)	30,5 [22,0;45,0] (2–65), $p=0,01^{**}$	36,0 [23,0;46,6] (0–68), $p=0,17$
Время нахождения в диапазоне выше 13,9 ммоль/л, TAR 2	11,4 [5,0;15,2] (0–37,5)	7,0 [2,0;13,2] (0–32), $p=0,06$	8,0 [3,0;22,0] (0–38), $p=0,43$

ФМГ — флеш-мониторинг глюкозы;

* — значимые различия между ФМГ №1 и ФМГ №2 (Wilcoxon test: $z=2,58$; $p=0,0100$).

** — значимые различия между ФМГ №1 и ФМГ №2 (Wilcoxon test: $z=2,50$; $p=0,0124$).

Таблица 3. Доля времени нахождения пациентов в диапазонах уровня глюкозы после перевода на сверхбыстродействующий инсулин аспарт, %. Подгруппа постоянных подкожных инъекций инсулина (n=19)

Показатель	ФМГ №1	ФМГ №2	ФМГ №3
Время нахождения в диапазоне 3,9–10,0 ммоль/л, TIR	55,0 [48;62,3] (25–79)	59,0 [55;69,8] (46–78), $p=0,08$	61,0 [51,3;69,5] (43–77), $p=0,30$
Время нахождения в диапазоне ниже 3,9 ммоль/л, TBR 1	6,0 [3,0;11,5] (1–36)	7,0 [3,0;12,8] (2–30), $p=0,86$	7,0 [4,0;14,7] (0–21), $p=0,77$
Время нахождения в диапазоне ниже 3,0 ммоль/л, TBR 2	2,0 [0,92;3,0] (0–19,6)	1,0 [0,0;3,17] (0–16,0), $p=0,67$	2,0 [0,0;3,17] (0–8,0), $p=0,53$
Время нахождения в диапазоне выше 10,0 ммоль/л, TAR 1	36 [26,5;43,2] (8–69)	27,0 [23,0;33,8] (2–50), $p=0,02^*$	31,0 [21,3;47,8] (6–57), $p=0,32$
Время нахождения в диапазоне выше 13,9 ммоль/л, TAR 2	10,0 [4,95;14,2] (0–33,8)	7,5 [4,9;12,3] (0–24), $p=0,06$	6,0 [2,9;15,2] (0–22), $p=0,44$

ФМГ — флеш-мониторинг глюкозы;

* — значимые различия между ФМГ №1 и ФМГ №2 (Wilcoxon test: $p=0,0258$).

Таблица 4. Доля времени нахождения пациентов в диапазонах уровня глюкозы после перевода на сверхбыстродействующий инсулин аспарт, %. Подгруппа множественных инъекций инсулина (n=25)

Показатель	ФМГ №1	ФМГ №2	ФМГ №3
Время нахождения в диапазоне 3,9–10,0 ммоль/л, TIR	52,0 [39,2;69,3] (19–79)	56,0 [45,4;71,0] (34–82), p=0,07	55,0 [39,3;68,0]* (27–88), p=0,0493
Время нахождения в диапазоне ниже 3,9 ммоль/л, TBR 1	5,0 [3,0;11,9] (0–36)	6,0 [3,0;11,0] (0–30), p=0,54	5,8 [2,5;13,2] (0–21), p=0,38
Время нахождения в диапазоне ниже 3,0 ммоль/л, TBR 2	2,0 [1,0–3,0] (0–19,6)	1,0 [0,0;3,0] (0–16,0), p=0,76	1,0 [0,0;3,0] (0–11,0), p=0,88
Время нахождения в диапазоне выше 10,0 ммоль/л, TAR 1	42,0 [23,3;55,2] (2–84)	35,0 [21,0;46,3] (12–65), p=0,09	40,0 [23,6;53,0] (0–68), p=0,13
Время нахождения в диапазоне выше 13,9 ммоль/л, TAR 2	12,5 [5,79;17,9] (0–37,5)	5,3 [2,0;14,1]** (0–32), p=0,03	15,0 [3,0;24,1]*** (0–38), p=0,0015

ФМГ — флэш-мониторинг глюкозы;

* — значимые различия между ФМГ №1, ФМГ №2 и ФМГ №3 (Friedman test: p=0,0493);

** — значимые различия между ФМГ №1 и ФМГ №2 (Wilcoxon test: p=0,0301);

*** — значимые различия между ФМГ №2 и ФМГ №3 (Wilcoxon test: p=0,0015).

Через 12 нед после перевода с инсулина аспарт на БДи-Асп. TIR увеличилось, главным образом за счет уменьшения TAR 2 и TAR 1. При этом достоверных значений не было получено ни по одному из диапазонов (табл. 3).

Полученные данные демонстрируют тенденцию к увеличению TIR при уменьшении или тенденции к уменьшению TAR 1 и TAR 2, неизменном TBR 2 и тенденции к увеличению TBR1.

ФМГ в подгруппе МИИ

Через 2 нед. после перевода с инсулина аспарт на БДи-Асп. TIR (p=0,07, табл. 4) увеличилось, во многом за счет значимого снижения TAR 2. При этом наблюдалась тенденция к незначительному увеличению TBR 1 и к снижению TBR 2 и TAR 1, статистически не значимо (табл. 4).

Через 12 нед. после перевода с инсулина аспарт на БДи-Асп. Все тенденции, которые были выявлены через 2 нед. после изменения терапии, сохранялись и через 12 нед. наблюдения (табл. 4), за исключением увеличения TAR 2 к концу исследования.

HbA_{1c} и TIR имели достоверную обратную корреляцию (r=-0,704; p<0,0001): снижение уровня HbA_{1c} при увеличении процента TIR (рис. 4).

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Динамика суточной дозы инсулина

Суточная доза инсулина (Ед/кг) в группе наблюдения не претерпела статистически значимых изменений через 12 нед. терапии:

- ни в общей группе: исходно — 0,940 [0,77; 1,12] Ед/кг и 0,975 [0,79; 1,145] Ед/кг; БДиАсп через 12 нед. терапии (W=0,05; p=0,9615);
- ни в подгруппе МИИ: исходно 1,00 [0,78; 1,2] против 0,99 [0,75; 1,15] (W=0,06; p=0,9985);
- ни в подгруппе ППИИ: исходно 0,840 [0,58; 1,5] Ед/кг и 0,96 [0,59; 1,48] Ед/кг в конце исследования (W=0,5633, p=0,573).

Результаты в области безопасности

Настоящее исследование не было направлено на выявление различий между методами лечения пациентов с СД1, однако были оценены такие дополнительные параметры терапии, как безопасность инсулинотерапии и нежелательные явления.

В течение 12 нед. наблюдения в группах детей и подростков, переведенных на БДиАсп, не было вы-

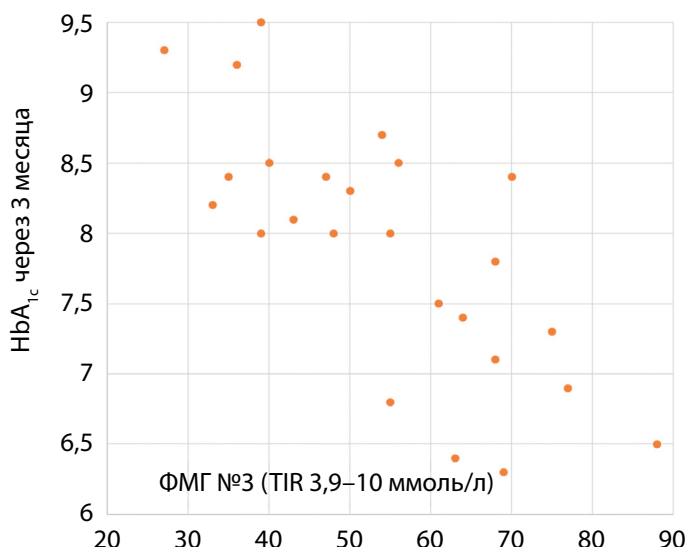


Рисунок 4. Обратная корреляция параметров гликированного гемоглобина и времени нахождения в целевом диапазоне после перевода с инсулина аспарт на сверхбыстродействующий инсулин аспарт (12 недель).

явлено ни одного эпизода тяжелой гипогликемии (подтвержденная гликемия $<3,0$ ммоль/л). Количество гипогликемических эпизодов в неделю (согласно классификации ISPAD, гликемия $<3,9$ ммоль/л, подтвержденная измерением гликемии) исходно и через 12 нед. наблюдения имели статистические различия в частоте возникновения. По данным проводимого самоконтроля медиана количества эпизодов нетяжелой гипогликемии в неделю уменьшилась с 3,0 до 1,0 (p -value=0,0068).

В течение 12 нед. наблюдения у пациентов отсутствовала динамика массы тела на фоне изменения терапии.

В исследовании отсутствовали нежелательные явления в месте введения препарата. После перевода на БДиАсп у 1-го пациента определяли повторные гипогликемии, что было связано с избирательным аппетитом ребенка и привело к исключению данного пациента из исследования. У 2 пациентов возникли сложности коррекции терапии в первые 1–2 сут. после перевода ввиду развития гипогликемических состояний после приема пищи. Гипогликемии были скорректированы количественными и качественными изменениями углеводов в структуре пищи.

ОБСУЖДЕНИЕ

Преимуществами настоящего исследования были широкие критерии включения, набор и ведение пациентов в условиях реальной клинической практики, позволяющие экстраполировать результаты на среднестатистическую популяцию пациентов с СД1 детской возрастной группы.

Сопоставление с другими публикациями

К настоящему времени проведено большое количество рандомизированных контролируемых клинических исследований [16, 17, 21], которые изучали эффективность и безопасность БДиАсп по сравнению с уже существующим иАсп у пациентов с СД1 и СД2 в режиме как МИИ, так и ППИИ. Такие исследования проводились и в детской популяции [17]. Все указанные исследования продемонстрировали либо сопоставимость, либо превосходство применения БДиАсп в достижении лучших показателей HbA_{1c} в контроле ППГ при сопоставимых показателях безопасности.

Однако клинические исследования с их строгими критериями включения-исключения (например, по показателю HbA_{1c} или наличию нарушенной чувствительности к гипогликемии) не в полной мере отражают реальную когорту людей с диабетом, с которой приходится сталкиваться практикующим врачам. Поэтому исследования в реальной клинической практике, к которым относится и рассмотренное в данной статье, имеют особое значение. Тем более что к настоящему моменту таких исследований, а особенно в популяции детей и подростков, проведено немного.

В последние годы особую важность в оценке контроля СД приобрели именно показатели времени нахождения в диапазонах гликемии. Опубликованы исследования, подтверждающие важность увеличения времени нахождения в целевом диапазоне уровня глюкозы у пациентов с СД1 [13, 17, 19]. Кроме того, доказано, что уве-

личение процента TIR определяет статистически значимое уменьшение уровня HbA_{1c} , а также коррелирует с частотой развития микро- и макрососудистых осложнений СД [28].

Именно поэтому в большом (438 пациентов, получавших лечение в течение года) бельгийском исследовании в условиях реальной клинической практики [18] первичными точками были выбраны показатели времени нахождения в диапазонах в начале, через полгода и год после старта терапии БДиАсп. В это исследование были включены взрослые пациенты, в подавляющем большинстве находившиеся на МИИ.

Полученные нами данные согласуются с результатами крупного исследования в Бельгии, а именно: тенденция к увеличению (в нашем исследовании) и увеличение TIR (в бельгийском исследовании) за счет тенденции к снижению (в нашем исследовании) и снижению TAR и TBR в исследовании в Бельгии, а также отсутствие статистически достоверного изменения суточной дозы инсулина и количества нежелательных явлений. Вместе с тем в нашем исследовании получено значимое снижение показателя HbA_{1c} как в общей группе пациентов, так и в подгруппе пациентов на ППИИ через 12 нед.

Статистически значимое улучшение уровня HbA_{1c} подтверждено и в 24-недельном ретроспективном наблюдательном исследовании в условиях реальной клинической практики GoBolis [19] в Германии у пациентов на МИИ, перешедших на БДиАсп. В этом исследовании значимо подтверждено увеличение показателя TIR за счет снижения нахождения времени в диапазоне гипергликемии (значимо) и гипогликемии (незначимо) при отсутствии статистически значимого изменения суточной дозы инсулина. Кроме этого, значимо улучшились показатели ППГ.

Интересным является тот факт, что те же результаты, но статистически значимые, были получены и в рандомизированном клиническом исследовании с участием только пациентов на ППИИ с использованием наиболее современных инсулиновых помп с закрытым контуром [29].

Полученные в настоящем исследовании результаты позволяют подтвердить данные рандомизированных клинических исследований и исследований реальной клинической практики об эффективности и безопасности БДиАсп у детей и подростков с СД1, о значении и ценности НМГ в оценке терапии и достижении новых целей гликемического контроля «времени в целевом диапазоне, выше и ниже целевого диапазона».

Клиническая значимость результатов

Представленные результаты исследования в условиях реальной клинической практики в общей группе детей на различных режимах инсулинотерапии согласуются с выводами рандомизированных контролируемых клинических исследований о более эффективном влиянии БДиАсп на контроль СД1 по сравнению с прандиальными аналогами предыдущего поколения, ассоциированном с увеличением показателя TIR и снижением показателей TAR, TBR, а также числа эпизодов гипогликемии, включая тяжелые.

Ограничение настоящего исследования

Важным ограничением данного исследования послужил малый объем выборки, который не позволил добиться статистической значимости тех тенденций, которые были выявлены.

Дополнительными ограничениями послужили отсутствие контрольной группы, ограниченный период наблюдения пациентов (12 нед), а также открытое проведение НМГ, визуализация результатов которого позволила пациентам принимать самостоятельные решения по коррекции питания, активности и терапии и могла повысить комплаентность пациентов.

Направление дальнейших действий

Планируется дальнейшее длительное наблюдение за группой пациентов с оценкой результатов через 6 и 12 мес.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение БДиАсп в рутинной клинической практике в режиме МИИ и ППИИ у детей и подростков с СД1, для которых характерны высокая вариабельность гликемии и сложность контроля ППГ, позволяет добиваться лучших показателей контроля гликемии по сравнению с прандиальным аналогом инсулина предыдущего поколения иАсп.

Более эффективный контроль углеводного обмена в нашем исследовании был достигнут вследствие увеличения TIR за счет уменьшения доли пребывания пациентов в диапазонах выше и ниже пороговых значений, что на фоне отсутствия эпизодов тяжелых гипогликемий свидетельствует о достаточном уровне безопасности использования БДиАсп в детской практике.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов за счет бюджетных средств учреждений, на базе которых проведено исследование.

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

Гирш Я.В., Кияев А.В. принимают участие в работе научно-консультативных экспертных советов, проводимых компанией «Ново Нордиск».

Участие авторов. Гирш Я.В., Кияев А.В. — концепция и дизайн исследования, сбор и интерпретация полученных результатов, написание текста; Словак М.А., Юсупова Н.А. — сбор и анализ материалов; Корнева И.В., Промин И.А. — сбор материалов; Савельев Л.И. — анализ материалов. 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

- Monnier L. Is postprandial glucose a neglected cardiovascular risk factor in type 2 diabetes? *Eur J Clin Invest*. 2000;30(Suppl 2):3-11. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.30.s2.2.x>
- Woerle HJ, Neumann C, Zschau S, et al. Impact of fasting and postprandial glycemia on overall glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;77(2):280-285. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2006.11.011>
- Saad A, Dalla Man C, Nandy DK, et al. Diurnal pattern to insulin secretion and insulin action in healthy individuals. *Diabetes*. 2012;61(11):2691-2700. doi: <https://doi.org/10.2337/db11-1478>
- Home PD. Plasma insulin profiles after subcutaneous injection: how close can we get to physiology in people with diabetes? *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(11):1011-1020. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12501>
- Overmann H, Heinemann L. Injection-meal interval: recommendations of diabetologists and how patients handle it. *Diabetes Res Clin Pract*. 1999;43(2):137-142. doi: [https://doi.org/10.1016/s0168-8227\(98\)00132-6](https://doi.org/10.1016/s0168-8227(98)00132-6)
- Kildegaard J, Buckley ST, Nielsen RH, et al. Elucidating the mechanism of absorption of fast-acting insulin aspart: the role of niacinamide. *Pharm Res*. 2019;36(3):49. doi: <https://doi.org/10.1007/s11095-019-2578-7>
- Bjester T, Kordonouri O, Danne T. Pharmacological properties of faster-acting insulin aspart. *Curr Diabetes Rep*. 2017;17(11):101. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-017-0931-y>
- Senior P, Hramiak I. Fast-acting insulin aspart and the need for new mealtime insulin analogues in adults with type 1 and type 2 diabetes: a Canadian perspective. *Can J Diabetes*. 2019;43(7):515-523. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2019.01.004>
- Pieber TR, Svehlikova E, Brunner M, et al. Fast-acting insulin aspart in subjects with type 2 diabetes: earlier onset and greater initial exposure and glucose-lowering effect compared with insulin aspart. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(9):2068-2075. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13767>
- Heise T, Stender-Petersen K, Hövelmann U, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of faster-acting insulin aspart versus insulin aspart across a clinically relevant dose range in subjects with type 1 diabetes mellitus. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(6):649-660. doi: <https://doi.org/10.1007/s40262-016-0473-5>
- Basu A, Pieber TR, Hansen AK, et al. Greater early postprandial suppression of endogenous glucose production and higher initial glucose disappearance is achieved with fast-acting insulin aspart compared with insulin aspart. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(7):1615-1622. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13270>
- Fath M, Danne T, Biester T, et al. Faster-acting insulin aspart provides faster onset and greater early exposure vs insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2017;18(8):903-910. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12506>
- Shiramoto M, Nishida T, Hansen AK, Haahr H. Fast-acting insulin aspart in Japanese patients with type 1 diabetes: faster onset, higher early exposure and greater early glucose-lowering effect relative to insulin aspart. *J Diabetes Invest*. 2018;9(2):303-310. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.12697>
- Heinemann L, Muchmore DB. Ultrafast-acting insulins: state of the art. *J Diabetes Sci Technol*. 2012;6(4):728-742. doi: <https://doi.org/10.1177/193229681200600402>
- Heise T, Zijlstra E, Nosek L, et al. Pharmacological properties of faster-acting insulin aspart vs insulin aspart in patients with type 1 diabetes receiving continuous subcutaneous insulin infusion: a randomized, double-blind, crossover trial. *J Diabetes Sci Technol*. 2018;12(1):145-151. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296817730375>
- Russell-Jones D, Bode BW, De Block C, et al. Fast-acting insulin aspart improves glycemic control in basal-bolus treatment for type 1 diabetes: results of a 26-week multicenter, active-controlled, treat-to-target, randomized, parallel-group trial (onset 1). *Diabetes Care*. 2017;40(7):943-950. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-1771>
- Bode BW, Iotova V, Kovarenko M, et al. Efficacy and safety of fast-acting insulin aspart compared with insulin aspart, both in combination with insulin degludec, in children and adolescents with type 1 diabetes: the onset 7 trial. *Diabetes Care*. 2019;42(7):1255-1262. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-0009>
- Billion L, Charleer S, Verbaeren L, et al. Glucose control using fast-acting insulin aspart in a real-world setting: A 1-year, two-centre study in people with type 1 diabetes using continuous glucose monitoring. *Diabetes, Obes Metab*. 2021;23(12):2716-2727. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14527>

19. Danne T, Axel Schweitzer M, Keuthage W, et al. Impact of fast-acting insulin aspart on glycemic control in patients with type 1 diabetes using intermittent-scanning continuous glucose monitoring within a real-world setting: the GoBolus study. *Diabetes Technol Ther.* 2021;23(3):203-212. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2020.0360>
20. Mathieu C, Bode BW, Franek E, et al. Efficacy and safety of fast-acting insulin aspart in comparison with insulin aspart in type 1 diabetes (onset 1): a 52-week, randomized, treat-to-target, phase III trial. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(5):1148-1155. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13205>
21. Bowering K, Case C, Harvey J, et al. Faster aspart versus insulin aspart as part of a basal-bolus regimen in inadequately controlled type 2 diabetes: the onset 2 trial. *Diabetes Care.* 2017;40(7):951-957. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-1770>
22. Dovc K, Battelino T. Time in range centered diabetes care. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2021;30(1):1-10. doi: <https://doi.org/10.1297/cpe.30.1>
23. Bergenstal RM, Ahmann AJ, Bailey T, et al. Recommendations for standardizing glucose reporting and analysis to optimize clinical decision making in diabetes: the Ambulatory Glucose Profile (AGP). *Diabetes Technol Ther.* 2013;15(3):198-211. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2013.0051>
24. 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>
25. World Medical Association declaration of Helsinki. *JAMA.* 2013;310(20):2191-2194. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>
26. Berger ML, Sox H, Willke RJ, et al. Good practices for real-world data studies of treatment and/or comparative effectiveness: Recommendations from the joint ISPOR-ISPE Special Task Force on real-world evidence in health care decision making. *Pharmacoeconomics Drug Saf.* 2017;26(9):1033-1039. doi: <https://doi.org/10.1002/pds.4297>
27. 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/dc19-0028>
28. Ranjan AG, Rosenlund SV, Hansen TW, et al. Improved time in range over 1 year is associated with reduced albuminuria in individuals with sensor-augmented insulin pump-treated type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2020;43(11):2882-2885. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-0909>
29. Lee MH, Paldus B, Vogrin S, et al. Fast-Acting Insulin Aspart Versus Insulin Aspart Using a Second-Generation Hybrid Closed-Loop System in Adults With Type 1 Diabetes: A Randomized, Open-Label, Crossover Trial. *Diabetes Care.* 2021;44(10):2371-2378. doi: <https://doi.org/10.2337/dc21-0814>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Гирш Яна Владимировна**, д.м.н., профессор [**Yana V. Girsh**, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 628412, Тюменская область, ХМАО-Югра, г. Сургут, пр. Ленина, д. 1 [address: 1, Lenina prospect, Surgut, 628412 Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0283-2428>; Scopus Author ID: 57194569997; eLibrary SPIN: 6683-8810; e-mail: prof.girsh@yandex.ru

Кияев Алексей Васильевич, д.м.н. [**Alexey V. Kiyaev**, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5578-5242>; eLibrary SPIN: 7092-7894; e-mail: thyroend@mail.ru

Словак Мария Александровна [**Maria A. Slovak**, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3652-9531>; eLibrary SPIN: 3277-6940; e-mail: slovakmaria@yandex.ru

Корнева Ирина Владимировна [**Irina V. Korneva**, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8114-0512>; eLibrary SPIN: 7879-5342; e-mail: kira63@mail.ru

Промин Иван Александрович [**Ivan A. Promin**, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1193-4856>; eLibrary SPIN: 4023-7975; e-mail: i-promin@yandex.ru

Юсупова Наина Алимхановна [**Naina A. Yusupova**, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1864-988>; eLibrary SPIN: 4304-0070; e-mail: yusupova.naina08@mail.ru

Савельев Леонид Иосифович, к.м.н. [**Leonid Y. Savelyev**, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5180-6560>; Scopus Author ID: 55535477300; eLibrary SPIN: 1427-5514; e-mail: sav7000@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Гирш Я.В., Кияев А.В., Словак М.А., Корнева И.В., Промин И.А., Юсупова Н.А., Савельев Л.И. Сравнительная оценка гликемического контроля у детей с сахарным диабетом 1 типа после перевода на сверхбыстродействующий инсулин аспарт с использованием систем мониторингирования глюкозы в условиях реальной клинической практики // *Сахарный диабет.* — 2022. — Т. 25. — №5. — С. 458-467. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12838>

TO CITE THIS ARTICLE:

Girsh YV, Kiyaev AV, Slovak MA, Korneva IV, Promin IA, Yusupova NA, Savelyev LI. Comparative assessment of modern parameters of glycemic control in children with type 1 diabetes after switching to fast-acting insulin aspart using Flash Glucose Monitoring in real clinical practice. *Diabetes Mellitus.* 2022;25(5):458-467. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12838>

НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И ИХ ИСХОДЫ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19



© В.В. Салухов*, А.А. Минаков, Т.Г. Шарыпова, А.А. Кононова, В.А. Сурхаева

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург

ОБОСНОВАНИЕ. Сахарный диабет (СД) является предрасполагающим фактором развития многих инфекционных осложнений. В многочисленных исследованиях показана ассоциированность гипергликемии у больных СД с высоким риском более неблагоприятного течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Однако зачастую гипергликемия выявляется у пациентов с COVID-19, не имеющих анамнеза СД. Остаются неясными этиологические факторы, вызывающие подобные нарушения углеводного обмена, стойкость этих нарушений и особенности течения, а также их сравнительное влияние на исходы COVID-19 и дальнейший прогноз пациентов.

ЦЕЛЬ. Изучить распространенность и характер нарушений углеводного обмена у больных со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19, а также через 6 мес после нее.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Обследованы госпитализированные пациенты с подтвержденным диагнозом COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения. Медицинские вмешательства вне протокола ведения пациентов отсутствовали. Наблюдение проводилось в период стационарного лечения COVID-19 и спустя 6 мес после выписки. Оценивались данные анамнеза, уровни глюкозы плазмы натощак, гликированного гемоглобина, результаты компьютерной томографии легких, принимаемая лекарственная терапия. Для оценки параметров были применены методы описательной статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В исследование были включены 280 пациентов с медианой возраста $61,5 \pm 14,2$ года. В стационаре нарушения углеводного обмена были выявлены у 188 человек (67%), остальные пациенты (33%) характеризовались нормогликемией. Пациенты с гипергликемией были стратифицированы следующим образом: группу с установленным диагнозом СД 2 типа (СД2) до COVID-19 составили 56 (20%) пациентов, в группу со стероид-индуцированной гипергликемией вошли 95 (34%) больных, в группу стрессовой гипергликемии — 20 (7%) пациентов, с недиагностированным СД — 17 (6%) пациентов. В постковидный период (через 6 мес) нормальный уровень гликемии в той же выборке был выявлен уже у 199 лиц (71,4%); у 8 (3%) человек были диагностированы новые случаи СД. Летальность составила 3,6% ($n=10$): в группе стероид-индуцированной гипергликемии 8 человек и в группе недиагностированного СД — 2 человека.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Применение системных глюкокортикоидов у госпитализированных пациентов с COVID-19 приводит к высокой частоте возникновения стероид-индуцированной гипергликемии, которая носит обратимый характер. Около 6% госпитализированных пациентов с COVID-19 имели недиагностированный СД2 и не получали сахароснижающую терапию. Наибольшая летальность была отмечена в группе стероид-индуцированной гипергликемии, что позволяет сделать вывод о роли последней в наибольшей степени ухудшает прогноз пациентов. Пациенты, имеющие впервые выявленную гипергликемию безотносительно уровня гипергликемии, характеризуются более неблагоприятным течением.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19; сахарный диабет; синдром гипергликемии; стероид-индуцированная гипергликемия; стрессовая гипергликемия

CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS AND THEIR OUTCOMES IN THE LONG-TERM PERIOD IN HOSPITALIZED PATIENTS WITH COVID-19

© Vladimir V. Salukhov*, Alexey A. Minakov, Tatyana G. Sharypova, Alena A. Kononova, Victoria A. Surkhaeva

Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St Petersburg, Russia

BACKGROUND: Diabetes mellitus (DM) is a predisposing factor for the development of many infectious complications. Numerous studies have demonstrated the association of hyperglycemia in patients having DM with a high risk of a more unfavorable course of COVID-19. However, hyperglycemia is often detected in patients with a COVID-19 not having anamnesis of DM. The following remains unclear: the etiological factors causing such disorders of carbohydrate metabolism, the persistence of these disorders and the characteristics of the course, as well as their comparative effect on the outcomes of COVID-19 and the further prognosis of patients.

AIM: To study the prevalence and nature of carbohydrate metabolism disorders in patients with moderate to severe course of COVID-19, as well as 6 months after it.

MATERIALS AND METHODS: Hospitalized patients with a confirmed diagnosis of COVID-19 of moderate and severe course of the disease were examined. There were no medical interventions outside recommendations of patient management. The observation was carried out during two time periods: inpatient treatment of a COVID-19 and 6 months



after discharge. The following were evaluated: anamnesis data, the level of fasting plasma glucose; HbA_{1c} , the results of computed tomography of the lungs, the drug therapy taken in all patients. Descriptive statistics methods were used to evaluate the parameters.

RESULTS: The study included 280 patients with a median age of 61.5 ± 14.2 years. During the disease, a violation of carbohydrate metabolism was detected in 188 people (67%), the remaining patients (33%) made up the normoglycemia group. Patients with hyperglycemia were stratified in a following way: a group with an established diagnosis of DM before COVID-19 included — 56 people (20%), a group with steroid-induced hyperglycemia (SIH) — 95 people (34%), a group of stress-induced hyperglycaemia — 20 people (7%), with undiagnosed diabetes — 17 people (6%). In the postcovid period (after 6 months), the normal level of glycemia in the same sample group was observed in 199 people (71.4%); 8 people (3%) were diagnosed with new cases of DM. The mortality rate was 10 people (3.6%) in the group of SIH (8 people) and undiagnosed DM (2 people).

CONCLUSION: The use of glucocorticoids in hospitalized patients with COVID-19 leads to high incidence of SIH, which has reversible character. About 6% among hospitalized patients with a COVID-19 had undiagnosed DM and were not receiving antihyperglycemic therapy. The highest mortality was noted in the group of SIH, which allows us to conclude that SIH worsens the prognosis of patients to the greatest extent. Patients with newly diagnosed hyperglycemia, regardless of the level of hyperglycemia, are characterized by a more unfavorable course.

KEYWORDS: COVID-19; diabetes mellitus; hyperglycemia syndrome; steroid-induced hyperglycemia; stress-induced hyperglycaemia

ОБОСНОВАНИЕ

Новую коронавирусную инфекцию 30 января 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определила чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения международного масштаба, а 11 марта того же года уже признала ее пандемией [1]. Все возрастающее количество подтвержденных случаев заболевания и летальных исходов по всему миру дает право считать пандемию Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) одним из самых серьезных вызовов нового времени для всего человечества [2].

Исследования показали, что лица пожилого возраста, а также пациенты с сопутствующей патологией подвергаются более высокому риску тяжелого течения новой коронавирусной инфекции [3, 4]. Также имеются сведения о влиянии SARS-CoV-2 на углеводный обмен с развитием гипергликемии, что, в свою очередь, безусловно, ухудшает течение COVID-19 [5]. Гипергликемия — это предрасполагающий фактор к развитию наибольшего процента инфекционных осложнений в мочеполовой и дыхательной системе. Известны следующие механизмы влияния гипергликемии на частоту инфекционных осложнений: снижение клеточного иммунитета с ухудшением хемотаксиса и фагоцитарной активности, повышение экспрессии цитокинов и других медиаторов воспаления, снижение антиоксидантной защиты, снижение гуморального иммунитета, повышение вирулентности некоторых патогенов, снижение концентрации IgA в барьерных слизистых [6]. Связь гипергликемии с высоким риском тяжелого течения COVID-19 подтверждается данными исследования Yan Y., что дает право рассматривать гипергликемию как предиктор неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19 [7]. Особенный интерес вызывают данные CorPELLi A., продемонстрировавшего, что пациенты с впервые выявленной гипергликемией имеют худшие исходы COVID-19 [8].

На данный момент можно выделить следующие причины нарушений углеводного обмена (НУО) у госпитализированных пациентов с COVID-19:

1. увеличение на фоне стресса и инфекционного процесса секреции контринсулярных гормонов — глюкокортикостероидов (ГКС) — и провоспалительных

цитокинов, которые способствуют снижению чувствительности тканей к инсулину;

2. применение ГКС в ходе патогенетической терапии COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения;
3. прекращение приема пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) в условиях стационара или выбор неадекватной альтернативной сахароснижающей терапии;
4. прямое повреждающее действие SARS-CoV-2 на β -клетки поджелудочной железы, как усугубляющее патогенетические дефекты предсуществующего сахарного диабета (СД), так и вызывающее впервые развившийся случай.

Повреждающее действие может объясняться тем, что SARS-CoV-2 для проникновения в клетку использует рецептор ангиотензинпревращающего фермента-2 (АПФ-2), который экспрессируется не только в легких, но и во многих других органах и тканях, в том числе и в β -клетках поджелудочной железы. Недавно установлено, что, помимо АПФ-2, вирус SARS-CoV-2 может проникать в островковый аппарат поджелудочной железы и через рецепторы дипептидилпептидазы-4 и мембрано-связанной сериновой протеазы 2 типа, из чего следует, что вирус способен вызвать непосредственное повреждение β -клеток как в период коронавирусной инфекции, так и после нее [9].

Это позволяет говорить о существовании двуправленной связи между COVID-19 и СД: СД ассоциирован с повышенным риском тяжелого течения COVID-19, а COVID-19, в свою очередь, приводит к ухудшению течения СД и развитию его новых случаев [10].

В то же время необходимо учитывать и то, что начавшаяся с июня 2020 г. эскалация применения системной глюкокортикоидной терапии в рамках патогенетического лечения COVID-19 стала новым серьезным фактором утраты гликемического контроля у пациентов с СД и самостоятельной причиной развития впервые выявленных НУО [11].

Изучение частоты встречаемости НУО у больных со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19, их стойкости и сравнительного влияния на течение и прогноз заболевания представляет большой научный и практический интерес [12].



Рисунок 1. Дизайн исследования.

Примечание. ПЦР — полимеразная цепная реакция; КТ — компьютерная томография; СД — сахарный диабет; ГКС — глюкокортикостероиды; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить распространенность и характер НУО у больных со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19, а также через 6 мес после нее.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование проводилось в перепрофилированных клиниках Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (ВМедА) для оказания помощи госпитализированным больным с COVID-19.

Время исследования. С декабря 2020 г. по сентябрь 2021 г. Пациенты наблюдались в период стационарного лечения (периковидный период), а также через 6 мес после выписки (постковидный период).

Изучаемые популяции (одна или несколько)

В анализируемую когорту пациентов вошли 280 госпитализированных жителей Санкт-Петербурга, заболевших COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения.

Критерии включения: возраст более 18 лет, подтвержденный COVID-19 по результатам положительного ПЦР-результата исследования мазка из носо- и ротоглотки на вирус SARS-CoV-2, рентгенологическое подтверждение коронавирусной пневмонии.

Критерии исключения: СД 1 типа (СД1), беременность и период лактации, отсутствие желания участвовать в исследовании.

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

Изучаемая группа была сформирована методом сплошной выборки: все пациенты, госпитализированные в ВМедА в обозначенный период с подтвержденным диагнозом COVID-19 и соответствующие критериям включения, вошли в исследование. Выборка формировалась произвольным способом.

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое обсервационное проспективное одновыборочное исследование, получившее название «**ПРО**спективная **О**ценка нарушений углеводного **О**бмена у **Г**оспитализированных пациентов с COVID-19» (**ПРОЛОГ**) (рис. 1).

Сбор оцениваемых параметров осуществлялся рабочей группой исследователей в период стационарного лечения и через 6 мес после выписки при очном или дистанционном контакте.

Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)

Все пациенты, госпитализированные с новой коронавирусной инфекцией, получали лечение по поводу основного (COVID-19) и сопутствующих заболеваний в рамках существующих клинических рекомендаций. На фоне лечения проводился клиничко-лабораторный мониторинг вплоть до наступления исхода заболевания: выздоровление или летальный исход. Спустя 6 мес после

выписки проводилась оценка НУО или регистрация летального исхода. Медицинские вмешательства вне протокола ведения пациентов с COVID-19 и сопутствующими заболеваниями отсутствовали.

Методы

Госпитализированные пациенты имели среднетяжелую или тяжелую формы COVID-19 в соответствии с разработанными и утвержденными временными рекомендациями [13]. В целях объективизации НУО оценивались следующие данные: уровни гликемии плазмы натощак (ГПН), гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), степень поражения легочной ткани по результатам КТ легких, анамнестические указания на наличие СД 2 типа (СД2) до заболевания COVID-19, прием ГКС в качестве патогенетической терапии COVID-19. Через 6 мес после выздоровления и выписки из стационара у включенных в исследование лиц повторно оценивались НУО с исследованием ГПН и HbA_{1c} , либо фиксировался факт смерти. Учет и оценка сопутствующей патологии и ее динамики через 6 мес в ходе настоящего исследования не проводились. ГПН определялась спектрофотометрическим методом на биохимическом анализаторе HITACHI-917, а также с помощью глюкометра Contour TS, HbA_{1c} оценивался методом имунотурбидиметрии с помощью анализатора Beckman Coulter AU 480/680. СД диагностировали в соответствии с клиническими рекомендациями с учетом лабораторных показателей, данных анамнеза и медицинской документации [14].

Статистический анализ

Объем выборки предварительно не рассчитывался. Исследуемые параметры были занесены в электронную базу данных Microsoft Office Excel 2017 (Microsoft Corp., США). Для статистической обработки использовалась программа Microsoft Office Excel 2017 (Microsoft Corp., США). Описание количественных данных, имеющих нормальное распределение, представлено средним арифметическим (М) и стандартным отклонением (SD) в виде М (SD). Количественные признаки, не подчиняющиеся закону нормального распределения, представлены в виде медиан и межквартильного интервала (1 и 3 квартили) — Ме [Q1; Q3]. Качественные данные представлены в виде абсолютных (n) и/или относительных (%) частот.

Этическая экспертиза

Проверка протокола этическим комитетом не осуществлялась ввиду того, что исследование носило наблюдательный характер, медицинские назначения и вмешательства вне рекомендаций ведения пациентов отсутствовали.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 280 пациентов, проходящих стационарное лечение со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19. Медиана возраста исследуемых составила 61,5 [47,3; 75,7] года. Распределение по гендерному признаку имело относительно равномерный характер: доля мужчин составила 52,9%, доля женщин — 47,1%.

В изучаемой группе состоялось следующее стартовое распределение пациентов по степени тяжести: среднетяжелым течением COVID-19 с объемом поражения КТ 1–2 характеризовались 204 пациента, тяжелое течение (КТ 3–4) отмечено у 76 больных, при этом не достигнув значимой разницы между группами в возрасте: 59 [43,6; 74,4] лет и 63 [52,6; 73,4] года соответственно.

В когорте госпитализированных с COVID-19, сформированной методом сплошной выборки, доля пациентов, у которых диагностированы НУО, составила 188 (67%) человек из общего числа, остальные пациенты (33%) характеризовались нормогликемией. При этом медиана возраста пациентов с НУО соответствовала 63,5 [50,6; 76,4] года, в то время как возраст пациентов без НУО равнялся 55 [39,9; 70,1] годам.

Все пациенты с НУО в периковидном периоде были разделены на 4 группы в соответствии с критериями, изложенными в табл. 1.

Группу лиц с предсуществующим СД2 до COVID-19 составили 56 (20%) пациентов, группу пациентов со стероид-индуцированной гипергликемией (СИГ) — 95 (34%) человек, в группу стрессовой гипергликемии вошли 20 (7%) человек, с не диагностированным до госпитализации (впервые выявленным) СД — 17 (6%) человек.

Среди больных с НУО тяжелое течение COVID-19 (с объемом поражения КТ 3–4) было отмечено в группе СД2 в 35% случаев, в группе СИГ — в 37,5%, в группе стрессовой гипергликемии — в 10%, в группе недиагно-

Таблица 1. Нарушения углеводного обмена при новой коронавирусной инфекции и критерии, их определяющие

Вид нарушения углеводного обмена	Анамнез СД или прием ССП	ГПН, ммоль/л	HbA_{1c} , %	Прием ГКС
СД, ранее установленный	+	Зависит от предшествующего контроля гликемии		
СД, впервые выявленный (недиагностированный)		≥7,0	≥6,5	
Стрессовая гипергликемия		≥7,0	<6,5	
Стероид-индуцированная гипергликемия		≥7,0	<6,5	+

Примечание. СД — сахарный диабет; ССП — сахароснижающие препараты; ГПН — глюкоза плазмы натощак; ГКС — глюкокортикостероиды; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

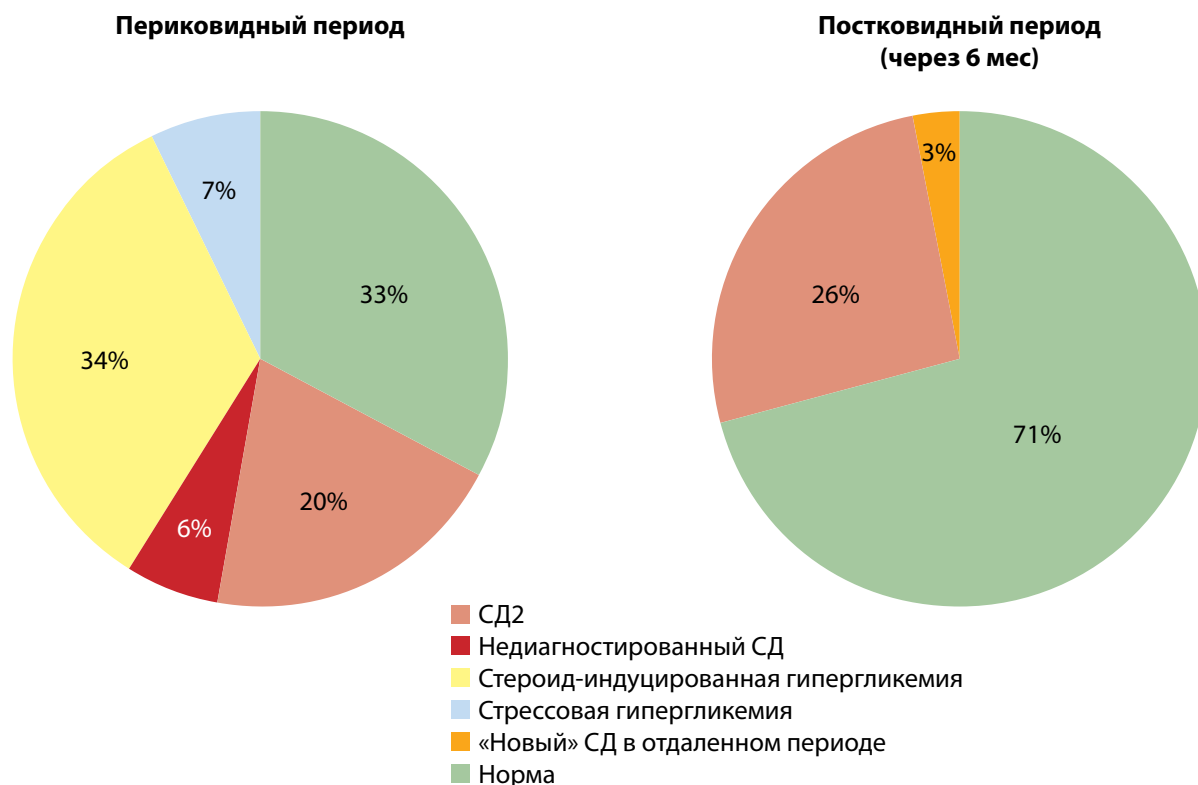


Рисунок 2. Структура нарушений углеводного обмена у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией и через 6 месяцев после выписки.

Примечание. СД — сахарный диабет; СД2 — сахарный диабет 2 типа; «новый» СД в отдаленном периоде — впервые выявленный СД в исходе стероид-индуцированной гипергликемии.

стированного (впервые выявленного) СД — в 25%. Примечательно, что у пациентов без НЮ тяжелое течение COVID-19 выявлено в 15,2% случаев (табл. 2).

Средний уровень гликемии у пациентов с НЮ в периковидный период составил в группе СД2 11,3 ммоль/л (95% доверительный интервал — ДИ 9,5–13,1), у пациентов с недиагностированным СД — 12,5 ммоль/л (95% ДИ 8,1–16,9), с СИГ — 7,5 ммоль/л (95% ДИ 6,8–8,4), со стрессовой гипергликемией — 7,7 ммоль/л (95% ДИ 6,8–8,6), с нормогликемией — 5,4 ммоль/л (95% ДИ 4,3 — 6,6). С учетом сохраняющейся гипергликемии пациенты выписывались на базис-болюсной инсулинотерапии в амбулаторное звено, следующий контроль гликемических показателей проводился через полгода.

В постковидном периоде через 6 мес после выписки из стационара состоялось следующее распределение пациентов по показателям, характеризующим углеводный обмен: нормогликемия в отсутствие сахароснижающих препаратов выявлена у 199 пациентов (71,4%); у 8 человек (3%) из группы СИГ сохранялась гипергликемия, которая требовала постоянного применения ПССП и была верифицирована как новые случаи СД. Группы недиагностированного (впервые выявленного) СД и СД2, будучи суммированными, составили 73 пациента (26%) (рис. 2).

В исследуемой выборке к 6-му месяцу летальность составила 3,6% (n=10) с медианой возраста 67 лет [47,6; 86,4]. Из них 80% (8 мужчин) пришлось на группу с СИГ: 5 пациентов в период госпитализации

Таблица 2. Встречаемость тяжелой формы новой коронавирусной инфекции (КТ 3–4) среди пациентов с нарушениями углеводного обмена

Характер дисгликемии	Количество пациентов, абс.	Доля пациентов с КТ3–4, абс. (%)
СД2 до COVID-19	56	20 (35,7)
Стероид-индуцированная гипергликемия	95	36 (37,9)
Недиагностированный СД	17	4 (23,5)
Стрессовая гипергликемия	20	2 (10)
Нормогликемия	92	14 (15,2)

Примечание. СД — сахарный диабет; СД2 — сахарный диабет 2 типа; КТ — компьютерная томография.

Таблица 3. Характеристика среднего уровня гликемии в исследуемых группах относительно количества умерших за период наблюдения

Характер нарушений углеводного обмена	Средний уровень гликемии в периковидный период, ммоль/л	Количество умерших за период наблюдения, абс.
СД2 до COVID-19	11,3	0
Недиагностированный СД	12,5	2
Стероид-индуцированная гипергликемия	7,5	8
Стрессовая гипергликемия	7,7	0

Примечание. СД — сахарный диабет; СД2 — сахарный диабет 2 типа

и 3 человека в постковидном периоде. Оставшиеся 20% (2 женщины), относившиеся к группе недиагностированного (впервые выявленного) СД, умерли в постковидном периоде (табл. 3).

Особый интерес вызывают пациенты, у которых в постковидном периоде СИГ реализовалась в СД (n=8). Среди них 6 лиц мужского пола (возраст 50–57 лет) перенесли COVID-19 среднетяжелого течения (с объемом поражения легких от 20 до 44%) и 2 женщины (возрастом 61 и 64 года) в период госпитализации характеризовались тяжелым течением коронавирусной пневмонии с объемом поражения легких 60 и 65%. Все пациенты имели сопутствующую коморбидную патологию: у 2 мужчин — ишемическая болезнь сердца без хронической сердечной недостаточности; 2 мужчин страдали гипертонической болезнью I стадии, 3 мужчин имели алиментарное ожирение 1-й степени, 3 — избыточную массу тела, у обеих женщин диагностирована гипертоническая болезнь II стадии, алиментарное ожирение 2-й и 3-й степени. В период госпитализации СИГ была верифицирована на основании выявления ГПН от 7,1 до 8,86 ммоль/л на фоне применения ГКС-терапии, при $HbA_{1c} < 6,5\%$. Максимальные дозы ГКС-терапии были представлены (в пересчете на дексаметазон) следующим образом: 1 мужчина — 40 мг, 3 мужчин — 20 мг, 2 мужчин — 6 мг, 2 женщины — 24 мг с последующим снижением доз и отменой не позднее 10 сут после начала терапии. Сахароснижающая терапия у данных пациентов в период госпитализации была представлена базис-болюсной инсулинотерапией в диапазоне общей суточной дозы 18–106 Ед. В среднем срок стационарного лечения в данной группе составил 13,5 койко-дня. После установления стойкого характера НУО и верификации СД пациентам на амбулаторном этапе назначена пероральная сахароснижающая терапия с положительным эффектом.

Нежелательные явления в ходе исследования не выявлены.

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборки и резюме исследования.

В ходе исследования ПРОЛОГ продемонстрировано, что НУО в период стационарного лечения COVID-19 встречаются у большинства пациентов — в 67% случаев. Впервые выявленные гипергликемии (при $HbA_{1c} < 6,5\%$) преобладают среди НУО и составляют 41% объема всей выборки (61,2% выборки больных с НУО), встречаясь в 34% случаев в виде СИГ (50,5% выборки больных с НУО) и в 7% случаев, интерпретированных нами как стрессовая гипергликемия (10,6% выборки больных с НУО). На долю диагностированного и недиагностированного СД приходится лишь

20 и 6% пациентов соответственно. Через 6 мес после выписки из 41% с впервые выявленной гипергликемией отмечено лишь 3% (7% выборки больных с НУО) пациентов со стойкими НУО (все из группы СИГ), которые верифицированы как новые случаи СД. Таким образом, в 93% случаев впервые выявленные в стационаре гипергликемии (стероид-индуцированная и стрессовая) в постковидный период полностью нивелируются.

Летальность в исследовании составила 3,6% (n=10), будучи наиболее высокой в группе СИГ (n=8). Остальные смертельные исходы (n=2) состоялись в постковидный период в группе, которая была интерпретирована в стационаре как недиагностированный (впервые выявленный) СД.

Сопоставление с другими публикациями и клиническая значимость результатов

К настоящему времени в целом ряде исследований продемонстрировано, что СД увеличивает тяжесть течения COVID-19, а гипергликемия является уставленным предиктором более высокой смертности у больных COVID-19 [15]. Вместе с тем анализ выживаемости пациентов с COVID-19 показывает, что пациенты с впервые возникшей гипергликемией в период активного инфекционного процесса имеют худшие исходы по сравнению с больными с гипергликемией предсуществующего СД [8]. Это придает особое значение впервые выявленным в исследовании гипергликемиям, основную долю которых в настоящее время составляют НУО, вызванные приемом ГКС. В мировом медицинском сообществе сегодня применяется термин СИГ [16, 17], которая отделяется от стероид-индуцированного СД следующими критериями: последний диагностируется при длительном (>12 нед) применении супрафизиологических доз ГКС (>20 мг/сут преднизолона или его эквивалента), а также при $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ и/или значениями гликемии, соответствующими диабетическому диапазону [18]. Таким образом, в условиях краткосрочной глюкокортикоидной терапии при среднетяжелых и тяжелых формах COVID-19, обычно не превышающей 10–14 дней, и с учетом исходного уровня $HbA_{1c} < 6,5\%$ более обоснованным видится, что данное НУО следует интерпретировать как синдром гипергликемии, преходящий характер которого убедительно доказан в нашем исследовании. Принято считать, что распространенность СИГ зависит от дозы и способа применения препарата из класса ГКС. Пожилой возраст, индекс массы тела ≥ 30 кг/м² с приоритетным распределением жира в области живота, семейный анамнез диабета или его большая длительность, факт гестационного диабета в анамнезе влияют на риск ее развития. Предыдущие исследования показывают, что 2% случаев диабета в популяции первичной медицинской помощи связаны

с терапией ГКС, а соотношение появления диабета с началом лечения ГКС в различных исследованиях описано в диапазоне от 1,36 до 2,31% [19]. В некоторых работах показано, что у пациентов без СД в анамнезе в 70% случаев развивается гипергликемия при введении соответствующих доз ГКС [20]. Согласно другим исследованиям, частота СИГ составляет от 20 до 50% [21, 22]. На данный разброс значений может оказывать ряд факторов: возраст исследуемых, доминирующая патология, дозировка применяемых препаратов, особенности гликемического контроля. Диагностические подходы к выявлению СИГ у пациентов, принимающих ГКС, имеют особенности: на фоне высокой среднесуточной гликемии уровень ГПН может быть нормальным, особенно когда ГКС короткого или промежуточного действия вводят однократно утром, что может в начале госпитализации приводить к гиподиагностике, в связи с чем необходимо оценивать уровень гликемии во второй половине дня [23].

Ретроспективные данные показали, что, подобно гипергликемии при СД, СИГ также отрицательно влияет на результаты лечения пациентов, повышая вероятность неблагоприятных исходов [24]. Однако сегодня отсутствуют исследования по сравнительной оценке СИГ и гипергликемии у больных СД, связанной с утратой гликемического контроля. В настоящем исследовании ПРОЛОГ в условиях COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения выявлено, что, несмотря на менее выраженную гипергликемию, СИГ демонстрирует более негативное влияние на углеводный обмен и прогноз. При этом важно учесть, что пациенты из групп СИГ и СД2 характеризовались сопоставимой тяжестью течения COVID-19 и объемом поражения легких.

Еще одним вариантом впервые возникшей гипергликемии в стационаре у пациентов с COVID-19 является стрессовая гипергликемия, которая соответствует критериям СД, но с $HbA_{1c} < 6,5\%$. Стрессовая гипергликемия возникает на фоне тяжелой соматической патологии (стресса) и нивелируется по мере улучшения состояния или выздоровления. Стрессовая гипергликемия всегда носит транзиторный характер и обусловлена прежде всего повышенной продукцией контринсулярных гормонов в ответ на стресс, индуцированный основным заболеванием. В этом смысле патофизиологическая основа для развития стрессовой гипергликемии во многом пересекается с СИГ, при которой высокий уровень ГКС обусловлен не эндогенной продукцией, а экзогенным введением. В ряде исследований показано, что отрицательное влияние стрессовой гипергликемии на прогноз у пациентов, не страдающих СД, как минимум такое же, как у больных СД [25]. Несмотря на малую выборку умерших пациентов, нельзя не отметить, что в нашем исследовании больные со стрессовой гипергликемией имели более благоприятные исходы в течение 6 мес наблюдения, чем пациенты с СИГ. По-видимому, это отражает «дозозависимый» характер вызываемых метаболических нарушений, которые индуцирует сравнительно меньшая стрессовая эндогенная продукция контринсулярных гормонов по сравнению с супрафизиологическими концентрациями экзогенных ГКС. Кроме того, нельзя не учитывать и то, что группа стрессовой гипергликемии включала пациентов с меньшим объемом поражения легочной ткани, что также могло определять более позитивный прогноз.

Новые случаи СД (3% исходной выборки), в которые реализовалась СИГ, выявленные спустя 6 мес после выписки из стационара, требуют анализа, осмысления и динамического наблюдения. Формулировка их диагноза в данном контексте в настоящее время не определена не только ввиду отсутствия четких критериев, но и в связи с отсутствием понимания этиологии, перспективной длительности возникшего состояния, типа диабета, стойкости патофизиологических изменений β -клеток и их характера. Эксперты ВОЗ, пересмотревшие в 2019 г. классификацию СД (пока не принята в РФ), предусмотрели группу «неклассифицированный сахарный диабет» [26]. И сегодня, в условиях неопределенности, в данную группу, по-видимому, можно отнести эти случаи впервые возникшего СД после перенесенного COVID-19. Но важно отметить, что через 6 мес после COVID-19 эти пациенты, дебютировавшие с новыми случаями СД, достигают целевых значений гликемии, принимая ПССП. Это позволяет предположить патофизиологический сценарий СД2, что, возможно, будет скорректировано при последующем наблюдении за этими пациентами. Дальнейшие исследования этого нового состояния прольют свет на его патогенетические и клинические особенности и позволят более точно определить диагноз и подходы к лечению.

Ограничения исследования

Исследование носило наблюдательный характер. Ограничениями данного исследования являются небольшая выборка пациентов и отсутствие оценки коморбидной патологии в ходе исследования с многофакторным статистическим анализом данных, повлиявшие на течение и исходы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НУО было свойственно преимущественно пожилой возрастной группе: медиана возраста 63,5 [50,6; 76,4] года, группа без НУО во время лечения характеризовалась возрастом 55 [39,9; 70,1] лет. Течение COVID-19 сопровождалось в 67% случаев НУО, при этом в 34% случаев дисгликемия имела стероид-индуцированный характер. Применение системных ГКС в лечении инфекционного заболевания (COVID-19) приводит к возникновению значимой СИГ обратимого характера преимущественно у пациентов пожилого возраста. Нормализация уровня гликемии после выписки из стационара и прекращение применения ГКС закономерно наблюдались в 93% случаев, увеличив группу с нормальным уровнем гликемии до 71% (без приема сахароснижающих препаратов). У 3% пациентов во время стационарного лечения или после выписки был диагностирован СД. Важно отметить, что гипергликемия имела значимо более высокие значения у пациентов, страдающих недиагностированным СД в период лечения COVID-19, по сравнению с остальными больными. Наибольшая летальность отмечена в группе СИГ, которая пришлась на периковидный период, и, в существенно меньшей степени, в группе недиагностированного СД в постковидный период. Таким образом, именно впервые возникшая СИГ ассоциирована с более неблагоприятным прогнозом и более высокой частотой НУО в отдаленном периоде.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Участие авторов. Салухов В.В. — научное руководство проводимым исследованием, разработка концепции исследования, интерпретация результатов, анализ литературы, написание текста статьи, редакционная правка; Минаков А.А. — дизайн исследования, анализ литературы, анализ данных, интерпретация результатов, написание

текста рукописи; Шарыпова Т.Г. — обработка материала и написание текста статьи; Кононова А.А. — обработка материала и написание текста статьи; Сурхаева В.А. — обработка материала и 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.

Благодарности. Авторы выражают благодарность сотрудникам 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) им. академика Н.С. Молчанова, внесшим значительный вклад в выполнение исследования ПРОЛОГ в период работы в режиме перепрофилированного стационара для оказания помощи больным с COVID-19.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Coronavirus 2019-nCoV, CSSE [Internet]. *Coronavirus 2019-nCoV Global Cases by Johns Hopkins CSSE* [cited 03.10.22]. Available from: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>
2. World Health Organization. Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. 2020 [cited 03.10.22]. Available from: https://web.archive.org/web/20201012153053if_/https://covid19.who.int/table
3. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199-1207. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>
4. Салухов В.В., Харитонов М.А., Крюков Е.В., и др. Актуальные вопросы диагностики, обследования и лечения больных с COVID-19-ассоциированной пневмонией в различных странах и континентах // *Медицинский совет*. — 2021. — Т. 382. — №21. — С. 96-102. [Salukhov VV, Kharitonov MA, Kryukov EV, et al. Topical issues of diagnostics, examination and treatment of patients with covid-19-associated pneumonia in various countries and continents. *Medical Council*. 2021;382(21):96-102. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-21-96-102>
5. WHO. Novel coronavirus [Internet]. China. Jan 12, 2020. [cited Jan 19, 2020]. Available from: <http://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/>
6. Кукушкин Г.В., Старостина Е.Г. Инфекции у больных сахарным диабетом // *PMЖ*. — 2016. — Т. 24. — №20. — С. 1327-1333. [Kukushkin GV, Starostina EG. Infections in diabetics (lecture). *RMJ*. 2016;24(20):1327-1333. (In Russ.)].
7. Yan Y, Yang Y, Wang F, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with severe covid-19 with diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1):e001343. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001343>
8. Coppelli A, Giannarelli R, Aragona M, et al. Hyperglycemia at Hospital Admission Is Associated With Severity of the Prognosis in Patients Hospitalized for COVID-19: The Pisa COVID-19 Study. *Diabetes Care*. 2020;43(10):2345-2348. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-1380>
9. Yang J-K, Lin S-S, Ji X-J, Guo L-M. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol*. 2010;47(3):193-199. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-009-0109-4>
10. Pal R, Bhadada SK. COVID-19 and diabetes mellitus: An unholly interaction of two pandemics. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):513-517. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.049>
11. Харитонов М.А., Салухов В.В., Крюков Е.В., и др. Вирусные пневмонии: новый взгляд на старую проблему (обзор литературы). *Медицинский совет*. — 2021. — Т. 47. — №16. — С. 60-77. [Kharitonov MA, Salukhov VV, Kryukov EV, et al. Viral pneumonia: a new look at an old problem (review). *Med Counc*. 2021;47(16):60-77. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-60-77>
12. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Шестакова М.В., и др. Контроль гликемии и выбор антигипергликемической терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и COVID-19: консенсусное решение совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №1. — С. 27-49. [Dedov II, Mokrysheva NG, Shestakova MV, et al. Glycemia control and choice of antihyperglycemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and COVID-19: a consensus decision of the board of experts of the Russian association of endocrinologists *Diabetes Mellitus*. 2022;25(1):27-49. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12873>
13. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., и др. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Министерство здравоохранения Российской Федерации. Версия 9. 26.10.2020 г. [Avdeev SN, Adamyan LV, Alekseeva EI, et al. Temporary guidelines. The prevention, diagnosis and treatment of the new coronavirus infection (COVID-19). Ministry of Health of the Russian Federation. Version 9. 26.10.2020 (In Russ.)]. Доступно по: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_MR_COVID-19_v7.pdf
14. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. *Клинические рекомендации. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 10-й выпуск*. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2021. [Dedov II, Shestakova MV, Maiorov Ayu, et al. Clinical recommendations. Standards of specialized diabetes care. 10th Edition. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2021. (In Russ.)]. Доступно по: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/970>
15. Алимов А.В., Хайдарова Ф.А., Алиева А.В., и др. Гипергликемии на фоне терапии COVID-19-ассоциированной пневмонии глюкокортикоидами // *Juvenis scientia*. — 2021. — Т. 7. — №2. — С. 5-11. [Alimov AV, Khaydarova FA, Aliyeva AV, et al. Hyperglycemia on the background of treatment of COVID-19-associated pneumonia using glucocorticoids. *Juvenis scientia*. 2021;7(2):5-11. (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.32415/jscentia_2021_7_2_5-11
16. Das S, Rastogi A, Harikumar KVS, et al. Diagnosis and management considerations in steroid-related hyperglycemia in COVID-19: A position statement from the endocrine society of India. *Indian J Endocrinol Metab*. 2021;25:4-11. doi: <https://doi.org/10.4103/ijem.ijem-227-21>
17. Pasquel FJ, Lansang MC, Dhatariya K, Umpierrez GE. Management of diabetes and hyperglycaemia in the hospital. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(3):174-188. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30381-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30381-8)
18. Roberts A, James J, Dhatariya K, et al. Management of hyperglycaemia and steroid (glucocorticoid) therapy: a guideline from the Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care group. *Diabet Med*. 2018;35(8):1011-1017. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.13675>
19. Gulliford MC, Charlton J, Latinovic R. Risk of diabetes associated with prescribed glucocorticoids in a large population. *Diabetes Care*. 2006;29(12):2728-2729. doi: <https://doi.org/10.2337/dc06-1499>
20. Fong AC, Cheung NW. The high incidence of steroid-induced hyperglycaemia in hospital. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;99(3):277-280. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2012.12.023>
21. Tatalovic M, Lehmann R, Cheetham M, et al. Management of hyperglycaemia in persons with non-insulin-dependent type 2 diabetes mellitus who are started on systemic glucocorticoid therapy: a systematic review. *BMJ Open*. 2019;9(5):e028914. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-028914>
22. Dobravc Verbič M, Gruban J, Kerec Kos M. Incidence and control of steroid-induced hyperglycaemia in hospitalised patients at a tertiary care centre for lung diseases. *Pharmacol Reports*. 2021;73(3):796-805. doi: <https://doi.org/10.1007/s43440-021-00234-2>
23. American Diabetes. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care*. 2021;44(S1):S15-S33. doi: <https://doi.org/10.2337/dc21-S002>

24. Aberer F, Hochfellner DA, Sourij H, Mader JK. A Practical Guide for the Management of Steroid Induced Hyperglycaemia in the Hospital. *J Clin Med*. 2021;10(10):2154. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10102154>
25. Потемкин В.В., Старостина Е.Г. *Неотложная эндокринология*. М.: МИА; 2008. [Potemkin VV, Starostina EG. *Neotlozhnaya endokrinologiya*. Moscow: MIA; 2008. (In Russ.)].
26. Кононенко И.В., Смирнова О.М., Майоров А.Ю., Шестакова М.В. Классификация сахарного диабета. Всемирная Организация здравоохранения 2019 г. Что нового? // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №4. — С. 329-339. [Kononenko IV, Smirnova OM, Mayorov AY, Shestakova MV. Classification of diabetes. World Health Organization 2019. What's new? *Diabetes Mellitus*. 2020;23(4):329-339. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12405>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Салухов Владимир Владимирович**, д.м.н., доцент [Vladimir V. Salukhov, MD, PhD, Docent]; адрес: 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6 [address: Kirov Military Medical Academy; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>; eLibrary SPIN: 4531-6011; e-mail: vlasaluk@yandex.ru

Минаков Алексей Александрович, адъюнкт [Alexey A. Minakov, adjunct];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1525-3601>; eLibrary SPIN: 5344-7883; e-mail: minakom@mail.ru

Шарыпова Татьяна Георгиевна, клинический ординатор [Tatyana G. Sharypova, clinical resident];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7788-2430>; e-mail: tatyana-sharypova@mail.ru

Кононова Алена Александровна, слушатель [Alena A. Kononova, student]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3495-6994>; e-mail: alenusika@list.ru

Сурхаева Виктория Артуровна, слушатель [Victoria A. Surkhaeva, student]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2881-1281>; e-mail: s.u.h.a.r.i.c@bk.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Салухов В.В., Минаков А.А., Шарыпова Т.Г., Кононова А.А., Сурхаева В.А. Нарушения углеводного обмена и их исходы в отдаленном периоде у госпитализированных пациентов с COVID-19 // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №5. — С. 468-476. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12856>

TO CITE THIS ARTICLE:

Salukhov VV, Minakov AA, Sharypova TG, Kononova AA, Surkhaeva VA. Carbohydrate metabolism disorders and their outcomes in the long-term period in hospitalized patients with COVID-19. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(5):468-476. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12856>

АНАЛИЗ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ ЗА 2010–2021 ГГ.



© В.Б. Бреговский*, И.А. Карпова

Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр, Санкт-Петербург

ОБОСНОВАНИЕ. Снижение частоты ампутаций вследствие синдрома диабетической стопы (СДС) является одним из параметров, определяющих качество оказания медицинской помощи больным сахарным диабетом (СД).

ЦЕЛЬ. Изучение показателей, характеризующих медицинскую помощь пациентам с поражениями нижних конечностей при СД в Санкт-Петербурге с 2010 по 2021 гг.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проанализированы годовые отчеты о лечении пациентов с СДС в городских стационарах, специализирующихся на хирургическом лечении СДС, и в амбулаторных кабинетах «Диабетическая стопа» (КДС) с 2010 по 2021 гг.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Среднее количество пациентов в год, принятых в КДС, составило 18 527 (34 440 посещений). Доля пациентов с язвами стоп — 8,9%, пациентов с артропатией Шарко — менее 1%. В «доковидный» период частота высоких ампутаций снизилась с 48,3 до 8,6%, больничная летальность — с 11,7 до 5,7%, число реваскуляризаций возросло с 37 до 642 в год. Увеличение оперативной активности не сопровождалось снижением частоты ампутаций (59,3% в 2019 г.). Из всех ампутаций 11,3% проведены пациентам, направленным из КДС. На фоне эпидемии число посещений в КДС сократилось на 27,3%, число принятых пациентов — на 31%. Доля язвенных дефектов и частота ампутаций практически не изменились. Стационарная помощь в период эпидемии характеризовалась уменьшением оперативной активности, снижением доступности реваскуляризаций, 2-х кратным увеличением доли высоких ампутаций и ростом больничной летальности с 5,7% в 2019 г. до 14,9% в 2021 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Анализ статистики специализированной помощи больным с СДС за 12 лет показал снижение частоты высоких ампутаций, однако выявил увеличение частоты оперативных вмешательств при СДС на фоне практически неизменной доли ампутаций в структуре всех операций. Несмотря на значительные количественные показатели, амбулаторная служба представляется недостаточно эффективной по охвату целевого контингента. Негативное влияние эпидемии привело к значительному росту частоты высоких ампутаций и летальности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; синдром диабетической стопы; ампутации; COVID-19

ANALYSIS OF SPECIALIZED CARE FOR PATIENTS WITH DIABETIC FOOT SYNDROME IN ST. PETERSBURG FOR 2010–2021

© Vadim B. Bregovskiy*, Irina A. Karpova

Saint-Petersburg City Diabetes Centre, St.-Petersburg, Russia

BACKGROUND: A decrease in the frequency of amputations due to diabetic foot syndrome (DFS) is one of the parameters that determine the quality of medical care for patients with diabetes mellitus.

AIM: Our aim was to study the indicators characterizing medical care for patients with lower limb pathology in diabetes mellitus in St. Petersburg from 2010 to 2021.

MATERIALS AND METHODS: Annual reports on the treatment of patients with DFS in city hospitals specializing in the surgical treatment of DFS and in outpatient offices «Diabetic foot» (DFO) from 2010 to 2021 were analyzed.

RESULTS: The average number of patients per year admitted to the DFO was 18,527 (34,440 visits). Proportion of patients with foot ulcers — 8,9%, with Charcot's arthropathy — less than 1%. Before 2020, the frequency of above the foot amputations decreased from 48.3% to 8.6%, hospital mortality — from 11.7 to 5.7%, the number of revascularizations increased from 37 to 642 per year. The increase in operational activity was not accompanied by a decrease in the frequency of amputations (59.3% in 2019). Of all amputations, 11.3% were patients referred from DFO. During the epidemic, the number of visits and patients admitted to the DFO decreased by 27.3% and 31%, respectively. The proportion of foot ulcers and the frequency of amputations have not changed. Inpatient care was characterized by a decrease in operational activity, a decrease in the availability of revascularization, a 2-fold increase in the proportion of high amputations and an increase in hospital mortality from 5.7% in 2019 to 14.9% in 2021.

CONCLUSION: An analysis of the statistics of specialized care for patients with DFS over 12 years showed the reduction of the frequency of high amputations, but revealed an increase in the frequency of surgical interventions in DFS against the background of an almost unchanged proportion of amputations in the structure of all operations. Despite significant quantitative indicators, the outpatient service seems to be insufficiently effective in reaching the target population. The negative impact of the epidemic has led to a significant increase in the frequency of high amputations and mortality.

KEYWORDS: diabetes mellitus; diabetic foot, amputation, COVID-19

ОБОСНОВАНИЕ

Сахарный диабет (СД) является одним из неинфекционных хронических заболеваний, рост распространенности которого сравним с эпидемией. По данным Национального регистра СД, распространенность СД 1 типа (СД1) с 2016 по 2020 гг. возросла с 168,7 до 180,9 на 100 000 населения, а для СД 2 типа (СД2) эти показатели составили 2709,4 и 3022,1 соответственно [1]. Не является исключением в этом отношении и Санкт-Петербург. По данным городского Регистра больных СД, за 10-летний период численность больных СД возросла на 54%, а распространенность в 2021 г. превысила среднероссийский показатель, составив для СД1 254,0 на 100 000 населения и 3072,5 на 100 000 населения для СД2.

Среди хронических осложнений СД синдром диабетической стопы (СДС) занимает особое место по своим социально-экономическим последствиям, негативному влиянию на качество жизни и прогноз не только для конечности, но и для жизни пациента. Поэтому организация преемственной помощи пациентам с СДС и оценка эффективности этих мероприятий имеют большое практическое значение. В 1986 г. международным сообществом была принята Сан-Винсентская декларация, в которой одной из задач здравоохранения и общества было сокращение числа высоких ампутаций в два раза [2]. Эта декларация и послужила для специалистов и руководства здравоохранения Санкт-Петербурга ориентиром в определении мероприятий, направленных на улучшение качества помощи пациентам с СДС.

В 1997 г. был принят закон Санкт-Петербурга «О городской медико-социальной программе “Диабет”», который положил начало реализации ряда городских медико-социальных программ по лечению и профилактике СД, одним из направлений которых было финансирование специализированной помощи больным с СДС [3].

Благодаря целевому финансированию в 4 городских стационарах были фактически заново оснащены современным оборудованием специализированные отделения, созданы два центра «Спасения конечностей», появились возможности гидрохирургической и ультразвуковой очистки ран, проведения вакуум-терапии, установлены современные бактериологические лаборатории, построены рентгеноперационные, проведена модернизация некоторых смежных служб, в частности, отделений реанимации и интенсивной терапии.

Из этих же программ проводилось финансирование оснащения диабетологических центров и кабинетов «Диабетическая стопа» (КДС) в структуре центров, а также в составе эндокринологических центров некоторых районов города. Организация работы амбулаторных КДС и их комплектация проводились в соответствии с Приложением 7 «Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «эндокринология» [4]. К 2012 г. было организовано 16 КДС, из которых 5 — в составе межрайонных диабетологических центров, 9 — в составе районных эндокринологических центров, и 2 сестринских. В связи с реорганизацией городского здравоохранения и кадровыми проблемами к 2022 г. функционируют 8 КДС (все — врачебные).

В масштабах города была определена маршрутизация пациентов с СДС и показаниями для неотложной

госпитализации, а также разработаны и в 2014 г. приняты тарифы обязательного медицинского страхования (ОМС) на разные виды стационарного лечения этой категории больных. Кроме того, в 2014 г. были разработаны, а в 2020 г. приняты дифференцированные тарифы ОМС для разовых осмотров в кабинетах «Диабетическая стопа» диабетологических центров: для профилактического осмотра, лечения язвенного дефекта стопы и лечения артропатии Шарко. В то же время такие же тарифы для КДС, не являющихся структурными подразделениями диабетологических центров, так и не были одобрены.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью нашей работы явилось изучение показателей, характеризующих медицинскую помощь пациентам с поражениями нижних конечностей при СД в Санкт-Петербурге с начала сбора статистических данных в масштабе города в 2010 г. и до 2021 г.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения.

Городские стационары, профилированные по оказанию специализированной помощи при СДС, а также кабинеты «Диабетическая стопа» Санкт-Петербурга.

Время исследования.

Январь 2010 г. — декабрь 2021 г.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

Пациенты, обратившиеся в КДС, а также госпитализированные в специализированные стационары или отделения в связи с необходимостью хирургического лечения СДС.

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

Сплошное включение всех случаев амбулаторного обращения или госпитализации.

Дизайн исследования

Многоцентровое ретроспективное наблюдательное.

Методы

С 2010 г. Комиссией по реализации программы «Диабет» при Комитете по здравоохранению Санкт-Петербурга были приняты единые формы годового отчета для стационаров и амбулаторных КДС, которые нами и были проанализированы.

Для стационаров были выбраны следующие контрольные параметры: количество госпитализаций, количество госпитализированных по поводу СДС, количество операций и из них — ампутаций, доля высоких ампутаций (от всех ампутаций). Кроме этого, собирались данные по реваскуляризации (из них — доля эндоваскулярных), а также по больничной летальности. Под высокой ампутацией понималась ампутация выше лодыжки, под малой ампутацией — ампутация ниже лодыжки.

Выбор критериев оценки оказания помощи специфической группе пациентов с СДС в амбулаторных учреждениях оказался непросто. Как известно, существует два подхода к определению понятия СДС. Согласно Международному соглашению, под этим термином понимается непосредственный гнойно-некротический, язвенный или деструктивный процесс на стопе у пациента с СД [5]. Согласно другому подходу, представленному в отечественных клинических рекомендациях, СДС, помимо указанных выше патологических состояний, включает и пациентов из группы высокого риска [6]. Различия в этих подходах были обозначены еще в начале 2000-х гг., поэтому при формировании перечня параметров, входящих в типовой годовой отчет КДС, СДС не учитывался, но введены понятия «пациент с язвой стопы», и «пациент с нейроостеоартропатией Шарко». Эти два показателя описывают количество всех пациентов с данной патологией, обратившихся в КДС в течение отчетного года (как впервые выявленных, так и находящихся под наблюдением). Кроме этого, учитывались показатели нагрузки (количество посещений и пациентов), число госпитализаций, число всех ампутаций, и из них — доля высоких, рассчитываемая идентично таковой для стационаров.

Годовые отчеты поступали в организационно-методический отдел по диабетологии при Санкт-Петербургском территориальном диабетологическом центре в течение января-февраля года, следующего за отчетным.

Статистический анализ

Для сравнения частот параметров использовали критерий χ^2 . Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

В связи с тем, что годовые отчеты поступали в Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга и неоднократно оглашались перед различными Комиссиями Комитета и включались в отчеты работы диабетологической службы, этическая экспертиза на момент написания статьи признана нецелесообразной.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Показатели работы КДС представлены в таблице 1.

Основной тренд в работе КДС в Санкт-Петербурге в «доковидный период» — увеличение нагрузки как по посещениям, так и по пациентам, пик которой был достигнут в 2016 г. Рост охвата пациентов осмотром стоп происходил благодаря увеличению числа КДС (количество которых в 2016 г. достигло 16, включая 2 сестринских) и интенсификации работы. Доля пациентов с язвенными дефектами на протяжении всех лет была низкой, что подтверждает ориентированность работы КДС преимущественно на скрининг. Доля пациентов с артропатией Шарко среди принятых пациентов не превышала 1%. На протяжении всех лет сохранялась достаточно высокая частота госпитализаций, и, хотя общая частота ампутаций не превышала 6,7%, практически все годы сохранялся высокий процент ампутаций голени и бедра.

В течение 2 последних лет на фоне эпидемии амбулаторная служба характеризовалась снижением числа осматриваемых пациентов, однако доля язвенных дефектов в 2020 г. оказалась достоверно выше, чем усредненная доля язвенных дефектов на протяжении 2010–2019 гг. ($p < 0,001$). При этом частота госпитализаций не возросла, и доля высоких ампутаций также существенно не изменилась.

Таблица 1. Показатели работы амбулаторных кабинетов «Диабетическая стопа»

Годы	Количество посещений	Осмотрено пациентов	Число пациентов с язвами, n (% всех пациентов в КДС)	Число пациентов с ДНОАП, n (% всех пациентов в КДС)	Количество госпитализаций, n (% всех пациентов с язвами стоп)	Всего ампутаций, n (из них % высоких)
2010	15 183	6121	903 (14,8)	42 (0,69)	176 (19,5)	51 (23,5)
2011	23 664	13 146	1051 (8,0)	69 (0,52)	188 (17,9)	67 (12,2)
2012	26 467	14 636	1287 (8,8)	86 (0,59)	106 (8,2)	72 (15,3)
2013	31 951	15 457	1298 (8,4)	125 (0,81)	241 (18,7)	83 (10,0)
2014	30 316	16 780	1573 (9,4)	142 (0,85)	145 (9,2)	80 (12,5)
2015	33 793	18 031	1561 (8,7)	98 (0,54)	188 (12,0)	94 (12,7)
2016	48 472	25 232	2460 (9,7)	132 (0,52)	359 (14,6)	143 (25,9)
2017	44 878	26 694	1997 (7,5)	91 (0,34)	199 (10,0)	94 (22,3)
2018	39 947	21 584	2084 (9,7)	92 (0,43)	211 (10,1)	89 (19,1)
2019	46 804	25 931	1910 (7,4)	119 (0,46)	269 (14,08)	127 (17,3)
2020	34 031	17 859	1894 (10,6)	94 (0,53)	216 (11,4)	127 (7,9)
2021	37 779	20 853	1870 (9,0)	212 (1,02)	223 (11,9)	115 (18)

Примечания: КДС — кабинет «Диабетическая стопа»; ДНОАП — диабетическая нейроостеоартропатия Шарко

Таблица 2. Специализированная стационарная помощь больным с СДС (2010–2021 гг.)

Годы	Число пациентов	Количество операций	Отношение числа операций к числу пациентов	Количество ампутаций всего, n (%всех операций)	Количество высоких ампутаций, n (%ампутаций)	Количество реваскуляризации (из них эндоваскулярных, %)	Летальность, %
2010	929	1108	1,19	625 (56,4)	302 (48,3)	35 (91,4)	11,7
2011	859	1031	1,20	539 (52,3)	181 (33,6)	95 (88,5)	7,8
2012	1104	1320	1,20	938 (71)	248 (26,4)	122 (85,2)	8,3
2013	1195	1435	1,20	707 (49,3)	117 (16,5)	59 (93,2)	3,8
2014	1818	2174	1,20	1287 (57,2)	284 (22,1)	432 (70)	4,03
2015	1287	1947	1,51	1126 (57,8)	168 (15)	461 (88)	9,1
2016	1537	1996	1,30	830 (41,6)	75 (9)	535 (77,2)	4
2017	1499	2240	1,49	839 (37,5)	106 (12,6)	486 (77,9)	4,96
2018	1518	2340	1,54	1124 (48,0)	208 (18,5)	482 (81,0)	7,2
2019	1412	2334	1,65	1383 (59,3)	119 (8,6)	642 (76,6)	5,7
2020	1367	2277	1,67	1096 (48,1)	212 (19,3)**	519 (78,6)	7,5*
2021	1327	2040	1,54	1001 (49,1)	185 (18,5)**	367 (83,7)	14,9*

Примечания. * — различия летальности значимы для 2020 г. в сравнении с 2019 г. при $p=0,021$; для 2021 г. в сравнении с 2019 г. при $p<0,001$; ** — различия доли высоких ампутаций значимы для 2020 г. в сравнении с 2019 г. и для 2021 г. в сравнении с 2019 г. при $p<0,001$

Ключевые показатели стационарной помощи пациентам с СДС представлены в таблице 2.

В течение 2010–2019 гг. отмечалась тенденция к увеличению оперативной активности как в абсолютном выражении (рост числа операций), так и в динамике соотношения числа оперативных вмешательств на 1 пациента, которое возрастало начиная с 2015 г. и достигло максимума в 2020 г. Доля ампутаций в структуре всех оперативных вмешательств была подвержена значительным колебаниям, в то же время доля высоких ампутаций снизилась к 2019 г. в 5,6 раза в сравнении с 2010 г. ($p<0,001$). Значимый прирост числа реваскуляризации произошел в 2014 г. и достиг максимума в 2019 г. В структуре реваскуляризации ожидаемо преобладали эндоваскулярные. Больничная летальность снизилась в 2011 г. и, несмотря на существенные колебания, никогда не достигала уровня 2010 г.

В отличие от амбулаторной службы эпидемия существенно повлияла на мониторируемые показатели работы стационарного звена. Уменьшилось количество оперативных вмешательств, что в 2021 г. сопровождалось уменьшением частоты повторных вмешательств у одного и того же пациента (1,54 операции на 1 больного, 1,67 — в 2020 г. и 1,65 — в 2019 г.). Не последнюю роль в уменьшении числа вмешательств сыграло увеличение доли высоких ампутаций, что закономерно сопровождалось повышением больничной летальности. Свою негативную роль в ухудшении показателей лечения СДС сыграло и значительное снижение числа количества реваскуляризации.

Приведенные в таблицах 1 и 2 абсолютные показатели ампутаций и язвенных дефектов целесообразно рассматривать в соотношении с числом зарегистрированных больных СД. Эти данные представлены в таблице 3.

Таблица 3. Частота ампутаций и язвенных дефектов стоп на 1000 больных сахарным диабетом в Санкт-Петербурге

Годы	Число пациентов с СД в Санкт-Петербурге по Регистру	Количество ампутаций на 1000 больных СД	Количество высоких ампутаций на 1000 больных СД	Количество язв стоп на 1000 больных СД
2010	119 602	5,23	2,53	7,55
2011	111 230	4,85	1,63	9,45
2012	102 607	9,14	2,42	12,54
2013	116 477	6,07	1,00	11,14
2014	127 309	10,12	2,23	12,36
2015	138 040	8,16	1,22	11,31
2016	142 621	5,82	0,53	17,25
2017	155 033	5,41	0,68	12,88
2018	164 147	6,85	1,27	12,70
2019	169 052	8,18	0,70	11,30
2020	174 116	6,29	1,22	10,88
2021	179 325	5,58	1,03	10,43

Примечания. СД — сахарный диабет

Все три представленные в таблице 3 относительные параметры характеризуются вариабельностью год от года. Приходится констатировать, что за отчетный период так и не удалось получить стойкую тенденцию к снижению частоты ампутаций в масштабах популяции пациентов с СД в Санкт-Петербурге, причем во время эпидемии этот показатель снизился. Тем не менее до 2019 г. включительно отмечался тренд на снижение частоты высоких ампутаций, которая, начиная с 2015 г., не превышала 1,27 на 1000 больных СД, а в последний «предковидный» год (2019 г.) составила 0,7 на 1000 больных. В то же время частота язвенных дефектов стоп, зарегистрированных в городских КДС, нарастала с 2010 до 2016 г. и затем начала снижаться, причем темпы снижения после 2019 г. во время эпидемии были такими же, как и в 2017–2019 гг.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашей работе проанализированы отчеты о деятельности специализированных по лечению СДС стационаров и амбулаторных КДС Санкт-Петербурга за 12-летний период, из которых 2 последних года пришлось на эпидемию COVID-19.

В годовых отчетах специализированная помощь характеризуется преимущественно количественными показателями, из которых лишь три критерия соответствуют признакам «жестких»: частота ампутаций, доля высоких ампутаций и больничная летальность. Все эти критерии преимущественно относятся к стационарному звену.

В целом, достигнуто значительное улучшение помощи пациентам с СДС в масштабах города, которое выражается в переходе от высоких ампутаций к сохраняющей стопу хирургической тактике и снижении доли ампутаций на уровне голени и бедра, что сопровождалось снижением больничной летальности. Таким образом, к последнему «предковидному» году удалось снизить частоту высоких ампутаций в 5,6 раза в сравнении с 2010 г., фактически, выполнив цели Сент-Винсентской декларации.

Не последнюю роль в понижении уровня ампутаций сыграло внедрение реvascularизации (преимущественно эндоваскулярной), однако можно заметить, что значительное уменьшение доли высоких ампутаций наступило раньше, чем реvascularизация стала сколь-нибудь частой. Поэтому положительная динамика в уровне ампутаций до 2014 г. может объясняться улучшением лечения пациентов без критической ишемии, что стало возможным не только благодаря проводимой реорганизации в стационарной помощи, но и изменению подхода к определению врачебной стратегии и тактики хирургического лечения, выражавшегося в отказе от устаревшей концепции: «диабетическая стопа=ангиопатия=высокая ампутация».

Параллельно со снижением уровня ампутаций, вплоть до 2019 г., росло число оперативных вмешательств, включая малые ампутации, что можно объяснить несколькими факторами. Во-первых, постепенно удалось улучшить учет пациентов с СДС в стационарах. Во-вторых, по мере переоснащения существующих гнойно-хирургических отделений и двух отделений сосудистой хирургии новым оборудованием и открытия новых отделений по лечению СДС расширились хирургические

и терапевтические возможности при лечении этих пациентов. В-третьих, с 2014 г. были приняты тарифы на стационарную помощь для пациентов с СДС, позволявшие выполнять не только хирургическое лечение, но и реvascularизацию в одну или в несколько госпитализаций, а также изменена маршрутизация этих пациентов в масштабах города. Таким образом, были созданы условия для поэтапного комплексного хирургического лечения, которое может сопровождаться увеличением числа вмешательств. Кроме того, очевидно, что при старом подходе одному пациенту можно сделать максимум две высоких ампутации, а при органосберегающем подходе вариантов хирургического лечения достаточно много, с учетом высокой вероятности рецидива СДС в его узком понимании.

В то же время доля ампутаций в структуре всех операций за весь отчетный период практически не меняется, так же как и частота ампутаций на 1000 больных СД в год, что следует расценивать как негативное явление, обусловленное прежде всего проблемами в амбулаторном звене.

Так, за отчетный период было выполнено 10 113 ампутаций нижних конечностей, из которых только 11,3% проведены 1142 пациентам, направленным из КДС. Следовательно, 88,7% ампутированных пациентов находились вне зоны внимания КДС, наблюдались в поликлиниках или вообще не наблюдались до момента трансформации длительно существующего язвенного дефекта в гангрену, флегмону или остеомиелит.

На протяжении всех лет существования КДС в их отчетах отмечается высокая частота ампутаций голени и бедра. С одной стороны, это объясняется значительной тяжестью поражений стоп у направленных в КДС пациентов с СДС, так как к моменту обращения длительность неэффективного лечения, включая стационарное, как правило, составляла несколько месяцев. По данным КДС СПб территориального диабетологического центра, частота остеомиелита при первичном обращении колеблется от 16 до 18% в год, что указывает на предшествовавшее неэффективное лечение. С другой стороны, особенность применения тарифов в Санкт-Петербурге такова, что при наличии вялотекущего процесса на стопе и отсутствии экстренных показаний госпитализация в специализированное отделение крайне затруднительна. Поэтому консервативно-сдерживающее ведение такого поражения в условиях амбулатории повышает риск любой ампутации, в том числе и высокой.

Очевидно также, что количество направлений на госпитализацию из КДС превышает количество ампутаций почти в 2 раза, демонстрируя необходимость в локальном хирургическом вмешательстве с сохранением сегмента конечности, например, в случаях хронического остеомиелита фаланг или межфаланговых суставов, которое нередко можно проводить в амбулаторных условиях. Отсутствие должных профессиональных компетенций и возможностей такого лечения в КДС является, на наш взгляд, одним из главных недостатков в работе этих подразделений.

Обращает на себя внимание небольшая доля больных с СДС в структуре приема КДС. Частично это объясняется тем, что пациенты, направляемые в диабетологические центры, согласно утвержденному в тарифе алгоритму

должны быть осмотрены специалистами, включая врача КДС. С другой стороны, одной из основных задач КДС является скрининг. Учитывая, что большинству пациентов на приеме у эндокринолога поликлиники стопы не осматриваются, КДС вынуждены выполнять и эту функцию, по своему уровню компетенций не являющуюся врачебной. Поэтому подавляющее большинство осмотров носят профилактический характер, что представляется совершенно нерациональным с точки зрения применения ресурсов и приводит, в итоге, к деградации врача КДС и снижению мотивации к лечению СДС.

Несложный расчет, производимый посредством деления количества посещений на число рабочих дней в году (за вычетом 28 дней отпуска), и на число КДС позволяет рассчитать, что в день нагрузка на 1 КДС, например, по данным 2016 г. составила 13,8 человек. Очевидно, что для скрининговой работы слишком мало, но для работы КДС как подразделения, специализирующегося на лечении СДС и наблюдении только пациентов с высоким риском, это много, т.к., если принять за время, необходимое для приема одного такого пациента, 30 мин, то норма приема составит 12 человек в день.

К сожалению, мы не можем оценить вклад КДС в общее число язвенных дефектов стоп у больных СД, так как статистика Регистра в этом отношении ненадежна. Если опираться на литературные данные, то применительно к Санкт-Петербургу ежегодно должно диагностироваться от 3500 до 6000 вновь выявленных язвенных дефектов в год [7–9]. Расчетные цифры минимум в 2 раза больше, чем было принято пациентов в КДС в любом из отчетных лет. Таким образом, по-видимому, большинство язвенных дефектов у больных СД в городском здравоохранении остаются вне зоны внимания специалистов и служат основным источником госпитализаций по неотложным показаниям.

Оценивая показатели работы амбулаторной и стационарной служб, нельзя не обратить внимание на данные 2020–2021 гг. Прекращение плановой медицинской помощи в учреждениях здравоохранения, закрытие части КДС на длительный период, перепрофилирование амбулаторного медперсонала под COVID-19 и прививочную кампанию, массовое заболевание медперсонала, уменьшение доступности реваскуляризации и высокотехнологичных методов ведения раны, сворачивание профилированных коек и перенос всех пациентов с гнойно-некротическим СДС в одну клинику — вот далеко не полный перечень негативных последствий эпидемии. Подобные тенденции отмечены и зарубежными коллегами [10–12].

Негативное влияние эпидемии COVID-19 привело к существенному ухудшению контрольных показателей, по главному из которых — доле высоких ампутаций здравоохранение Санкт-Петербурга вернулось к уровню 2018 г.

Эпидемия и локдаун неоднозначно повлияли на ситуацию в КДС. Можно было предполагать, что снижение числа посещений в КДС за время эпидемии происходило преимущественно за счет скрининговых осмотров, как это случилось в Словении [13]. В этом случае доля пациентов с СДС (например, с язвами) должна возрастать. По нашим данным, это произошло только в 2020 г., когда скрининговые осмотры в некоторых КДС были сокращены, а пациенты с язвами стоп продолжали обращаться и лечиться.

На основании имеющихся данных мы не можем судить о влиянии эпидемии на эффективность лечения в амбулаторных условиях. С одной стороны, нахождение дома должно приводить к уменьшению нагрузки и даже заживлению части нейропатических дефектов. С другой стороны, страх заразиться коронавирусом в медучреждении в ряде случаев мог приводить к запоздалому обращению за медицинской помощью и госпитализации уже в более тяжелом состоянии. Увеличение доли высоких ампутаций может косвенно свидетельствовать о более распространенном гнойно-некротическом процессе на момент обращения в КДС или при госпитализации, не оставляющем врачу выбора.

Согласно литературным данным, эпидемия привела к расширению использования телемедицины, которая в определенной степени (но далеко не полностью) позволяла компенсировать возникшие трудности [14]. Так как удаленное консультирование в условиях Санкт-Петербурга только развивается, оно не внесло какого-либо вклада в лечебно-диагностический процесс.

Известно, что высокая ампутация у пациента с СДС сопровождается крайне неблагоприятным прогнозом для жизни [15]. По данным ряда исследований сочетание COVID-19 с СДС ухудшает прогноз не только для конечности, но и для жизни, в частности, по расчетам J. Mangwani и соавт. (2021) риск 30-дневного летального исхода при хирургическом вмешательстве по поводу СДС на фоне COVID-19 составляет 11,7 ($p=0,017$) [16]. В Санкт-Петербурге внутрибольничная летальность в городских стационарах в «доковидные» 2010–2019 гг. в среднем составляла 6,66%. Ее рост наметился в 2020 г. и достиг почти трехкратного увеличения в 2021 г. по сравнению с 2019 годом. Подобная негативная динамика представляется закономерной с учетом указанных выше факторов, нарушивших функционирование системы здравоохранения.

Ограничения исследования

Основными ограничениями нашей работы были проблема полноты сбора информации и сложности в выборе критериев оценки, и, в особенности, отсутствие жестких критериев в амбулаторном звене.

К сожалению, в течение многих лет статистическим службам в Санкт-Петербурге так и не удалось организовать учет оперативных вмешательств у больных с СДС. Очевидно, что в городе, располагающем огромной стационарной хирургической базой, включающей не только стационары, подающие сведения о лечении СДС, но и университетские, ведомственные и федеральные клиники, а также другие стационары городского подчинения, выполняется больше оперативных вмешательств, чем приведено в нашей работе (в том числе, и эндоваскулярных). Тем не менее, мы полагаем, что в представленной статистике учтено большинство случаев госпитализации по поводу гнойно-некротических форм СДС, так как согласно принятой в Санкт-Петербурге маршрутизации пациенты с такой патологией должны направляться именно в стационары, статистика которых регистрируется оргметодотделом по диабетологии СПб территориального диабетологического центра. Недостаточный учет может касаться преимущественно нейроишемической формы СДС с критической ишемией, так как эти пациенты могут быть госпитализированы

в отделения сосудистой хирургии других стационаров, в которых проводится реваскуляризация, но далеко не всегда проводится соответствующее хирургическое лечение.

При анализе работы амбулаторных КДС на первый план выходят проблемы отсутствия жестких конечных точек. Продолжительность лечения язвенных или раневых дефектов, и доля заживших язв (в отчетном году или за 12 мес), казалось бы, и являются такими показателями. Однако они могут быть получены только в случае автоматического расчета в медицинской информационной системе или в ведущейся параллельно с медицинской документацией специальной базе данных, так как ручной подсчет во всех учреждениях невозможен.

Попытки создания единой системы учета патологии, объединяющей все практические аспекты лечения СДС, предпринимались неоднократно. Можно упомянуть три системы: разработанную в Санкт-Петербурге и установленную в КДС городских диабетологических центров, базу данных, разработанную Удовиченко О.В. и соавт., и установленную в нескольких «дружественных» разработчикам учреждениях, и созданный ЗАО Aston Health и НМИЦ эндокринологии фрагмент Национального регистра СД, посвященного СДС [17–19].

Следует отметить, что все эти программные продукты создавались исходя из идеи, что все специалисты, работающие в КДС, не только хотят анализировать свою работу, но и располагают возможностями (в первую очередь, временем) для ведения этих баз данных. Опыт их эксплуатации показал, что эти предположения наивны. Оторванность подобных программных продуктов от остальных медицинских информационных систем и от информационных систем ТФОМС и ЗАГС делают такие программы жизнеспособными только в руках отдельных энтузиастов. Именно поэтому в оценке амбулаторных служб пришлось опираться на количественные показатели в ущерб качественным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ статистики специализированной помощи больным с СДС за 12 лет показал формальное выполнение целей Сент-Винсентской декларации, касающихся снижения частоты высоких ампутаций, однако выявил увеличение частоты оперативных вмешательств при СДС на фоне практически неизменной доли ампутаций в структуре всех операций. Несмотря на значительные количественные показатели, амбулаторная служба представляется недостаточно эффективной по охвату целевого контингента. Показано драматическое воздействие эпидемии на деятельность амбулаторной и стационарной служб, вовлеченных в оказание помощи больным с СДС, которое привело к значительному росту частоты высоких ампутаций и летальности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Участие авторов. Бреговский В.Б. — концепция и дизайн работы, получение, анализ данных и интерпретация результатов, написание статьи; Карпова И.А. — получение, анализ данных и интерпретация результатов, правка текста, внесение дополнений.

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

Благодарности. Авторы выражают благодарность персоналу кабинетов «Диабетическая стопа», коллективам специализированных хирургических отделений городских стационаров, а также сотрудникам оргметодотдела по диабетологии Санкт-Петербургского территориального диабетологического центра за их вклад в организацию и лечение пациентов с синдромом диабетической стопы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021 // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т.24. — №3. — С. 204–221. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinic al 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>
- The Saint Vincent Declaration on diabetes care and research in Europe [cited 05.10.2022]. Available from: https://en.wikipedia.org/wiki/St_Vincent_Declaration
- Закон Санкт-Петербурга «О медико-социальной программе Санкт-Петербурга «Диабет» от 30.09.1998 №225-45. Доступно по: <https://docs.cntd.ru/document/8318451>. Ссылка активна на 06.10.2022. [Law of Sankt-Peterburg «O mediko-sotsial'noi programme Sankt-Peterburga «Diabet» ot 30.09.1998 №225-45. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/8318451>. Accessed 06.10.2022. (In Russ.)].
- Приказ Минздрава России №899н от 12.11.2012. «Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «эндокринология». Доступно по: <https://minzdrav.gov.ru/documents/6601-prikaz-minzdrava-rossii-899n-ot-12-noyabrya-2012-g>. Ссылка активна на 07.10.2022 [Prikaz Minzdrava Rossii №899n ot 12.11.2012. «Poriadok okazaniia meditsinskoj pomoshchi
- vzrosloму naseleniiu po profiliiu «endokrinologiya». Available at: <https://minzdrav.gov.ru/documents/6601-prikaz-minzdrava-rossii-899n-ot-12-noyabrya-2012-g>. Accessed 07.10.2022 (In Russ.)].
- van Netten JJ, Bus SA, Apelqvist J, et al. Definitions and criteria for diabetic foot disease. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36(5):e3268. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3268>
- 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. — №S1. — С.1–144. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(S1):1–144 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM22151>
- Crawford F, Mccowan C, Dimitrov BD, et al. The risk of foot ulceration in people with diabetes screened in community settings: findings from a cohort study. *QJM An Int J Med*. 2011;104(5):403–410. doi: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcq227>
- Abbott CA, Carrington AL, Ashe H, et al. The North-West Diabetes Foot Care Study: incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based patient cohort. *Diabet Med*. 2002;19(5):377–384. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2002.00698.x>
- Pecoraro RE, Reiber GE, Burgess EM. Pathways to Diabetic Limb Amputation: Basis for Prevention. *Diabetes Care*. 1990;13(5):513–521. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.13.5.513>

10. Jaly I, Iyengar K, Bahl S, et al. Redefining diabetic foot disease management service during COVID-19 pandemic. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2020;14(5):833-838. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.06.023>
11. Caruso P, Longo M, Signoriello S, et al. Diabetic Foot Problems during the COVID-19 Pandemic in a Tertiary Care Center: The Emergency among the Emergencies. *Diabetes Care.* 2020;43:e123-e124. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-1347>
12. Boulton AJM. Diabetic Foot Disease during the COVID-19 Pandemic. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(2):97. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina57020097>
13. Urbancic-Rovan V, Lunder M. The changes of out-patient clinic organisation and diabetic foot management during the covid-19 epidemic in 2020. Proceedings of the 17th Scientific Meetings of DFSG; 2021 Sept 24-25. Virtual Meeting [cited 05.10.2022]. Available at: https://dfsg.org/fileadmin/user_upload/DFSG/DFSG2021_abstract_book.pdf
14. Luzi L, Carruba M, Cialesi R, et al. Telemedicine and urban diabetes during COVID-19 pandemic in Milano, Italy during lock-down: epidemiological and sociodemographic picture. *Acta Diabetol.* 2021;58(7):919-927. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-021-01700-2>
15. Armstrong DG, Swerdlow MA, Armstrong AA, et al. Five year mortality and direct costs of care for people with diabetic foot complications are comparable to cancer. *J Foot Ankle Res.* 2020;13(1):16. doi: <https://doi.org/10.1186/s13047-020-00383-2>
16. Mangwani J, Malhotra K, Houchen-Woloff L, Mason L. The UK Foot and Ankle COVID-19 National (FAICoN) audit. *Bone Jt Open.* 2021;2(4):216-226. doi: <https://doi.org/10.1302/2633-1462.24.BJO-2021-0008.R1>
17. Бреговский В. Б., Белогурова Е. В., Гликман Ю. А. и соавт. Программа скрининга пациентов с высоким риском развития язв и ампутаций нижних конечностей // *Проблемы эндокринологии.* — 2005. — Т. 51. — №3. — С. 47-49. [Bregovskiy VB, Belogurova EV, Glykman YuA, et al. Screening of the patients with high risk of development of ulcers and low extremities amputations. *Problems of Endocrinology.* 2005;51(3):47-49. (In Russ.)). doi: <https://doi.org/10.14341/probl200551347-49>
18. Удовиченко О.В., Бреговский В.Б., Демина А.Г., и др. Применение автоматизированной информационной системы для оценки результатов работы кабинета «Диабетическая стопа» в рамках системы управления качеством медицинской помощи // *Эндокринная хирургия.* — 2015. — Т. 9. — №3. — С. 34-43. [Udovichenko OV, Bregovskiy VB, Demina AG, et al. Use of specially designed software for assessment of treatment outcomes in diabetic foot outpatient clinics as a part of performance management system in medicine. *Endocrine Surgery.* 2015;9(3):34-43. (In Russ.)). doi: <https://doi.org/10.14341/serg2015334-43>
19. Федеральный регистр больных сахарным диабетом. Доступно по: <http://sd.diaregistry.ru/content/o-proekte.html#content>. Ссылка активна на 04.10.2022. [Federal'nyi registr bol'nykh sakharnym diabetom. Available at: <http://sd.diaregistry.ru/content/o-proekte.html#content>. Accessed 04.10.2022. (In Russ.)).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Бреговский Вадим Борисович**, д.м.н. [Vadim B. Bregovskiy, MD, PhD]; адрес: Россия, 194354, Санкт-Петербург, ул. Сикейроса, д. 10Д [address: 10D Sikeyros str., 194354, St-Petersburg, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5285-8303>; eLibrary SPIN: 2547-3330; e-mail: podiatr@inbox.ru

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Бреговский В.Б., Карпова И.А. Анализ специализированной помощи больным с синдромом диабетической стопы в Санкт-Петербурге за 2010–2021 гг. // *Сахарный диабет.* — 2022. — Т. 25. — №5. — С. 477-484. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12914>

TO CITE THIS ARTICLE:

Bregovskiy VB, Karpova IA. Analysis of specialized care for patients with diabetic foot syndrome in St. Petersburg for 2010–2021. *Diabetes Mellitus.* 2022;25(5):477-484. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12914>

РОЛЬ НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ В ПЕРСИСТЕНЦИИ АСЕПТИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРООСТЕОАРТРОПАТИЕЙ



© Е.Л. Зайцева*, М.М. Каландия, А.Ю. Токмакова, Н.М. Малышева, Л.В. Никанкина, Г.Р. Галстян

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Диабетическая нейроостеоартропатия (ДНОАП, стопа Шарко) — относительно редкое осложнение сахарного диабета (СД), которое может привести не только к нарушению опорной функции нижней конечности у таких пациентов, но и к высокой ампутации. ДНОАП характеризуется персистирующим асептическим воспалением костных структур стопы, что создает значительные трудности в планировании лечебных мероприятий. В медицинской литературе имеются данные, демонстрирующие роль отдельных цитокинов и нейрогуморальных факторов в пролонгации воспалительного процесса при диабете, однако исследований, определяющих значимые маркеры асептического воспаления при ДНОАП, на данный момент крайне мало.

ЦЕЛЬ. Изучить влияние нейрогуморальных факторов и конечных продуктов гликирования на активность асептического воспалительного процесса в костных структурах стопы у лиц с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и ДНОАП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование включены 88 больных с СД2 (45 мужчин, 43 женщины). Группу 1 составили пациенты с СД 2 типа (СД2) и неактивной стадией ДНОАП (n=43), группу 2 (n=45) — лица с СД2 и дистальной диабетической нейропатией без костно-суставной патологии. Диагноз диабетической нейропатии основывался на анализе клинической картины и показателей периферической чувствительности. Диагностика ДНОАП и определение ее стадии базировались на клинических данных, результатах инфракрасной термометрии и лучевых методов исследования костных структур стопы. Пациентам проведены общеклинические исследования, рентгенография стопы, МРТ стопы, определение С-реактивного белка (СРБ), кальпротектина, копептина, глутатионпероксидазы 1 (GP1).

РЕЗУЛЬТАТЫ. По результатам осмотра и пальпации стоп, а также анализа градиента температур кожи пораженной и контралатеральной конечностей (инфракрасная термометрия) выявлялась ДНОАП и определялась стадия данного осложнения. Диагноз хронической стадии ДНОАП подтверждался результатами МРТ и клинической картиной (отсутствие разницы температур кожи на симметричных участках стоп). По результатам лабораторного анализа выявлены статистически значимые различия в значениях копептина: в группе 1 — 0,232 нг/мл [0,147; 0,342], в группе 2 — 0,115 [0,065; 0,203] нг/мл ($p < 0,05$) и СРБ: в группе 1 — 7,113 мг/л [2,453; 16,505], в группе 2 — 2,187 мг/л [1,131; 5,567] ($p < 0,05$), показатели лейкоцитов в группах достоверно не различались: группа 1 — 7,86 [6,40; 9,00] 10^9 , группа 2 — 7,00 [6,00; 8,15] 10^9 ($p > 0,05$). Отмечена тенденция к повышению уровней кальпротектина и GP1 в группе ДНОАП, однако различия не были значимыми. Так, кальпротектина в группе 1 — 1,948 [1,229; 2,969] мкг/мл, в группе 2 — 1,692 [1,16; 2,514] мкг/мл и GP1 в группе 1 — 24,72 нг/мл [20,1; 31,82], в группе 2 — 22,98 [18,94; 31,2] нг/мл.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В проведенном исследовании получены статистически значимые различия в уровнях копептина и СРБ: у пациентов с ДНОАП их значения были значимо выше, что свидетельствует о персистенции асептического воспалительного процесса в костной ткани пациентов даже в хронической стадии осложнения. Эти данные могут оказать помощь в принятии решения об использовании того или иного метода разгрузки пораженных суставов, что окажет влияние на клинический прогноз. Исследование нейрогуморальных маркеров артропатии в сыворотке крови пациентов с СД2 проводится впервые, в связи с чем сопоставление с результатами других авторов затруднительно. Можно предположить, что копептин и СРБ являются значимыми маркерами сохраняющегося воспаления костно-суставных структур стопы при ДНОАП.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; полинейропатия; диабетическая нейроостеоартропатия; асептическое воспаление; нейрогуморальные маркеры

THE ROLE OF NEUROHUMORAL FACTORS IN THE PERSISTENCE OF ASEPTIC BONE INFLAMMATION IN PATIENTS WITH DIABETIC NEUROOSTEOARTHROPATHY

© Ekaterina L. Zaitseva*, Maria M. Kalandiya, Alla Yu. Tokmakova, Natalya M. Malysheva, Larisa V. Nikankina, Gagik R. Galstyan

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: Diabetic neuroosteoarthropathy (DNOAP, Charcot foot) is a relatively rare complication of diabetes mellitus (DM), which can lead not only to impaired support function of the lower limb in such patients, but also to high amputation. DNOAP is characterized by persistent aseptic inflammation of the bone structures of the foot, which creates significant difficulties in planning therapeutic measures. In the medical literature, there are data demonstrating the role of individual

cytokines and neurohumoral factors in the prolongation of the inflammatory process in diabetes, however, there are currently very few studies that determine reliable markers of aseptic inflammation in DNOAP.

AIM: To study the effect of neurohumoral factors and advanced glycation end products on the activity of aseptic inflammation in the bone structures of the foot in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) and diabetic neuroosteoarthropathy.

MATERIALS AND METHODS. The study included 88 patients with type 2 diabetes (45 men, 43 women). Group 1 consisted of patients with DM2 and inactive DNOAP ($n=43$), group 2 ($n=45$) consisted of patients with DM2 and distal diabetic neuropathy without osteoarticular pathology. The diagnosis of diabetic neuropathy was based on the analysis of the clinical picture and indicators of peripheral sensitivity. Diagnosis of DNOAP and determination of its stage was based on clinical data, the results of infrared thermometry and radiology tests of the foot bones.

General clinical assessment was used, radiology tests (X-ray, MRI), evaluation of CRP, calprotectin, copeptin, glutathione peroxidase 1 (GP1).

RESULTS. According to the results of examination and palpation of the feet, as well as the analysis of the temperature gradient of the skin of the affected and contralateral limb (infrared thermometry), DNOAP was detected and the stage of this complication was determined. The diagnosis of the chronic stage of DNOAP was confirmed by the results of MRI and the clinical picture (no difference in skin temperature on the symmetrical areas of the feet). According to the results of laboratory analysis, a statistically significant difference in copeptin values was revealed — in group 1 — $0.232 \mu\text{g/ml}$ [0.147; 0.342], in group 2 — $0.115 \mu\text{g/ml}$ [0.065; 0.203] ($p>0.05$) and CRP — in group 1 — 7.113 mg/l [2.453; 16.505], in group 2 — 2.187 mg/l [1.131; 5.567] ($p>0.05$), leukocyte levels in the groups did not differ significantly: group 1 — $7.86 [6.40; 9.00] \cdot 10^9$, group 2 — $7.00 [6.00; 8.15]$ ($p>0.05$). There was a trend towards an increase in the level of calprotectin and glutathione peroxidase-1 in the DNOAP group, however, the differences were not significant. calprotectin — in group 1 — $1.948 [1.229; 2.969]$, in group 2 — $1.692 [1.16; 2.514] \mu\text{g/ml}$ and glutathione peroxidase-1 in group 1 — $24.72 [20.1; 31.82]$, in group 2 — $22.98 [18.94; 31.2] \text{ ng/ml}$.

CONCLUSION. In the study, statistically significant differences were obtained in the levels of copeptin and C-reactive protein: in patients with DNOAP, their values were significantly higher, which indicates the persistence of the aseptic inflammatory process in the bone tissue of patients even in the chronic stage of DNOAP. These data may help in deciding whether to use one or another method of unloading the affected joints, which will affect the clinical prognosis. The study of neurohumoral markers of arthropathy in the blood serum of patients with DM2 is carried out for the first time, and therefore it is difficult to compare with the results of other authors. It can be assumed that copeptin and CRP are significant markers of persistent inflammation of the osteoarticular structures of the foot in DNOAP.

KEYWORDS: diabetes; polyneuropathy; diabetic neuroosteoarthropathy; aseptic inflammation; neurohumoral factors

ОБОСНОВАНИЕ

Диабетическая нейроостеоартропатия (ДНОАП) является тяжелым осложнением сахарного диабета (СД), которое может привести к инвалидизации вследствие потери опороспособности конечности и снижению качества жизни пациента. Заболевание характеризуется прогрессирующей деструкцией костей и суставов на фоне неврологического дефицита. Своевременная диагностика в большинстве случаев позволяет инициировать адекватное лечение, предотвратить прогрессирование данного осложнения и избежать ампутации. Однако, несмотря на большое количество проводимых в настоящее время исследований, до конца не ясны патофизиологические механизмы формирования ДНОАП. Кроме того, не всегда клиническая и рентгенологическая картина свидетельствует о полном купировании асептического воспалительного процесса в костях и суставах стопы, что может приводить к тактическим ошибкам в ведении пациента и преждевременному окончанию лечения.

Таким образом, представляется крайне актуальным поиск новых маркеров, способных выступать предикторами активности ДНОАП.

Повышенный интерес к системе аргинин-вазопрессин (АВП) связан с открытием нового биомаркера копептина, который отражает ее активность. Измерение концентрации АВП является сложной задачей, что обусловлено пульсирующим характером их высвобождения, нестабильностью и быстрым выведением из плазмы.

В отличие от АВП копептин остается стабильным в течение нескольких суток, поэтому более доступен для определения. Копептин является С-концевым фрагментом предшественника АВП (СТ-proAVP) и состоит из 39 аминокислот.

Копептин плазмы участвует в различных патологических процессах, особенно у пациентов с СД, включая развитие и прогрессирование диабетической нефропатии и сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Кроме того, в литературе появляется все больше данных о роли копептина как биомаркера атеросклеротического поражения артерий у лиц с диабетом [2].

Исследование L. Potier и соавт. впервые продемонстрировало положительную и значимую связь между исходными концентрациями копептина в плазме и риском высоких ампутаций нижних конечностей в наблюдаемых и независимых когортах пациентов с диабетом 1 и 2 типов. Авторы предлагают использовать его определение для оценки риска потери конечности у лиц с нарушенным углеводным обменом [3].

Кальпротектин — белок, экспрессирующийся в активированных гранулоцитах и макрофагах человека при воспалении. Среди его функций активация НАДФН-оксидазы, толл-подобных рецепторов 4 и конечных продуктов гликирования [4].

По данным проведенных исследований, уровни кальпротектина и С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке были значительно выше у пациентов с СД, осложненным и не осложненным нейропатией, чем у здоровых

лиц ($p < 0,001$; $p = 0,017$; $p < 0,001$ и $p = 0,001$ соответственно). Уровни сывороточного кальпротектина и СРБ были выше у больных диабетической нейропатией, чем у пациентов без нарушения функции периферических нервов ($p = 0,021$ и $p < 0,001$ соответственно). Положительная корреляция была обнаружена между уровнями кальпротектина, СРБ и HbA1c. Результаты множественного логистического регрессионного анализа продемонстрировали важную связь между развитием нейропатии и уровнями СРБ и кальпротектина в сыворотке у больных [4].

Глутатионпероксидаза-1 — один из ферментов, который замедляет процессы внутриклеточного перекисного окисления липидов. Пациенты со сниженной экспрессией гена глутатионпероксидазы-1 имели повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [5, 6].

Таким образом, представляется интересным изучить роль данных нейрогуморальных маркеров в формировании ДНОАП у лиц с СД 2 типа (СД2).

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить уровни копептина, кальпротектина, СРБ и глутатионпероксидазы-1 в сыворотке крови пациентов с СД2 и ДНОАП по сравнению с их уровнями у больных с СД2 и нейропатией, но без поражения костей и суставов стопы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», отделение диабетической стопы.

Время исследования. Сбор материала проводился с ноября 2020 по май 2022 гг.

Исследуемые популяции (одна или несколько)

В исследование включены 88 пациентов с СД2 и разделены на 2 группы. 1-ю группу ($n = 43$) составили больные ДНОАП, 2-ю группу ($n = 45$) — лица с СД2 и нейропатией, но без поражения костей и суставов стопы.

Критерии включения:

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

Критерии не включения:

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

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

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

Дизайн исследования

Работа выполнена в дизайне наблюдательного одноцентрового одномоментного контролируемого нерандомизированного исследования.

Описание медицинского вмешательства

Исследование проведено в многопрофильном специализированном эндокринологическом стационаре (отделение диабетической стопы ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России). Исследование биобразцов крови выполнено врачом-лаборантом клинко-диагностической лаборатории того же учреждения.

У пациентов выполнялся забор крови натощак в пробирки с последующим центрифугированием и получением сыворотки и плазмы.

У всех включенных в исследование пациентов были определены уровни:

- копептина;
- кальпротектина;
- СРБ;
- глутатионпероксидазы-1.

Методы

Все лабораторные исследования образцов сыворотки крови проводились в клинко-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Определение исследуемых параметров осуществляли методом иммуноферментного анализа ELISA с использованием тест-систем в соответствии с инструкциями производителя: копептин (Phoenix Pharmaceuticals, USA), пределы обнаружения 0–100 нг/мл; кальпротектин (Buhlmann, Switzerland), минимальный детектируемый уровень 0,4 мкг/мл, ожидаемые значения в сыворотке 0,4–3,9 мкг/мл, ожидаемые значения в плазме 0,4–3,7 мкг/мл; СРБ, высокочувствительный (Biomerica, Germany), минимальный детектируемый уровень 0,1 мг/л, ожидаемые значения в сыворотке 0,068–8,2 мг/л; глутатионпероксидаза (Abfrontier, Korea), минимальный детектируемый уровень 1,56 нг/мл, референсный интервал неизвестен.

Рентгенологические исследования выполнены на рентгенодиагностической системе с дистанционным управлением Optima RF 420 (GE, Япония).

МРТ-исследование выполнялось на томографе GE Optima MR450w 1.5T (США) с использованием специализированной 8-канальной катушки GEM для исследования суставов голени и стопы.

Использовались следующие диагностические программы.

1. Стандартный протокол T2 с жироподавлением («T2-fatsat») в сагитальной проекции, с полем зрения в соответствии с анатомическими особенностями стопы, толщиной среза 4 мм.
2. Стандартный протокол T2 с жироподавлением («T2-fatsat») с ориентацией по короткой оси, с полем зрения в соответствии с анатомическими особенностями стопы, толщиной среза 4 мм.
3. Стандартный протокол T2 с жироподавлением («T2-fatsat») с ориентацией по длинной оси, с полем зрения в соответствии с анатомическими особенностями стопы, толщиной среза 4 мм.

4. Стандартный протокол T1 в сагиттальной проекции, с полем зрения в соответствии с анатомическими особенностями стопы, толщиной среза 3 мм.
5. Стандартный протокол T1 с ориентацией по длинной оси, с полем зрения в соответствии с анатомическими особенностями стопы, толщиной среза 3 мм.
6. Протокол «Cube T1», толщиной среза 1,4 мм, с получением изотропных вокселей, с последующей объемной и мультипланарной реконструкцией.
Данный метод диагностики длится столько же, сколько и рутинное МРТ-исследование.
Диагностическими критериями хронической стадии ДНОАП являлись [7] описанные ниже.

Продолжительность хронической стадии более 6 мес. При осмотре характерная деформация стопы и/или голеностопного сустава, рентгенологически: остеопороз, параоссальные обызвествления, гиперостозы, вывихи и подвывихи суставов, фрагментация костных структур, по данным МРТ: остаточный отек костного мозга (остаточные явления отека костного мозга в виде слабого гиперинтенсивного МР-сигнала на последовательности T2-взвешенных изображений в режиме жироподавления (PD Fat Sat, T2 STIR)), кортикальная мозоль, выпот, субхондральные кисты, деструкция суставов, фиброз, образование остеофитов, ремоделирование кости, нарушения хряща и связок, анкилоз, псевдоартроз.

Статистический анализ

Статистический анализ проведен в программном пакете Statistica 13 (StatSoft, США). Описательная статистика количественных признаков представлена медианами, первым и третьим квартилями в виде Me [Q1; Q3]; качественных — в виде абсолютных и относительных частот — n/N (%). Сравнение двух независимых групп для количественных данных выполнено с помощью критерия Манна-Уитни (U-тест). Частоты бинарных признаков сравнивали между собой с помощью критерия Хи-квадрат (χ^2). Корреляционный анализ количественных параметров проведен с помощью метода ранговой корреляции по Спирмену; оценка корреляции порядкового и количественного признаков — с помощью метода ранговой корреляции по Кендаллу. Критический уровень статистической значимости (p) при проверке статистических гипотез

принят равным 0,05. При множественных сравнениях применяли поправку Бонферрони (P0) путем коррекции критического уровня значимости. Значения p в диапазоне от критического до 0,05 описаны как индикаторы статистической тенденции.

Этическая экспертиза

Локальный этический комитет при ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ постановил одобрить возможность проведения данной научно-исследовательской работы, выписка из протокола № 19 от 25.11.2020 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов

После применения критериев невключения в исследование вошли 88 пациентов, которые были разделены на 2 группы. Первую группу составили лица с СД2 и ДНОАП — 43 человека. 2-я группа (контрольная) была сформирована из пациентов с СД2 и нейропатией без ДНОАП — 45 человек.

Исследуемые группы были сопоставимы по возрастным характеристикам, длительности заболевания СД2 и уровню его контроля.

Всем пациентам группы 1 с ДНОАП была выполнена инфракрасная термометрия кожи стоп, значимых различий в температуре кожи симметричных участков стоп в группе 1 выявлено не было.

С целью подтверждения стадии ДНОАП была выполнена рентгенография в стандартных проекциях и МР-томография стопы. У всех пациентов подтверждено наличие хронической стадии ДНОАП. Средняя длительность хронической стадии ДНОАП составляла 15 ± 7 мес.

В таблице 1 представлена клинико-лабораторная характеристика обследованных больных.

Всем пациентам был выполнен анализ крови на копептин, кальпротектин, СРБ.

Уровень копептина у пациентов с ДНОАП был статистически значимо выше, чем в группе без данной патологии. Медиана копептина в группе 1 составила 0,23 [0,15; 0,34], а в группе 2 — 0,12 [0,07; 0,20] ($p < 0,001$).

Не было обнаружено значительной разницы в значениях кальпротектина и глутатионпероксидазы-1 между группами ($p = 0,186$, $p = 0,264$ соответственно).

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика группы пациентов с диабетической нейроостеоартропатией (группа 1) и контрольной (группа 2)

Показатель	Группа 1 (n=43) Me [Q1; Q3]	Группа 2 (n=45) Me [Q1; Q3]	p, U-тест
Возраст, лет	57 [49; 65]	63 [56; 66]	0,007
Мужской пол	27/43 (63%)	18/45 (40%)	0,033*
Длительность диабета, лет	15 [11; 20]	15 [9; 18]	0,392
HbA _{1c} , %	8,3 [7,0; 9,6]	8,8 [7,3; 10,2]	0,184
ИМТ, кг/м ²	33,45 [30,00; 37,50]	30,00 [28,00; 33,00]	0,023
Лейкоциты $\times 10^9$ кл./л	7,86 [6,40; 9,00]	7,00 [6,00; 8,15]	0,109
Эритроциты $\times 10^{12}$ кл./л	4,42 [4,00; 4,87]	4,65 [4,06; 5,00]	0,121
Тромбоциты $\times 10^9$ кл./л	276 [221; 330]	242 [204; 301]	0,215
СОЭ, мм/ч	39 [16; 60]	18 [11; 32]	0,001
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	77 [55; 98]	76 [59; 85]	0,488

* χ^2 . Поправка Бонферрони $P_0 = 0,003$.

Примечание. HbA_{1c} — гликогемоглобин, ИМТ — индекс массы тела, СЛЭ — скорость оседания эритроцитов, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации

Таблица 2. Показатели копептина, кальпротектина, С-реактивного белка в группах исследования

Показатель	Группа 1 (n=43) Me [Q1; Q3]	Группа 2 (n=45) Me [Q1; Q3]	p, U-тест
Копептин, нг/мл	0,23 [0,15; 0,34]	0,12 [0,07; 0,20]	<0,001
Кальпротектин, мкг/мл	1,95 [1,23; 2,97]	1,68 [1,14; 2,42]	0,186
СРБ, мг/л	7,11 [2,45; 16,51]	2,19 [1,13; 5,57]	<0,001
Глутатионпероксидаза-1, нг/мл	24,72 [20,1; 31,82]	22,98 [18,94; 31,2]	0,264

Поправка Бонферрони $P_0=0,01$.

Примечание: СРБ — С-реактивный белок

Статистически значимое различие было верифицировано по уровню СРБ. В группе с ДНОАП медиана составила 7,11 [2,45; 16,51], в группе без ДНОАП — 2,19 [1,13; 5,57] ($p<0,001$) (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

В данное исследование были включены пациенты, проходившие лечение в отделении диабетической стопы ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. За 31 мес удалось сформировать группы, полностью соответствующие критериям включения. Выборка репрезентативна, а полученные данные могут быть экстраполированы на общую популяцию.

Сопоставление с другими публикациями

Исследование нейрогуморальных маркеров сыровотки крови у пациентов с ДНОАП проводится впервые, в связи с чем сопоставление с другими публикациями затруднительно вследствие отсутствия последних в свободном доступе.

В ходе проведенного исследования группы пациентов значимо не отличались по возрасту, длительности СД и уровню его контроля. Также у всех больных было исключено наличие признаков терминальной почечной недостаточности.

Стандартное исследование состояния нижних конечностей с оценкой локальной температуры, уровня периферического кровотока и иннервации позволило выявить диабетическую нейропатию у всех обследованных пациентов, а анализ конфигурации стоп и голеностопных суставов, рентгенологическое и МРТ-исследования дали возможность сформировать группу ДНОАП. Отсутствие у лиц данной группы разницы температур кожи на пораженной и контралатеральной конечностях, а также результат МРТ позволили исключить острую стадию поражения. Можно было ожидать, что хроническая (неактивная) стадия будет характеризоваться сопоставимыми с контрольной группой уровнями СРБ и копептина. Однако было выявлено статистически значимое различие уровней копептина и СРБ у пациентов исследуемых групп: данные показатели были значительно выше у пациентов с ДНОАП ($p<0,001$).

Острая стадия ДНОАП проявляется выраженным отеком, гиперемией и гипертермией пораженной стопы. На фоне разгрузки пораженной конечности клинически значимым результатом является отсутствие разницы температур на симметричных участках стоп. Этот при-

знак позволяет прекратить иммобилизацию и рекомендовать постоянное ношение индивидуальной ортопедической обуви и стелек. Однако у ряда больных вскоре регистрируются обострения ДНОАП и/или последующее формирование деформации стопы и голеностопного сустава. В настоящее время отсутствуют четкие критерии прекращения режима разгрузки конечности, а данных клинической и рентгенологической картины зачастую недостаточно, чтобы быть уверенными в купировании асептического воспаления костно-суставного аппарата стопы.

Копептин — белок, отражающий секрецию аргинина и вазопрессина, может являться маркером как оксидативного, так и теплового стресса. Было высказано предположение, что уровень копептина плазмы будет повышаться при дегидратации в результате теплового стресса, развивающегося у профессиональных спортсменов, одновременно с активацией симпатоадреналовой системы и снижением клубочковой фильтрации [8].

Как известно, клиническая картина острой стадии ДНОАП демонстрирует наличие отека, локальной гипертермии и гиперемии стопы.

По данным проведенного исследования, у лиц с хронической ДНОАП регистрировалось повышение значений копептина. Возможно, его значения были выше на момент манифестации или обострения данного патологического состояния в стопе. Данная гипотеза требует дальнейшего исследования и подтверждения. Однако копептин может послужить маркером выраженности воспаления и поможет клиницистам определить верную тактику лечения.

Интересно, что в исследование включались только пациенты с хронической стадией ДНОАП, подтвержденной клинически и рентгенологически. Однако у включенных в исследование лиц с ДНОАП были значимо повышены уровни СРБ по сравнению с пациентами с СД без данного осложнения.

В исследовании А. Hingsammer и соавт. продемонстрированы статистически значимые различия в уровнях СРБ при различных стадиях ДНОАП: в острую стадию СРБ был значимо выше, чем в хроническую. Однако сравнения с группой контроля без ДНОАП не проводилось [9].

Повышение уровня СРБ у пациентов с ДНОАП можно объяснить наличием сохраняющегося асептического воспаления в костно-связывающем аппарате стопы, он может служить одним из прогностических маркеров течения ДНОАП.

Достоверной разницы в значениях кальпротектина и глутатионпероксидазы-1 получено не было ($p>0,05$).

Клиническая значимость результатов

Полученные данные о повышении значений копеptина и СРБ у лиц с ДНОАП подтверждают предположение, что эти показатели могут послужить прогностическим маркером течения ДНОАП.

Ограничения исследования

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

Для определения прогностической значимости выявленных маркеров ДНОАП следует провести их исследование у лиц с ДНОАП в острой и подострой стадиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые проведено исследование выбранных нейро-гуморальных факторов у лиц с ДНОАП и без данного осложнения СД. Полученные результаты свидетельствуют о наличии сохраняющегося воспаления у лиц с хронической стадией ДНОАП, несмотря на данные клинической и рентгенологической картины. Копептин и СРБ можно рассматривать как предполагаемые прогностические маркеры ДНОАП.

Однако данная находка требует дальнейшего изучения на большей выборке и на различных стадиях ДНОАП.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Участие авторов. Зайцева Е.Л. — сбор клинического материала, его анализ, написание статьи; Каландия М.М. — сбор клинического материала, его анализ, написание статьи; Никанкина Л.В. — проведение лабораторных исследований; Малышева Н.М. — проведение лабораторных исследований; Токмакова А.Ю. — разработка дизайна исследования, написание статьи; Галстян Г.Р. — разработка дизайна исследования, написание статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Благодарности. Авторы выражают благодарность сотрудникам отделения диабетической стопы ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, врачам-лаборантам за помощь в подготовке и получении результатов для данной публикации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Velho G, El Boustany R, Lefèvre G, et al. Plasma copeptin, kidney outcomes, ischemic heart disease, and all-cause mortality in people with long-standing type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39(12):2288-2295. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-1003>
2. Velho G, Ragot S, El Boustany R, et al. Plasma copeptin, kidney disease, and risk for cardiovascular morbidity and mortality in two cohorts of type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):110. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0753-5>
3. Potier L, Roussel R, Marre M, et al. Plasma copeptin and risk of lower-extremity amputation in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2019;42(12):2290-2297. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-1062>
4. Peng WH, Jian WX, Li HL, et al. Increased serum myeloid-related protein 8/14 level is associated with atherosclerosis in type 2 diabetic patients. *Cardiovasc Diabetol*. 2011;10(1):41. doi: <https://doi.org/10.1186/1475-2840-10-41>
5. Hamanishi T, Furuta H, Kato H, et al. Functional variants in the glutathione peroxidase-1 (gpx-1) gene are associated with increased intima-media thickness of carotid arteries and risk of macrovascular diseases in Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2004;53(9):2455-2460. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.9.2455>
6. Huang J-Q, Zhou J-C, Wu Y-Y, et al. Role of glutathione peroxidase 1 in glucose and lipid metabolism-related diseases. *Free Radic Biol Med*. 2018;127(9):108-115. doi: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.05.077>
7. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (10-й выпуск) // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — № S1. — 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>
8. Stacey MJ, Delves SK, Britland SE, et al. Copeptin reflects physiological strain during thermal stress. *Eur J Appl Physiol*. 2018;118(1):75-84. doi: <https://doi.org/10.1007/s00421-017-3740-8>
9. Hingsammer AM, Bauer D, Renner N, et al. Correlation of systemic inflammatory markers with radiographic stages of charcot osteoarthropathy. *Foot Ankle Int*. 2016;37(9):924-928. doi: <https://doi.org/10.1177/1071100716649173>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

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

Каландия Мария Малхазовна, аспирант [Mariya M. Kalandiya, MD, PhD student]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9422-2111>; eLibrary SPIN: 5172-6651; e-mail: marika525@mail.ru

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

Никанкина Лариса Вячеславовна, к.м.н. [Larisa V. Nikankina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8303-3825>; eLibrary SPIN: 2794-0008; e-mail: larisa.nikankina@yandex.ru

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

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Зайцева Е.Л., Каландия М.М., Токмакова А.Ю., Малышева Н.М., Никанкина Л.В., Галстян Г.Р. Роль нейрогуморальных факторов в персистенции асептического воспаления костной ткани у пациентов с диабетической нейроостеоартропатией // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — № 5. — С. 485-491. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12961>

TO CITE THIS ARTICLE:

Zaitseva EL, Kalandiya MM, Tokmakova AYU, Malysheva NM, Nikankina LV., Galstyan GR. The role of neurohumoral factors in the persistence of aseptic bone inflammation in patients with diabetic neuroosteoarthropathy. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(5):485-491. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12961>

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА: НОВЫЕ МИШЕНИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ



© Н.П. Трубицына*, Н.В. Зайцева, А.С. Северина, М.Ш. Шамхалова

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

Сахарный диабет 2 типа (СД2) — социально значимое заболевание, которое по темпу роста распространенности приобретает характер неинфекционной эпидемии. Хроническая болезнь почек (ХБП) является одним из наиболее частых осложнений СД2. Признаки повреждения почек и/или снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) выявляют у 40–50% пациентов с СД2. Считается, что в основе развития и прогрессирования ХБП на фоне СД2 лежат три группы факторов: метаболические, гемодинамические, а также факторы воспаления и фиброза. Препараты, применяемые в настоящее время у пациентов с ХБП и СД2, в первую очередь направлены на коррекцию гемодинамических и метаболических нарушений, а на процессы воспаления и фиброза воздействуют лишь косвенно. Гиперактивация минералокортикоидных рецепторов (МКР) рассматривается в качестве одного из основных пусковых механизмов повреждения органов-мишеней у пациентов с СД2 за счет потенцирования воспаления и фиброза. Разработка и изучение препаратов из нового класса селективных нестероидных антагонистов МКР (АМКР) направлены на получение доказательств положительных эффектов от блокирования данного патофизиологического пути развития ХБП и преодоление недостатков, характерных для стероидных АМКР. Таким образом, патологическая гиперактивация МКР с развитием воспаления и фиброза у пациентов с ХБП на фоне СД2 представляется перспективной терапевтической мишенью для реализации таргетной кардионефропротективной терапии новыми лекарственными препаратами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; хроническая болезнь почек; воспаление; фиброз; нестероидные селективные антагонисты минералокортикоидных рецепторов

CHRONIC KIDNEY DISEASE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES: NEW TARGETS OF MEDICINE ACTION

© Natalia P. Trubitsyna*, Natalia V. Zaitseva, Anastasia S. Severina, Minara S. Shamkhalova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Diabetes mellitus type 2 (DM2) is socially important disease, becoming non-infectious epidemic due to increasing prevalence. Chronic kidney disease (CKD) is one of the most common diabetic complications. Kidney injury signs and/or estimated glomerular filtration rate (eGFR) decrease are seen in 40–50% of patients with DM2. Three groups of factors are considered to be the basis of CKD development and progression in DM2: metabolic, hemodynamic, inflammation and fibrosis. Existing drugs that are used in patients with CKD and DM2 first of all target hemodynamic and metabolic disturbances, but their action against inflammation and fibrosis is indirect. Hyperactivation of mineralocorticoid receptors (MR) is considered as one of the main trigger factors of end-organ damage in patients with DM2 due to inflammation and fibrosis. Development of selective nonsteroidal MR antagonists (MRA) as a new class of medications is directed to demonstrate positive effects from blocking this pathophysiological pathway of CKD development and overcome the steroidal MRAs' shortcomings. Hence pathophysiological hyperactivation of MR with subsequent inflammation and fibrosis in patients with CKD in DM2 is considered a promising therapeutic target for the new drugs with cardioneuroprotective effect.

KEYWORDS: diabetes mellitus type 2; chronic kidney disease; inflammation; fibrosis; non-steroid selective mineralocorticoid receptors antagonists

Сахарный диабет 2 типа (СД2) — социально значимое заболевание, приобретающее характер неинфекционной эпидемии по темпу роста распространенности.

По данным IDF (International Diabetes Federation; Международная федерация диабета), распространенность СД2 увеличивается с каждым годом. При этом с ростом распространенности СД2 увеличивается число связанных с ним осложнений, в частности хронической болезни почек (ХБП) [1].

ХБП является одним из наиболее частых осложнений СД2 [2]. По данным литературы, признаки повреждения

почек и/или снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) выявляют у 40–50% пациентов с СД [3]. ХБП является самостоятельным фактором риска сердечно-сосудистых (СС) заболеваний и смертности, повышающим СС риски, а на фоне СД2 эти риски многократно увеличиваются [4]. Так, стандартизированная 10-летняя смертность от СС-причин у пациентов с ХБП и СД2 может быть в ~3 раза выше, чем у пациентов только с СД2 [5].

По данным Федерального регистра СД, на 01.01.2021 распространенность ХБП среди пациентов с СД2 составила 18,4%, уступив лишь диабетической нейропатии

(24,4%). При этом истинная частота встречаемости ХБП на фоне СД2 может недооцениваться, поскольку в регистре фиксируются только верифицированные диагнозы [2]. Так, фактическая распространенность ХБП среди пациентов с СД2 может достигать >40% по данным различных популяционных и контрольно-эпидемиологических исследований в мире и в РФ [6, 7].

С целью скрининга ХБП ведущие руководства рекомендуют проведение ежегодной оценки расчетной СКФ (рСКФ) и альбуминурии (АУ) у всех пациентов с СД2. Данный подход призван повысить выявляемость ХБП на ранних стадиях и способствовать своевременному назначению или коррекции терапии [8–10].

Современные руководства рекомендуют использование многофакторной терапевтической стратегии у пациентов с ХБП на фоне СД2 с целью замедления прогрессирования заболевания и снижения риска развития СС-событий [3, 11]. Изучение патофизиологических аспектов прогрессирования ХБП формирует субстрат для поиска потенциальных терапевтических мишеней, а также разработки и внедрения в практику новых лекарственных препаратов [12, 13].

Считается, что в основе развития и прогрессирования ХБП на фоне СД2 лежат три группы взаимосвязанных нарушений: метаболических, гемодинамических, а также процессы воспаления и фиброза [12]. Существующие препараты, применяемые у пациентов с ХБП и СД2, в первую очередь направлены на коррекцию гемодинамических и метаболических нарушений, а на воспаление и фиброз воздействуют лишь опосредованно (рис. 1). Таким образом, патофизиологический путь воспаления и фиброза у пациентов с ХБП представляется интересным в плане реализации таргетной терапии новыми лекарственными препаратами [12, 13].

РОЛЬ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В РАЗВИТИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ ХБП

Основу гемодинамических нарушений в развитии ХБП составляют внутриклубочковая гипертензия и внутриклубочковая гиперфильтрация, а также системная гипертензия, в основе патогенеза которых лежит активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Активация локальных РААС вносит основной вклад в повреждение органов-мишеней, а увеличение уровня ангиотензина II сопровождается дисфункцией эндотелия, оксидативным стрессом и перманентной воспалительной реакцией с выбросом цитокинов. В свою очередь, избыточная стимуляция альдостероном минералокортикоидных рецепторов (МКР) эндотелиальных и гладкомышечных клеток активирует вялотекущее воспаление сосудистой стенки, усугубляя атеросклеротический процесс и повреждение органов [3].

До настоящего времени золотым стандартом терапии ХБП у пациентов с СД2 являлись препараты, блокирующие РААС, к которым относятся ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА). Они вошли в практику терапии ХБП более 30 лет назад благодаря тому, что в значительной степени снижали темпы прогрессирования ХБП [13]. Эти препараты воздействуют на классические патогенетические механизмы поражения почек — системную и внутриклубочковую гипертензию. Однако наряду с этим препараты из данных групп, согласно данным ряда метаанализов, не позволяли снижать риски СС-исходов при применении у пациентов с СД и ХБП [14, 15]. Так, по данным метаанализа, опубликованного за авторством F. Shunap и соавт., иАПФ и БРА не продемонстрировали снижения частоты развития СС-событий (комбинированная точка: стенокардия,

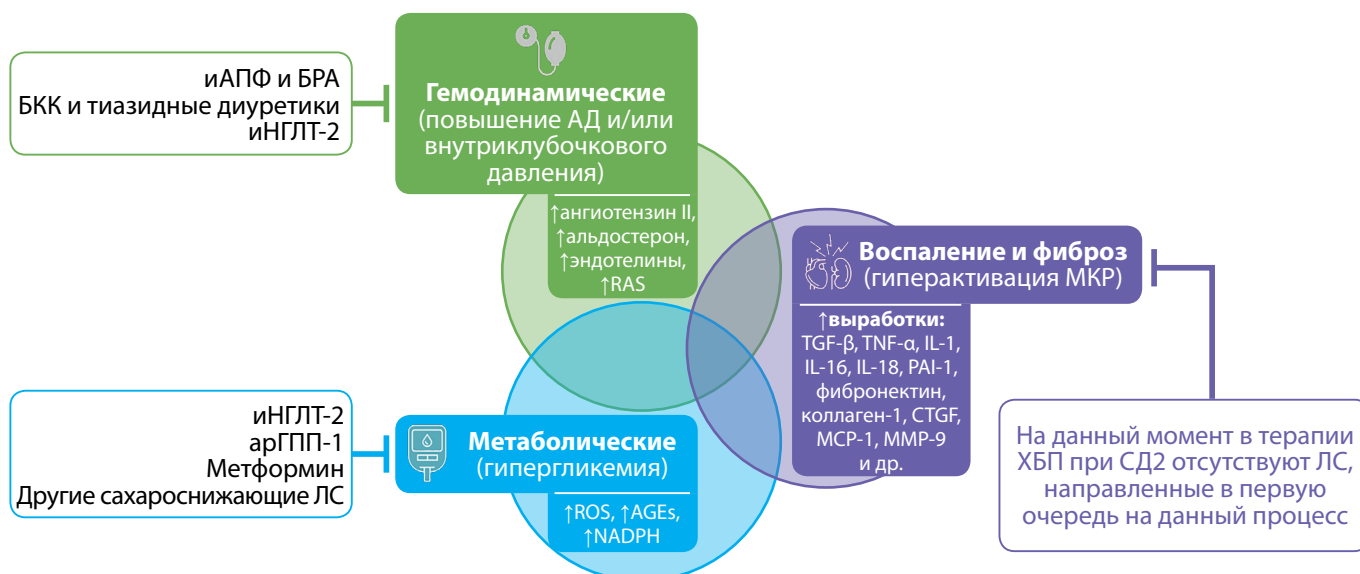


Рисунок 1. Процессы, лежащие в основе развития и прогрессирования хронической болезни почек на фоне сахарного диабета 2 типа, и группы лекарственных препаратов, воздействующие на данные патологические пути в качестве основного/первичного механизма действия.

иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II; БКК — блокаторы кальциевых каналов; иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; RAS — ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС); арГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; ЛС — лекарственные средства; ROS — reactive oxygen species (активные формы кислорода); AGEs — конечные продукты гликирования; NADPH — nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (никотинамидадениндинуклеотидфосфат); МКР — минералокортикоидные рецепторы; TGF-β — transforming growth factor β (трансформирующий фактор роста β); TNF-α — transforming growth factor α (Фактор некроза опухоли α); IL-1 — interleukin-1 (интерлейкин 1); IL-16 — interleukin-16 (интерлейкин 16); IL-18 — interleukin-18 (интерлейкин 18); PAI-1 — plasminogen activator inhibitor type 1 (ингибитор активатора плазминогена 1); CTGF — connective tissue growth factor (фактор роста соединительной ткани); MCP-1 — monocyte chemoattractant protein 1 (моноцитарный хемотаксический фактор-1); MMP-9 — matrix metalloproteinase 9 (матриксная металлопротеиназа 9).

фатальный и нефатальный инфаркт миокарда, инсульт, сердечная недостаточность (СН) и смерть от СС-причин) в популяции пациентов с СД и ХБП [14].

Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (иНГЛТ-2) при применении на фоне стандартной терапии иАПФ или БРА в своих регистрационных исследованиях продемонстрировали дополнительный кардио-нефропротективный эффект [16–18]. Это может являться результатом наличия у иНГЛТ-2 отличной терапевтической мишени, что обуславливает их воздействие в первую очередь на гемодинамические и метаболические пути поражения при ХБП. Несмотря на простой механизм действия, иНГЛТ-2 воздействуют на ряд важнейших механизмов. Снижение уровня гликемии происходит благодаря экскреции глюкозы с мочой, что приводит к потере калорий и, как следствие, способствует умеренному снижению массы тела (преимущественно за счет висцерального жира). Глюкозурия приводит к осмотическому диурезу и снижению АД (без участия симпатической нервной системы). Кроме того, происходят уменьшение внутрисосудистого объема и снижение пост- и преднагрузки на миокард [19, 20].

В настоящее время большое внимание уделяется потенциальным прямым почечным эффектам ингибирования НГЛТ-2. иНГЛТ-2 снижают реабсорбцию натрия в проксимальном канальце и увеличивают его концентрацию в толстой части петли Генле и в области *macula densa*, что в дальнейшем способствует уменьшению гиперfiltrации и снижению активности локальной РААС и внутриклубочкового давления [21–23]. Данные метаанализов крупных рандомизированных клинических исследований, таких как DECLARE-TIMI 58, EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, подтвердили сердечно-сосудистую безопасность и снижение риска основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (*major adverse cardiovascular events* — MACE) на фоне терапии иНГЛТ-2 пациентов с СД2. Доказанный нефропротективный эффект в сочетании с СС-безопасностью делает представителей этого класса препаратов приоритетными в использовании в качестве сахароснижающих у пациентов с СД2 и ХБП, так как они позволяют не только улучшать гликемический контроль, а влиять на долгосрочный прогноз пациентов [16, 20].

Все эти преимущества изложены во многих консенсусных документах по управлению гипергликемией у больных СД2, где основной линией звучит, что иНГЛТ-2 рекомендуется использовать с целью снижения госпитализаций вследствие ХСН, MACE и СС-смерти, а также с целью замедления прогрессирования ХБП у пациентов с СД2 [21–23].

Важные позиции в лечении СД2 и потенциальном влиянии на гемодинамические и метаболические пути патогенеза ХБП также занимают агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1). В целом ряде масштабных исследований (LEADER, SUSTAIN-6, REWIND, EXSCEL) продемонстрировано их преимущество в снижении риска реальных исходов в сравнении с плацебо. арГПП-1 обладают нефропротективными свойствами благодаря антиоксидантному эффекту, уменьшению эндотелиальной дисфункции, усилению натрийуреза и диуреза [24].

Безусловно, комбинация этих двух классов препаратов в настоящее время рассматривается как одна из перспективных у пациентов с СД2 с патологией почек.

Однако, несмотря на положительный эффект от блокады РААС и применения инновационных сахароснижающих препаратов, сохраняется значительный остаточный риск развития почечных и СС-событий, что обуславливает необходимость поиска терапевтических агентов, направленных на отличные патофизиологические процессы развития ХБП, в частности, на воспаление и фиброз [12, 13].

РОЛЬ ВОСПАЛЕНИЯ И ФИБРОЗА В РАЗВИТИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ ХБП

Воспаление и фиброз, наравне с метаболическими и гемодинамическими нарушениями, лежат в основе развития и прогрессирования ХБП у пациентов с СД2. При этом гипергликемия является важной, но не единственной причиной развития воспалительных процессов в органах-мишенях [12]. Одним из основных триггеров развития воспаления и фиброза у пациентов с ХБП на фоне СД2 является гиперактивация МКР как на локальном уровне (в том числе, в почках и сердце), так и системно (рис. 2) [12, 25, 26].

МКР представляет собой лиганд-индуцируемый фактор транскрипции, который, связываясь с лигандом, способен контролировать экспрессию множества генов, приводя к соответствующим клиническим эффектам [27]. Одним из основных лигандов МКР в организме человека выступает альдостерон — стероидный гормон, вырабатываемый главным образом в клубочковой зоне коркового вещества надпочечников. За последние 30 лет существенно расширилось понимание роли альдостерона и МКР в регуляции физиологических и вовлеченности в патологические процессы [28, 29].

В почках основной «точкой приложения» альдостерона являются дистальные почечные канальцы, где альдостерон как физиологический регулятор солевого и водного баланса увеличивает реабсорбцию ионов натрия в обмен на ионы калия и водорода [28]. Однако эффекты альдостерона не ограничиваются почками, что обусловлено локализацией МКР не только в эпителиальных клетках канальцев, но и в неэпителиальных клетках, к которым относятся клетки эндотелия, гладкомышечные клетки, кардиомиоциты, фибробласты, адипоциты, макрофаги. Вследствие локализации МКР в различных органах и тканях альдостерон оказывается вовлеченным в поддержание гомеостаза и регуляцию большого количества разнообразных биологических процессов (принимает участие в регуляции воспалительных и репаративных процессов, стимулирует выработку цитокинов, хемотаксис и адгезию клеток воспаления, активирует макрофаги в ответ на тканевое повреждение), что делает МКР-сигнальный путь ценным объектом для продолжающихся фундаментальных научных исследований [28, 30].

В настоящий момент альдостерон при различных патологических состояниях (СД, сердечно-сосудистые заболевания), действуя опосредованно через МКР, представляется одним из факторов, запускающих процессы воспаления и фиброза, которые в первую очередь поражают почки и сердце [31]. Гиперактивация МКР, которая может происходить в патологических условиях (в том числе у пациентов с ХБП и СД2), способна усиливать экспрессию профибротических и провоспалительных генов, приводя к увеличению продукции медиаторов воспаления



Рисунок 2. Схематичное изображение патофизиологического пути развития воспаления и фиброза у пациентов с хронической болезнью почек и сахарным диабетом 2 типа вследствие гиперактивации минералокортикоидных рецепторов.

и фиброза (рис. 2): повышение продукции ингибитора активатора плазминогена 1 (plasminogen activator inhibitor type 1, PAI-1), который ингибирует фибринолитическую систему и активирует латентные факторы роста, увеличение выработки трансформирующего фактора роста β (transforming growth factor β , TGF- β) — мощного стимулятора синтеза коллагена и блокатора активности матриксных металлопротеиназ, увеличение продукции фибронектина, тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ, образование свободных радикалов кислорода и перекиси водорода, повышение активности эндотелина-1 с последующей вазоконстрикцией [27, 32, 33].

Среди причин гиперактивации МКР у пациентов с СД2 выделяют как повышенную выработку лигандов рецептора (альдостерона и кортизола), так и увеличение количества самих МКР. Так, у пациентов с резко повышенной альбуминурией оценка уровня экспрессии МКР в почках показала ее увеличение в 5 раз, что также сопровождалось многократным увеличением ряда медиаторов воспаления: моноцитарного хемотаксического протеина 1 (monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1) — в 7 раз; TGF- β — в 3 раза; ИЛ-6 (interleukin-6, IL-6 мРНК) — в 2 раза [34, 35].

Эффекты антагонистов МКР (АМКР) в отношении уменьшения воспаления и фиброза в органах-мишенях были подтверждены во многих доклинических исследованиях на животных с индуцированным поражением сердца и почек [36, 37]. Было показано, что альдостерон играет независимую роль в развитии гипертонической болезни почек и повреждении сосудов, приводящих к фиброзу миокарда и почек, и усугубляет гломерулосклероз, приводящий к тяжелой протеинурии, тогда как блокада эффектов альдостерона уменьшала эти патологические процессы. Кардионефропротективный эффект АМКР был наглядно продемонстрирован с помощью гистологического анализа образцов почечной и сердечной тканей. Так, у животных с индуцированным поражением органов-мишеней блокирование МКР характеризовалось менее выраженными фиброзными, дегенеративными изменениями в сердце, а также менее выраженными тубулоинтерстициальными изменениями и гломерулярным склерозом в почках [31, 36].

Применение АМКР также характеризовалось снижением экспрессии цитокинов, стимулирующих развитие фиброза и воспаления [37].

Альдостерон, как известно, является компонентом РААС. Попытки уменьшения эффектов альдостерона путем блокады системы РААС на более высоком уровне с помощью иАПФ или БРА могут приводить к неполному подавлению выработки альдостерона и недостаточному снижению его уровня в сыворотке крови — «феномен выхода/ускользания альдостерона» [38, 39]. Этот феномен может развиваться при длительном применении иАПФ, которые перестают стабильно контролировать концентрацию альдостерона ввиду активации АПФ-независимых путей синтеза ангиотензина II (АII). Эффект «ускользания альдостерона» присущ и препаратам из группы БРА [38, 39]. Помимо АII-зависимого синтеза альдостерона, в организме имеются другие вторичные АII-независимые стимуляторы синтеза альдостерона, к которым относятся эндотелин, антидиуретический гормон, калий, катехоламины, кортикотропин, лептин и др. [30]. Помимо этого, гиперактивация МКР при патологических состояниях может происходить независимо от альдостерона на фоне гипергликемии, оксидативного стресса, избыточной солевой нагрузки, а патофизиологические эффекты МКР могут также усиливаться вследствие повышения образования самих рецепторов [31, 40, 41].

БЛОКАДА МИНЕРАЛОКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ КАК НАПРАВЛЕНИЕ НЕФРОПРОТЕКЦИИ

Гиперактивированные МКР представляют интерес в качестве потенциальной мишени для лечения, а их блокада является одним из важнейших направлений для торможения темпов прогрессирования ХБП [40]. Так, по данным двух метаанализов 2014-го и 2020-го годов, применение стероидных АМКР (спиронолактон, эплеренон) в дополнение к стандартной терапии иАПФ или БРА у пациентов с ХБП характеризовалось уменьшением протеинурии и замедлением темпов снижения рСКФ. Однако авторами была отмечена высокая степень гетерогенности наблюдаемых терапевтических эффектов в исследованиях, включенных

в метаанализы [41, 42]. Кроме того, возможности активно-го внедрения стероидных АМКР в практику для терапии ХБП ограничены высоким риском развития осложнений, главным образом гиперкалиемии. В ряде метаанализов относительный риск развития гиперкалиемии на фоне добавления стероидных АМКР к блокаторам РААС возрастал в 3–4,3 раза по сравнению с монотерапией иАПФ или БРА у пациентов с ХБП [43, 44]. Высокая вероятность развития нежелательных явлений со стороны половой системы на фоне стероидных АМКР (спиронолактон) также оказывает негативное влияние на применение данных препаратов на практике и приверженность пациентов к лечению. К числу данных нежелательных явлений относятся: гинекомастия и импотенция у мужчин, а также нарушение менструального цикла у женщин. Возможность их развития обусловлена неселективным действием спиронолактона, который может выступать в качестве антагониста андрогеновых и агониста прогестероновых рецепторов [35, 45].

Разработка препаратов из нового класса селективных нестероидных АМКР нацелена на преодоление барьеров, характерных для стероидных АМКР, и получение надежных доказательств о наличии положительных клинических эффектов от блокирования патофизиологического пути поражения почек и сердца, реализующегося через гиперактивацию МКР, у пациентов с ХБП и СД2 [35]. Учитывая недостатки зарегистрированных стероидных АМКР, при разработке нестероидных АМКР исследователи ориентировались на необходимость наличия у них таких характеристик, как селективность в отношении блокирования МКР, меньшее влияние на электролитный гомеостаз (в частности, концентрацию калия в крови) и высокую эффективность блокирования МКР [45]. В то время как доказательная база стероидных АМКР при ХБП на фоне СД2 ограничена небольшими непродолжительными исследованиями — в двух недавно завершившихся крупнейших рандомизированных клинических исследованиях III фазы (>13 000 пациентов) были получены доказательства эффектов первого нестероидного АМКР в отношении кардионефропротекции и улучшения долгосрочного прогноза при благоприятном профиле безопасности в широкой популяции пациентов с ХБП и СД2 [31, 46–48]. Вследствие явных молекулярных отличий, разницы в механизмах блокирования МКР и, что самое главное, разницы в клинических эффектах стероидные и нестероидные АМКР сейчас рассматриваются как два разных класса препаратов [11, 49, 50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эволюция понимания механизмов, лежащих в основе развития и прогрессирования ХБП на фоне СД2, определяет необходимость реализации многофакторной терапевтической стратегии [3, 11]. У пациентов с ХБП и СД2 в качестве основных драйверов развития и прогрессирования ХБП выступают три группы факторов: гемодинамические, метаболические, а также факторы воспаления и фиброза. Современная терапия направлена преимущественно на контроль первых двух групп факторов, а причины, приводящие к повышению синтеза медиаторов воспаления и фиброза, до сих пор остаются вне основного терапевтического воздействия [25, 33]. Гиперактивация МКР рассматривается в качестве одного из факторов повреждения органов-мишеней у пациентов с СД2 за счет потенцирования воспаления и фиброза [25, 35]. В свете этого целесообразными видятся поиск и внедрение в практику лекарственных препаратов, нацеленных на блокирование МКР и обладающих кардионефропротективным эффектом у пациентов с ХБП и СД2. Только объединяя терапевтические стратегии по контролю всех патофизиологических факторов, появляется возможность максимально эффективно влиять на долгосрочный прогноз у пациентов с ХБП и СД2.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Финансирование работы. Публикация подготовлена при поддержке АО «Байер». Компания «Байер» поддерживала техническую редакцию статьи.

Конфликт интересов. Шамхалова М.Ш. — лектор и участник экспертного совета компании «Байер» и других фармацевтических компаний. Трубицына Н.П., Зайцева Н.В., Северина А.С. декларируют отсутствие потенциального и явного конфликта интересов, связанного с публикацией.

Участие авторов. Трубицына Н.П. — концепция и дизайн работы, сбор и анализ материала, написание и редактирование текста рукописи; Зайцева Н.В. — сбор и анализ материала, редактирование текста рукописи; Северина А.С. — сбор и анализ материала, редактирование текста рукописи; Шамхалова М.Ш. — концепция, редактирование текста, утверждение финального варианта рукописи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. IDF Diabetes Atlas, 10th edition. International Diabetes Federation; 2021. Доступно по: <https://diabetesatlas.org/>. Ссылка активна на 23.11.2021.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинко-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>.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2020;98(Suppl 4):S1–S115.
4. Шамхалова М.Ш., Викулова О.К., Железнякова А.В., и др. Эпидемиология хронической болезни почек в Российской Федерации по данным Федерального регистра взрослых пациентов с сахарным диабетом (2013–2016 гг.) // *Сахарный диабет*. — 2018. — Т. 21. — №3. — С. 160–169. [Shamkhalova MS, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Trends in the epidemiology of chronic kidney disease in Russian Federation according to the Federal Diabetes Register (2013–2016). *Diabetes Mellitus*. 2018;21(3):160–169. (in Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM9687>.

5. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(2):302-308. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2012070718>.
6. Дедов И.И., Шестакова М.В., Сунцов Ю.И., и др. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями в 2007–2012 годы» // *Сахарный диабет*. — 2013. — Т. 16. — №25. — С. 1-48. [Dedov II, Shestakova MV, Suntsov YI, et al. Federal targeted programme "Prevention and Management of Socially Significant Diseases (2007-2012)": results of the "Diabetes mellitus" sub-programme. *Diabetes mellitus*. 2013;16(25):1-48. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-3879>.
7. Thomas MC, Brownlee M, Susztak K, et al. Diabetic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;30;1:15018. doi: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.18>.
8. Shlipak MG, Tummalaipalli SL, Boulware LE, et al. The case for early identification and intervention of chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2021;99(1):34-47. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.10.012>.
9. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). *Нефрология*. 2021;25(5):10-82. [Clinical recommendations. Chronic kidney disease (CKD). *Nephrology* (Saint-Petersburg). 2021;25(5):10-82. (In Russ.)].
10. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — Приложение 1. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by II Dedov, MV Shestakova, AY Mayorov. 10th edition. *Diabetes mellitus*. 2021;24(S1). (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12802>.
11. American Diabetes Association. 11. Chronic kidney disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022 1;45(Suppl 1):S175-S184. doi: <https://doi.org/10.2337/dc22-S011>.
12. Chaudhuri A, Ghanim H, Arora P. Improving residual risk of renal and cardiovascular outcomes in dkd: review of pathophysiology, mechanisms and evidence from recent trials. *Diabetes Obes Metab*. 2021. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14601>.
13. Naaman SC, Bakris GL. Slowing diabetic kidney disease progression: where do we stand today? Chronic kidney disease and type 2 diabetes. *Arlington (VA): American Diabetes Association*. 2021;p:28-40. doi: <https://doi.org/10.2337/db20211-28>.
14. Shunan F, Jiqing Y, Xue D. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on cardiovascular events in patients with diabetes and overt nephropathy: a meta-analysis of randomised controlled trials. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2018;19(4):1470320318803495. doi: <https://doi.org/10.1177/1470320318803495>.
15. Wang K, Hu J, Luo T, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin ii receptor blockers on all-cause mortality and renal outcomes in patients with diabetes and albuminuria: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Blood Press Res*. 2018;43(3):768-779. doi: <https://doi.org/10.1159/000489913>.
16. Салухов В.В., Халимов Ю.Ш., Шустов С.Б., Попов С.И. Ингибиторы SGLT2 и почки: механизмы и основные эффекты у больных сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №5. — С. 475–491. [Salukhov VV, Khalimov YS, Shustov SI, Popov ST. SGLT2 inhibitors and kidneys: mechanisms and main effects in diabetes mellitus patients. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(5):475-491. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12123>.
17. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295-2306. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>.
18. Heerspink HJL, Stefansson BV, Chertow GM, et al. Rationale and protocol of the Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(2):274-282. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfz290>.
19. Демидова Т.Ю., Алексеева Я.Г. Метаболические и гемодинамические эффекты нового ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа ипраглифлозина при лечении сахарного диабета 2-го типа // *Атмосфера. Новости кардиологии*. — 2020. — Т. 1. — С. 38-47. [Demidova TYu, Alekseeva YaG. Metabolic and hemodynamic effects of new SGLT2 inhibitor ipragliflozin in patients with type 2 diabetes. *Atmosphere. Novosti kardiologii*. 2020;1:38-47. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.24411/2076-4189-2020-12203>.
20. Кобалава Ж.Д., Медовщиков В.В., Ешниязов Н.Б. На пути к квадротерапии сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса: данные вторичных анализов DAPA-HF // *Российский кардиологический журнал*. — 2020. — Т. 25. — №5. — С. 71-80. [Kobalava ZhD, Medovchshikov VV, Yeshniyazov NB. Towards quadruple therapy for heart failure with reduced ejection fraction: DAPA-HF secondary analysis data. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25 (5):71-80. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3870>.
21. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *The Lancet*. 2019;393(10166):31-9. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32590-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32590-X).
22. Radholm K, Wu JH, Wong MG. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular disease, death and safety outcomes in type 2 diabetes — a systematic review. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2018;140:118-128. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.03.027>.
23. Dekkers CCJ, Gansevoort RT, Heerspink HJL. New diabetes therapies and diabetic kidney disease progression: the role of SGLT-2 inhibitors. *Current Diabetes Reports*. 2018;18(5):27. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-018-0992-6>.
24. Шамхалова М.Ш., Скляник И.А., Шестакова М.В. Нейропротективный потенциал агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №1. — С. 56-64. [Shamhalova MS, Sklyanik IA, Shestakova MV. Nephroprotective potential of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(1):56-64. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12286>.
25. Bauersachs J, Jaisser F, Toto R. Mineralocorticoid Receptor Activation and Mineralocorticoid Receptor Antagonist Treatment in Cardiac and Renal Diseases. Caramelli D, ed. *Hypertension*. 2015;65(2):257-263. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04488>.
26. Gomez-Sanchez E, Gomez-Sanchez CE. The multifaceted mineralocorticoid receptor. *Compr Physiol*. 2014;4(3):965-94. doi: <https://doi.org/10.1002/cphy.c130044>.
27. Nakamura T, Girerd S, Jaisser F, Barrera-Chimal J. Nonepithelial mineralocorticoid receptor activation as a determinant of kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2022;12(1):12-18. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2021.11.004>.
28. Epstein M. Aldosterone and mineralocorticoid receptor signaling as determinants of cardiovascular and renal injury: from Hans Selye to the present. *Am J Nephrol*. 2021;52(3):209-216. doi: <https://doi.org/10.1159/000515622>.
29. Luther JM, Fogo AB. The role of mineralocorticoid receptor activation in kidney inflammation and fibrosis. *Kidney Int. Suppl*. 2022;12:63-68. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2021.11.006>.
30. Epstein M. Aldosterone and mineralocorticoid receptor signaling as determinants of cardiovascular and renal injury: an extraordinary paradigm shift. *Kidney Int. Suppl*. 2022;12:1-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2021.11.007>.
31. Rossing P. Clinical perspective — evolving evidence of mineralocorticoid receptor antagonists in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. *Kidney Int. Suppl*. 2022;12, 27-35. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2021.11.005>.
32. Qiao Y-C, Chen Y-L, Pan Y-H, et al. Changes of transforming growth factor beta 1 in patients with type 2 diabetes and diabetic nephropathy: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(15):e6583. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006583>.
33. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(12):2032-2045. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.11491116>.
34. Quinkler M, Zehnder D, Eardley KS, et al. Increased expression of mineralocorticoid effector mechanisms in kidney biopsies of patients with heavy proteinuria. *Circulation*. 2005;112(10):1435-43. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.539122>.

35. Kolkhof P, Joseph A, Kintscher U. Nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonism for cardiovascular and renal disorders — New perspectives for combination therapy. *Pharmacol Res.* 2021;172:105859. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105859>.
36. Grune J, Beyhoff N, Smeir E. Selective mineralocorticoid receptor cofactor modulation as molecular basis for finerenone's antifibrotic activity. *Hypertension.* 2018;71(4):599-608. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10360>.
37. Kolkhof P, Delbeck M, Kretschmer A. Finerenone, a novel selective nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist protects from rat cardiorenal injury. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2014;64(1):69-78. doi: <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000091>.
38. Staessen J, Lijnen P, Fagard R, et al. Rise in plasma concentration of aldosterone during long-term angiotensin II suppression. *J Endocrinol.* 1981;91(3):457-465. doi: <https://doi.org/10.1677/joe.0.0910457>.
39. Bombardieri AS, Klemmer PJ. The incidence and implications of aldosterone breakthrough. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2007;3(9):486-492. doi: <https://doi.org/10.1038/ncpneph0575>.
40. Kintscher U, Bakris GL, Kolkhof P. Novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal disease. *Br J Pharmacol.* 2022;179(13):3220-3234. doi: <https://doi.org/10.1111/bph.15747>.
41. Chung EY, Ruospo M, Natale P, et al. Aldosterone antagonists in addition to renin angiotensin system antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;10(10):CD007004. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007004.pub4>.
42. Bolognani D, Palmer SC, Navaneethan SD, Strippoli GF. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(4):CD007004. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007004.pub3>.
43. Navaneethan SD, Nigwekar SU, Sehgal AR, Strippoli GF. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(3):542-51. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.04750908>.
44. Currie G, Taylor AH, Fujita T, et al. Effect of mineralocorticoid receptor antagonists on proteinuria and progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2016;17(1):127. doi: <https://doi.org/10.1186/s12882-016-0337-0>.
45. Bauersachs J, Butler J, Sandner P. Heart Failure. *Handbook of Experimental Pharmacology.* 2017;243. doi: https://doi.org/10.1007/164_2017_24.
46. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J.* 2022;43(6):474-484. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab777>.
47. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2219-2229. doi: [10.1056/NEJMoa2025845](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2025845).
48. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2021;385(24):2252-2263. doi: [10.1056/NEJMoa2110956](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110956).
49. Chaudhuri A, Ghanim H, Arora P. Improving the residual risk of renal and cardiovascular outcomes in diabetic kidney disease: A review of pathophysiology, mechanisms, and evidence from recent trials. *Diabetes Obes Metab.* 2022;24(3):365-376. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14601>.
50. Pitt B, Kober L, Ponikowski P. Safety and tolerability of the novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist BAY 94-8862 in patients with chronic heart failure and mild or moderate chronic kidney disease: a randomized, double-blind trial. *Eur Heart J.* 2013;34(31):2453-2463. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehb187>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Трубицына Наталья Петровна**, к.м.н., в.н.с. [Natalia P. Trubitsyna, MD, PhD, leading research associate]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11, Dm. Ul'yanova st., Moscow, 117036, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3838-8285>; e-mail: trubicina@mail.ru

Зайцева Наталья Владиславовна, к.м.н., в.н.с. [Natalia V. Zaitseva, MD, PhD, leading research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9235-5594>; eLibrary SPIN: 8894-8815; e-mail: nata.zaec@gmail.com

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

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Трубицына Н.П., Зайцева Н.В., Северина А.С., Шамхалова М.Ш. Хроническая болезнь почек у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: новые мишени лекарственного воздействия // *Сахарный диабет.* — 2022. — Т. 25. — № 5. — С. 492-498. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12944>

TO CITE THIS ARTICLE:

Trubitsyna NP, Zaitseva NV, Severina AS, Shamkhalova MS. Chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes: new targets of medicine action. *Diabetes Mellitus.* 2022;25(5):492-498. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12944>

РОЛЬ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ И КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ В МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ТРАНСФОРМАЦИЯХ ПОСЛЕ БАРИАТРИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ ШУНТИРУЮЩЕГО ТИПА



© А.М. Мкртумян¹, И.Ю. Яковенко¹, А.А. Ботов^{1,2*}, Т.У. Самратов¹

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

²Больница Центросоюза РФ, Москва

Сегодня позитивное влияние бариатрических операций на течение сахарного диабета 2 типа подробно изучено. При этом активно обсуждаются не только эффект непосредственного снижения массы тела и инкретиновая теория, но и иные механизмы нормализации гликемии. Так, особое внимание уделяется обмену желчных кислот и их влиянию на различные показатели гомеостаза, в том числе углеводный обмен. После бариатрических вмешательств шунтирующего типа пассаж желчи по желудочно-кишечному тракту, а также ее взаимодействие с пищевыми массами существенно меняются, что послужило основанием для изучения данного явления. Накопленная на сегодня информация указывает на колоссальные изменения, происходящие не только в анатомии, но и в физиологии желудочно-кишечного тракта после бариатрических операций шунтирующего типа. Существенным изменениям подвергаются состав кишечной микробиоты и состав желчи. Большинство имеющихся на сегодня работ говорит о том, что данные изменения являются причиной целого ряда метаболических перестроек и непосредственно влияют на углеводный обмен. Данный вопрос все еще находится в стадии изучения и накопления необходимой информации, однако уже сегодня с уверенностью можно заявить о том, что роль пассажа желчи, циркуляции желчных кислот и реструктуризации кишечной микробиоты в регуляции углеводного обмена и энергетического баланса после бариатрических операций шунтирующего типа представляет собой чрезвычайную значимость.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: желчные кислоты; кишечная микробиота; сахарный диабет 2 типа; ожирение; бариатрическая хирургия; желудочное шунтирование

THE ROLE OF BILE ACIDS AND INTESTINAL MICROBIOTA IN METABOLIC TRANSFORMATIONS AFTER GASTRIC BYPASS SURGERY

© Ashot M. Mkrtumyan¹, Igor Y. Yakovenko¹, Aleksey A. Botov^{1,2}, Timur U. Samratov¹

¹Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

²Central Union Hospital of Russian Federation, Moscow, Russia

Today, the positive impact of bariatric surgery on the course of type 2 diabetes mellitus has been studied in detail. At the same time, not only the effect of direct weight loss and the incretin theory, but also other mechanisms for normalizing glycemia are being actively discussed. Thus, special attention is paid to the metabolism of bile acids and their influence on various indicators of homeostasis, including carbohydrate metabolism. After bariatric interventions of the bypass type, the passage of bile through the gastrointestinal tract, as well as its interaction with food masses, changes significantly, which served as the basis for studying this phenomenon. The information accumulated to date indicates enormous changes occurring not only in the anatomy, but also in the biology of the gastrointestinal tract after bariatric bypass surgery. The composition of the intestinal microbiota and the composition of bile masses undergo significant changes. Most of the works available today suggest that these changes are the cause of a number of metabolic rearrangements, and directly affect carbohydrate metabolism. This issue is still under study and accumulation of the necessary information, but today it can be stated with confidence that the role of bile passage, bile acid circulation and restructuring of the intestinal microbiota in the regulation of carbohydrate metabolism and energy balance after bariatric bypass surgery is of extreme importance.

KEYWORDS: bile acids; gut microbiota; type 2 diabetes mellitus; obesity; bariatric surgery; gastric bypass

ВЛИЯНИЕ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ И КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ НА УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН

В норме желчные кислоты (ЖК) синтезируются в гепатоцитах и в конъюгированном виде попадают в 12-перстную кишку в составе желчи. Завершив свою роль в пищеварении жиров, ЖК попадают в дистальные отделы тонкой кишки, подвергаются декарбоксилированию

и деконъюгации под воздействием специфической кишечной микрофлоры, после чего наибольшая часть свободных ЖК резорбируется энтероцитами. Около 50% ЖК всасывается в кишечнике пассивно, остальная часть — путем активного транспорта, затем через русло портального кровотока возвращаются в печень. Данный процесс носит название энтерогепатической циркуляции и изучен весьма подробно. Известно, что ЖК после резорбции

внутри энтероцитов возбуждают специфические ядерные рецепторы, в первую очередь — фарнезоидные рецепторы FXR (farnesoid X receptor). Данный рецептор регулирует экспрессию белков транспортеров OSTA/ β , ответственных за перенос ЖК из энтероцита в портальный кровоток [1]. Таким образом, FXR является основным звеном в осуществлении процесса энтерогепатической циркуляции ЖК. Однако сегодня стали известны и другие эффекты активации данного типа рецепторов. Последние данные показали, что ЖК как лиганд к FXR рецептору влияют не только на обмен липидов, но и участвуют в комплексной реакции организма на усваивание питательных веществ, в том числе углеводов. Так, активация FXR в энтероцитах приводит к инсулиноподобным эффектам в печени через ряд опосредованных воздействий на белки FGF-19, что является значительным фактором в регуляции гликемии [2]. Помимо этого, установлено, что не только в тонкой кишке, но и в самой печени экспрессируется значительное количество фарнезоидных рецепторов. Проведены уникальные исследования на животных, показывающие, что у мышей с дефектом FXR отмечается стойкая гипергликемия за счет торможения гликогенеза и активации глюконеогенеза в печени [3, 4]. При этом специфические добавки, активирующие утраченные механизмы функционирования данного рецептора, приводили к нормализации гликемии. Выяснено также, что при возбуждении FXR происходит активация GLUT-4 (glucose transporter type 4), таким образом улучшаются печеночный захват и утилизация глюкозы.

Помимо изложенных выше воздействий, установлено, что в L-клетках подвздошной кишки ЖК являются лигандами к рецептору типа TGR5. Различными исследователями показано, что активация данного рецепторного аппарата усиливает потребление кислорода и расход энергии в тканях и повышает толерантность к глюкозе [7, 8], что представляется крайне важными изолированными механизмами регуляции энергетического баланса. Также широко известно, что активация TGR5 провоцирует выброс специфических инкретиновых пептидов, в первую очередь глюкагоноподобного пептида типа 1 (ГПП-1), что хорошо изучено как у животных, так и у людей [5, 6]. Таким образом, не столько контакт просто пищевых масс с L-клетками подвздошной кишки, сколько контакт пищевых масс и желчи с TGR5, приводит к инкретиновому ответу. Данное явление представляет большой интерес, ведь именно инкретиновому ответу сегодня приписывается основной удельный вес во влиянии бариатрической хирургии на течение сахарного диабета 2 типа (СД2), и можно предположить, что именно изменение в пассаже желчи, а не столько в пассаже пищевых масс, приводят к изменениям в инкретиновой реакции. Данное положение позволяет пересмотреть целый ряд тезисов в трактовании метаболических эффектов бариатрической хирургии.

Таким образом, становится очевидно, что ЖК, воздействуя на ряд специфических ядерных рецепторов в тонкой кишке и в печени, играют огромную роль в метаболизме углеводов, способствуя усвоению и адекватному использованию основного энергетического субстрата — глюкозы. Данное воздействие, очевидно, тесно взаимосвязано с основной ролью ЖК в организме. Ведь, как известно, ведущая функция желчи и ЖК в пищеварении — эмульгирование жиров для их дальнейшего всасывания

и метаболизма. Конечный продукт усвоенных из пищи жиров — жирные кислоты, которые «хранятся» в организме в форме триглицеридов. В свою очередь, для образования последних необходим глицерин-3-фосфатный скелет, образующийся в процессе метаболизма из банальной внутриклеточной глюкозы [9, 10]. Так, для усвоения и аккумуляции жира в организме необходим адекватный углеводный обмен. Такова анаболическая роль работы ЖК, ведь усвоенные жиры не смогут быть адекватно накоплены и использованы в организме без наличия внутриклеточной глюкозы. Помимо этого, известно, что для адекватного использования жиров как энергетического субстрата также необходима глюкоза. Ведь конечный продукт окисления ЖК — ацетил-КоА — утилизируется в итоге в цикле Кребса с образованием цитрата. Однако в случае, если внутриклеточной глюкозы недостаточно и цикл Кребса функционирует неадекватно, ацетил-КоА не может быть метаболически эффективно утилизирован и преобразуется в кетоновые тела [11].

Как уже отмечалось выше, именно кишечная микрофлора делает возможным специфический процесс декарбоксилирования и деконъюгации ЖК, их дальнейшую рециркуляцию и выполнение метаболических функций. Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) человека колонизирован уникальным сообществом, кишечной микробиотой, которая несет биоинформацию более чем 3 млн различных микробных генов, что примерно в 150 раз превышает количество информации, заложенной в геноме человека [12]. Таким образом, становится ясно, что детерминированный природой функционал кишечной микрофлоры крайне велик. Учитывая данный факт, неудивительно, что негативные изменения в ее составе могут приводить к заболеваниям обмена веществ [13]. Накапливаются сведения о том, что у больных ожирением с сопутствующим СД2 наблюдаются значительные изменения в составе микробиоты в сравнении со здоровыми людьми, что объясняется повышенной потенциальностью усваивать энергию из получаемой пищи [14]. Данный феномен был отмечен даже у близнецов (тучных и худых) с идентичным генетическим фоном [15]. В отношении СД2 без ожирения имеется меньше сведений, однако есть редкие работы, демонстрирующие сдвиг кишечной микробиоты при данном заболевании, коррелирующий с гипергликемическим состоянием [16, 17]. Соответственно, различное модифицирование кишечной микробиоты может как негативно, так и позитивно влиять на углеводный баланс. Это подкрепляется исследованием A. Vrieze и соавт., при котором пероральный прием кишечной микробиоты от худых доноров мышами с метаболическим синдромом приводил к временному улучшению чувствительности к инсулину, демонстрируя корреляцию между составом кишечной микробиоты и гликемией реципиента [18]. Серьезным подтверждением того, что структура микрофлоры влияет на углеводный обмен, выступает также факт усиления чувствительности к инсулину после фекальной трансплантации у людей с метаболическим синдромом от здорового донора. Также интересно, что через 12 нед, по-видимому, срок, за который кишечная флора донора претерпевает угнетение со стороны организма реципиента, чувствительность тканей реципиента к инсулину существенно снижалась [18].

ИЗМЕНЕНИЯ В СОСТАВЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ И РЕЦЕПТОРНОМ АППАРАТЕ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ ПОСЛЕ БАРИАТРИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ ШУНТИРУЮЩЕГО ТИПА. ВЗАИМОСВЯЗЬ С ЭНЕРГЕТИЧЕСКИМ ОБМЕНОМ

Известно, что при изменениях в анатомии ЖКТ, которые происходят после шунтирующих бариатрических операций, состав кишечной флоры меняется в сторону расширения ее фенотипа [19–21]. Пищевые массы меньше взаимодействуют с соляной кислотой и пепсином, практически не находясь в желудке. Пища попадает не в 12-типерстную кишку и в начальный отдел тощей, а практически сразу в подвздошную кишку, таким образом контакт с панкреатическим соком и желчью происходит значительно позднее, чем в норме. Несомненно измененный пассаж химуса и его новый состав — это стресс и стимул к адаптации и перестройке микробиоты кишечника. Последняя в норме у человека в основном содержит семь типов бактерий: *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Cyanobacteria* [20, 22]. Анализ данных групп микроорганизмов у пациентов с ожирением после операции Ру-гастрошунтирования (Ру-ГШ), по сравнению с таковыми на исходном уровне перед операцией или в контрольной группе, показал стойкое увеличение количества *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* и *Firmicutes* [20, 2–26]. Данные результаты в значительной степени соответствовали исследованиям, проведенным на грызунах [27].

Интересным является исследование A. Damms-Machado и соавт., сравнивающее бариатрическую хирургию и обычную низкокалорийную диету. Результат демонстрирует успех первой: состав кишечной микрофлоры у людей с ожирением после операции сдвинулся в сторону фенотипа, аналогичного таковому у людей с нормальной массой тела. При диете такого эффекта отмечено не было [25]. Важным является и наблюдение, демонстрирующее, что после Ру-ГШ изменения в микробиоте разительно отличались от таковых после рукавной резекции желудка, там они оказались менее выраженными, что снова же согласуется с другим исследованием, проведенным на грызунах [28]. Также значимым исследованием на животных представляется работа A. Liou, в которой продемонстрировано влияние фенотипа кишечной микрофлоры на энергетический обмен после бариатрических операций. Так, трансплантация фекальных препаратов от мышей с ожирением, оперированных в объеме Ру-ГШ, реципиентам с ожирением, не перенесшим операцию, вызвала потерю жировой массы. Это указывает на то, что измененный профиль микробиоты дистального отдела кишечника является самостоятельным фактором снижения веса после бариатрических операций шунтирующего типа [27].

Сегодня не возникает сомнений: реструктуризация кишечной микробиоты после бариатрических операций сопровождается определенными изменениями в энтерогепатической циркуляции ЖК. Очевидно, что это взаимовлияющие друг на друга процессы: состав желчи обуславливает жизнедеятельность кишечной микрофлоры [29], а различные изменения в составе последней могут приводить как к редукции, так и к индукции процессов деконъюгации ЖКТ и, следовательно, изменению их реабсорбции в кровоток. Известно, что декарбокси-

лированные формы ЖК, являясь молекулами гидрофобными, более активно воздействуют на фарнезоидные рецепторы в стенке кишки [30]. Таким образом, изменение процесса деконъюгации моментально изменяет работу FXR-аппарата. Есть сообщения, демонстрирующие усиление воздействия ЖК на фарнезоидный рецепторный аппарат и одновременную экспрессию гена *FXR* в печени после шунтирующих операций, что сопровождалось улучшением ряда метаболических показателей [31–33]. Помимо этого, в работе H. Zhang и соавт. показано, что уровни ЖК в сыворотке крови значительно повышаются у пациентов через 2–4 года после гастрощунтирования. Более того, эти уровни отрицательно коррелируют с уровнем глюкозы в крови после приема пищи и положительно — с секрецией ГПП-1, что указывает на тесную взаимосвязь данных процессов [20]. Помимо активации FXR-аппарата, после бариатрических операций описывают и изменения в работе рецепторов типа TGR5. Кишечная экспрессия TGR5 после оперативного лечения значительно возрастает, чем объясняют усиленную продукцию ГПП-1 после оперативного лечения [32, 34]. Влияние количественных и качественных изменений в составе желчи на метаболизм глюкозы также подтверждается клиническим применением солей урсодезоксихолевой кислоты. Данные препараты могут изолированно способствовать компенсации гликемии у пациентов с СД2 [21].

Однако R. Steinert и соавт. демонстрируют в своем исследовании противоречащие результаты. В данной работе был изучен уровень ЖК в сыворотке крови у пациентов с ожирением до и после операции гастрощунтирования. Было показано, что уровни сывороточных ЖК снижались через неделю после операции, незначительно увеличивались через 3 мес после операции и значительно увеличивались через 1 год после вмешательства [35]. Однако существенное увеличение секреции пептида YY и ГПП-1 и улучшение гликемического контроля можно было отметить уже через 1 нед после оперативного лечения. Это наблюдение может говорить о том, что ранний эффект в отношении гликемии, возможно, и не обусловлен изменением в циркуляции ЖК. Возможно, данный механизм лежит в основе поддержания и кумулирования метаболического эффекта после бариатрических операций шунтирующего типа [36], а не является триггерным. В любом случае, удельный вес того или иного компонента изолированно не ясен, и это еще предстоит выяснить в процессе научных исследований.

В свою очередь, крайне весомым аргументом в дискуссии на данную тему представляется исследование C. Flynn и соавт., проведенное на грызунах с ожирением, вызванным диетой, и подвергшихся затем хирургическому изменению анатомии ЖКТ. В трех разных группах были выполнены следующие вмешательства: отвод желчи из желчного пузыря непосредственно в двенадцатиперстную кишку (GB-D), тощую кишку (GB-J) или подвздошную кишку (GB-IL) [37]. Стоит отметить, что пассаж панкреатического сока и основной части желчи, поступающей в кишку непосредственно после секреции в печени, не претерпевал изменений. По сравнению с другими операциями на желчевыводящих путях, отведение желчи в подвздошную кишку (GB-IL) приводило к наиболее существенному снижению массы тела и улучшению метаболизма липидов и глюкозы. Данное

исследование показало, что изменение пассажа желчи и желчных кислот изолированно могут оказывать благотворное влияние на нарушенный обмен веществ независимо от хирургических манипуляций с непрерывностью самого кишечника. Кроме того, было отмечено, что уровни ЖК в сыворотке крови были значительно повышены у мышей из группы GB-IL, но не заметно отличались в когортах GB-D или GB-J, что указывает на то, что желчные кислоты реализуют свой функциональный потенциал именно в дистальной части тонкой кишки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вышеизложенные данные указывают на колоссальные изменения, происходящие не только в анатомии, но и в биологии ЖКТ после бариатрических операций шунтирующего типа. Существенным изменениям подвергаются состав кишечной микробиоты и состав желчных масс. Большинство имеющихся на сегодня работ говорит о том, что данные изменения являются причиной целого ряда метаболических перестроек и непосредственно влияют на углеводный обмен. Данный вопрос все еще находится в стадии изучения и накопления необходимой информации, однако уже сегодня с уверенностью можно

заявить о том, что роль пассажа желчи, циркуляции ЖК и реструктуризации кишечной микробиоты в регуляции углеводного обмена и энергетического баланса после бариатрических операций шунтирующего типа представляет собой чрезвычайную значимость.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Финансирование. Данная работа не имела спонсорской поддержки и проведена без привлечения каких-либо иных источников финансирования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного и потенциального конфликта интересов, связанных с содержанием и публикацией данной статьи.

Участие авторов. Мкртумян А.М. — концепция и дизайн статьи, внесение в текст статьи правок с целью повышения научной ценности статьи; Яковенко И.Ю. — концепция и дизайн статьи, внесение в текст статьи правок с целью повышения научной ценности статьи; Ботов А.А. — концепция и дизайн статьи, сбор и анализ данных, составление текста статьи; Самратов Т.У. — редактирование текста статьи, внесение правок с целью повышения научной ценности статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией и выразили согласие нести ответственность за все аспекты проведенной работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Dawson PA, Hubbert M, Haywood J, et al. The heteromeric organic solute transporter alpha-beta, ostalpha-ostbeta, is an ileal basolateral bile acid transporter. *J Biol Chem*. 2005;280:960-968.
- Kir S, Beddow SA, Samuel VT, et al. FGF19 as a Postprandial, insulin-independent activator of hepatic protein and glycogen synthesis. *Science (80-)*. 2011;331(6024):1621-1624. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1198363>
- Cariou B, van Harmelen K, Duran-Sandoval D, et al. The farnesoid X receptor modulates adiposity and peripheral insulin sensitivity in mice. *J Biol Chem*. 2006;281(16):11039-11049. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M510258200>
- Ma K. Farnesoid X receptor is essential for normal glucose homeostasis. *J Clin Invest*. 2006;116(4):1102-1109. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI25604>
- Wu T, Bound MJ, Standfield SD, et al. Effects of rectal administration of taurocholic acid on glucagon-like peptide-1 and peptide YY secretion in healthy humans. *Diabetes, Obes Metab*. 2013;15(5):474-477. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12043>
- Thomas C, Gioiello A, Noriega L, et al. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis. *Cell Metab*. 2009;10(3):167-177. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2009.08.001>
- Watanabe M, Houten SM, Matakic C, et al. Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation. *Nature*. 2006;439(7075):484-489. doi: <https://doi.org/10.1038/nature04330>
- Polis TWH, Noriega LG, Nomura M, et al. The bile acid membrane receptor TGR5: A valuable metabolic target. *Dig Dis*. 2011;29(1):37-44. doi: <https://doi.org/10.1159/000324126>
- Fisette A, Poursharifi P, Oikonomopoulou K, et al. Paradoxical glucose-sensitizing yet proinflammatory effects of acute asp administration in mice. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:1-9. doi: <https://doi.org/10.1155/2013/713284>
- Germinario R, Sniderman AD, Manuel S, et al. Coordinate regulation of triacylglycerol synthesis and glucose transport by acylation-stimulating protein. *Metabolism*. 1993;42(5):574-580. doi: [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(93\)90215-A](https://doi.org/10.1016/0026-0495(93)90215-A)
- Северин Е.С., Алейникова Т.Л., Осипов Е.В., Силаева С.А. *Б63 Биологическая химия*. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2008. [Severin ES, Alejnikova TL, Osipov EV, Silaeva SA. *B63 Biologicheskaya himiya*. Moscow: ООО «Medicinskoe informacionnoe agentstvo»; 2008. (In Russ.)]
- Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010;464(7285):59-65. doi: <https://doi.org/10.1038/nature08821>
- Lynch SV, Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease. *N Engl J Med*. 2016;375(24):2369-2379. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1600266>
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444(7122):1027-1031. doi: <https://doi.org/10.1038/nature05414>
- Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenkov T, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*. 2009;457(7228):480-484. doi: <https://doi.org/10.1038/nature07540>
- Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FWJ, et al. Gut Microbiota in Human Adults with Type 2 Diabetes Differs from Non-Diabetic Adults. *PLoS One*. 2010;5(2):e9085. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009085>
- Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 2012;490(7418):55-60. doi: <https://doi.org/10.1038/nature11450>
- 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>
- Palleja A, Kashani A, Allin KH, et al. Roux-en-Y gastric bypass surgery of morbidly obese patients induces swift and persistent changes of the individual gut microbiota. *Genome Med*. 2016;8(1):67. doi: <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0312-1>
- Zhang H, DiBaise JK, Zuccolo A, et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proc Natl Acad Sci*. 2009;106(7):2365-2370. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0812600106>
- Anhê FF, Varin TV, Schertzer JD, Marette A. The gut microbiota as a mediator of metabolic benefits after bariatric surgery. *Can J Diabetes*. 2017;41(4):439-447. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2017.02.002>
- Graessler J, Qin Y, Zhong H, et al. Metagenomic sequencing of the human gut microbiome before and after bariatric surgery in obese patients with type 2 diabetes: correlation with inflammatory and metabolic parameters. *Pharmacogenomics J*. 2013;13(6):514-522. doi: <https://doi.org/10.1038/tpj.2012.43>
- Jørgensen NB, Dirksen C, Bojsen-Møller KN, et al. Improvements in glucose metabolism early after gastric bypass surgery are not explained by increases in total bile acids and fibroblast growth factor 19 concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(3):E396-E406. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1658>
- Tremaroli V, Karlsson F, Werling M, et al. Roux-en-Y gastric bypass and vertical banded gastroplasty induce long-term changes on the human gut microbiome contributing to fat mass regulation. *Cell Metab*. 2015;22(2):228-238. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.07.009>

25. Damms-Machado A, Mitra S, Schollenberger AE, et al. Effects of surgical and dietary weight loss therapy for obesity on gut microbiota composition and nutrient absorption. *Biomed Res Int*. 2015;2015:1-12. doi: <https://doi.org/10.1155/2015/806248>
26. Kong L-C, Tap J, Aron-Wisnewsky J, et al. Gut microbiota after gastric bypass in human obesity: increased richness and associations of bacterial genera with adipose tissue genes. *Am J Clin Nutr*. 2013;98(1):16-24. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.058743>
27. Liou AP, Paziuk M, Luevano J-M, et al. Conserved shifts in the gut microbiota due to gastric bypass reduce host weight and adiposity. *Sci Transl Med*. 2013;5(178). doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3005687>
28. Guo Y, Liu C-Q, Shan C-X, et al. Gut microbiota after Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy in a diabetic rat model: Increased diversity and associations of discriminant genera with metabolic changes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017;33(3):e2857. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.2857>
29. Inagaki T, Moschetta A, Lee Y-K, et al. Regulation of antibacterial defense in the small intestine by the nuclear bile acid receptor. *Proc Natl Acad Sci*. 2006;103(10):3920-3925. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0509592103>
30. Гриневич В.Б., Сас Е.И. Физиологические эффекты желчных кислот // *РМЖ. Медицинское обозрение*. — 2017. — Т. 25. — №2. — С. 87-91. [Grinevich VB, Sas EI. Fiziologicheskie efekty zhelchnykh kislot. *RMZH. Medicinskoe obozrenie*. 2017;25(2):87-91. (In Russ.)].
31. Ahlin S, Cefalo C, Bondia-Pons I, et al. Bile acid changes after metabolic surgery are linked to improvement in insulin sensitivity. *Br J Surg*. 2019;106(9):1178-1186. doi: <https://doi.org/10.1002/bjs.11208>
32. Browning MG, Pessoa BM, Khoraki J, Campos GM. Changes in bile acid metabolism, transport, and signaling as central drivers for metabolic improvements after bariatric surgery. *Curr Obes Rep*. 2019;8(2):175-184. doi: <https://doi.org/10.1007/s13679-019-00334-4>
33. Tabasi M, Ashrafian F, Khezerloo JK, et al. Changes in gut microbiota and hormones after bariatric surgery: a Bench-to-Bedside review. *Obes Surg*. 2019;29(5):1663-1674. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-019-03779-7>
34. Chaudhari SN, Luo JN, Harris DA, et al. A microbial metabolite remodels the gut-liver axis following bariatric surgery. *Cell Host Microbe*. 2021;29(3):408-424.e7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.12.004>
35. Steinert RE, Peterli R, Keller S, et al. Bile acids and gut peptide secretion after bariatric surgery: A 1-year prospective randomized pilot trial. *Obesity*. 2013;21(12):E660-E668. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.20522>
36. Xu G, Song M. Recent advances in the mechanisms underlying the beneficial effects of bariatric and metabolic surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2021;17(1):231-238. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2020.08.028>
37. Flynn CR, Albaugh VL, Cai S, et al. Bile diversion to the distal small intestine has comparable metabolic benefits to bariatric surgery. *Nat Commun*. 2015;6(1):7715. doi: <https://doi.org/10.1038/ncomms8715>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Ботов Алексей Андреевич**, врач-хирург [Aleksey A. Botov, MD]; адрес: 107150, Россия, Москва, ул. Лосиноостровская, д. 39 [address: 39, Losinoostrovskaya St., Moscow, 107150, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2013-4095>; eLibrary SPIN: 7913-2170; e-mail: botov48@gmail.com

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

Яковенко Игорь Юрьевич, д.м.н., профессор [Igor Y. Yakovenko, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2082-7171>; eLibrary SPIN: 3111-8971; e-mail: yakovenko8465@yandex.ru

Самратов Тимур Уралович, к.м.н., доцент [Timur U. Samratov, MD, PhD, associate professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6994-7188>; eLibrary SPIN: 5864-9418; e-mail: samratov1965@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Мкртумян А.М., Яковенко И.Ю., Ботов А.А., Самратов Т.У. Роль желчных кислот и кишечной микробиоты в метаболических трансформациях после бариатрических операций шунтирующего типа // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №5. — С. 499-503. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12880>

TO CITE THIS ARTICLE:

Mkrtumyan AM, Yakovenko IY, Botov AA, Samratov TU. The role of bile acids and intestinal microbiota in metabolic transformations after gastric bypass surgery. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(5):499-503. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12880>

РОЛЬ ПИОГЛИТАЗОНА В БОРЬБЕ С ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ, АТЕРОСКЛЕРОЗОМ, СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ



© Н.А. Петунина*, Е.В. Гончарова, И.А. Кузина, Л.В. Недосугова, Н.С. Мартиросян, М.Э. Тельнова

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

Современные стратегии терапии сахарного диабета 2 типа (СД2) предполагают использование патогенетически обоснованных подходов, направленных на достижение оптимального гликемического контроля и его долгосрочное удержание. Своевременное и рациональное применение 9 классов сахароснижающих препаратов, в том числе в составе комбинированной терапии, позволяет добиваться значимых успехов в терапии диабета. Одним из основополагающих принципов лечения СД2 является влияние на инсулинорезистентность. С этой целью используются две группы препаратов: бигуаниды и тиазолидиндионы (глитазоны). Действие глитазонов напрямую связано с повышением чувствительности инсулинозависимых тканей к инсулину и выраженным снижением гиперинсулинемии у пациентов с СД2. Особый интерес представляют пути передачи инсулинового сигнала, механизмы инсулинорезистентности и возможности патогенетической терапии тиазолидиндионами. Пиоглитазон в настоящее время во всем мире является единственным доступным представителем класса тиазолидиндионов, позволяя расширить возможности управления СД через снижение инсулинорезистентности мышечной и жировой ткани и продукции глюкозы печенью. Его применение способно оказывать ряд плеiotропных эффектов, в том числе на сердечно-сосудистые заболевания и неалкогольную жировую болезнь печени, что расширяет приоритеты выбора сахароснижающей терапии у пациентов с СД2 на различных этапах терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тиазолидиндионы; глитазоны; пиоглитазон; инсулинорезистентность; пути передачи инсулинового сигнала

THE ROLE OF PIOGLITAZONE IN THE FIGHT AGAINST INSULIN RESISTANCE, ATHEROSCLEROSIS, CARDIOVASCULAR DISEASE, AND NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

© Nina A. Petunina*, Ekaterina V. Goncharova, Irina A. Kuzina, Ludmila V. Nedosugova, Narine S. Martirosyan, Milena E. Telnova

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

Modern strategies for the treatment of type 2 diabetes mellitus involve the use of pathogenetically based approaches aimed at achieving optimal glycemic control and its long-term retention. Timely and rational use of 9 classes of hypoglycemic drugs, including as part of combination therapy, makes it possible to achieve significant success in diabetes therapy. One of the fundamental principles in the treatment of type 2 diabetes mellitus is the effect on insulin resistance. For this purpose, two groups of drugs are used: biguanides and thiazolidinediones (glitazones). The action of glitazones is directly related to an increase in the sensitivity of insulin-dependent tissues to insulin and a pronounced decrease in hyperinsulinemia in patients with type 2 diabetes. Of particular interest are the pathways of insulin signal transduction, the mechanisms of insulin resistance, and the possibilities of pathogenetic therapy with thiazolidinediones. Pioglitazone is currently the only available member of the thiazolidinedione class in the world, allowing to expand the management of diabetes mellitus by reducing insulin resistance in muscle and adipose tissue and glucose production by the liver. Its use can have a number of pleiotropic effects, including on cardiovascular diseases and non-alcoholic fatty liver disease, which expands the priorities for choosing hypoglycemic therapy in patients with type 2 diabetes at various stages of therapy.

KEYWORDS: thiazolidinediones; glitazones; pioglitazone; insulin resistance; insulin signal transmission pathways

ВВЕДЕНИЕ

В современной диабетологии наиболее приоритетным направлением является использование патогенетически обоснованной терапии, которая открывает широкие возможности достижения и длительного удержания гликемического контроля. Эффективная и долгосрочная терапия сахарного диабета 2 типа (СД2) как прогрес-

сирующего заболевания предполагает знание и опыт применения комбинаций различных классов сахароснижающих препаратов, влияющих на те или иные звенья патогенеза. Базовым и мощным фактором риска СД2 является состояние выраженной инсулинорезистентности. В связи с этим основополагающими в лечении пациентов с СД2 являются препараты, улучшающие чувствительность тканей к инсулину (так называемые инсулиновые

сенситайзеры), к которым относятся бигуаниды и тиазолидиндионы (глитазоны). Группа тиазолидиндионов представлена препаратами, влияющими на чувствительность тканей к инсулину путем активации ядерных γ -рецепторов с помощью пролифератора пероксисом (PPAR γ , peroxisome proliferator-activated receptor).

ИНСУЛИН И МЕХАНИЗМЫ ПЕРЕДАЧИ ИНСУЛИНОВОГО СИГНАЛА

Начало XX в., а точнее 1921 г., ознаменовалось открытием инсулина [1], за которым последовало мощное развитие диабетологии как науки. Однако только в 50-х годах XX в. были определены первичная структура инсулина и точная аминокислотная последовательность [2]. В свете 100-летнего юбилея открытия инсулина стоит отметить наиболее значимые вехи.

Первой и наиболее изученной ролью инсулина является утилизация глюкозы различными типами клеток. Известно, что наиболее активное инсулин-опосредованное потребление глюкозы осуществляется клетками жировой и мышечной ткани. В 1971 г. благодаря экспериментам с инсулином, меченным ^{125}I , стало известно о существовании мембранного инсулинового рецептора [3, 4]. Последующие исследования позволили более подробно изучить структуру рецептора инсулина. На настоящий момент известно, что рецептор инсулина представляет собой гликопротеин, который состоит из внеклеточной α -субъединицы (135 кДа) и проникающей через клеточную мембрану β -субъединицы (95 кДа). Обнаруженная γ -субъединица (190 кДа), вероятнее всего, является предшественником α - и β -субъединиц. Рецептор инсулина имеет период полужизни около 7–12 ч. Изучение в 1985 г.

гена рецептора инсулина, расположенного на хромосоме 19, позволило исследовать особенности внутриклеточной передачи сигналов, опосредующих действия рецептора, и дало представление о фосфорилировании тирозина [5, 6]. Инсулин индуцирует быстрое фосфорилирование β -субъединицы рецептора, влияя тем самым на тирозинкиназную активность рецептора (рис. 1) [7].

Процесс фосфорилирования происходит на белке-субстрате инсулинового рецептора (СИР, IRS, insulin receptor substrate), который имеет по меньшей мере 4 основных подтипа (СИР-1, -2, -3 и -4). Дальнейшие сигнальные эффекты протекают по двум основным направлениям: **МАР-киназный и фосфоинозитол-3-киназный** пути.

После связывания инсулина с рецептором происходит активация тирозинкиназы, что приводит к фосфорилированию тирозина и СИР (рис. 1) [8].

Активация **МАР-киназного пути** запускает фосфорилирование белков цитоплазмы и факторов транскрипции в ядре, управляя тем самым медленными эффектами действия инсулина.

Наряду с другими вспомогательными белками СИР (IRS) способствует связыванию на плазматической мембране фосфоинозитол-3-киназы (ФИ-3-К, PI3K), которая фосфорилирует фосфатидилинозитол-4,5-дифосфат (ФИФ $_2$) до фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфата (ФИФ $_3$, PIP $_3$). ФИФ $_3$, в свою очередь, способствует активации 3-фосфоинозитол-зависимой протеинкиназы-1 (ФЗК, PDK1, 3-phosphoinositide dependent protein kinase-1). Это способствует фосфорилированию треонинового остатка протеинкиназы В (ПК В, AKT1) 3-фосфоинозитол-зависимой протеинкиназой-1 (PDK1) [8, 9]. Фосфорилирование серинового остатка ПК В осуществляется белко-

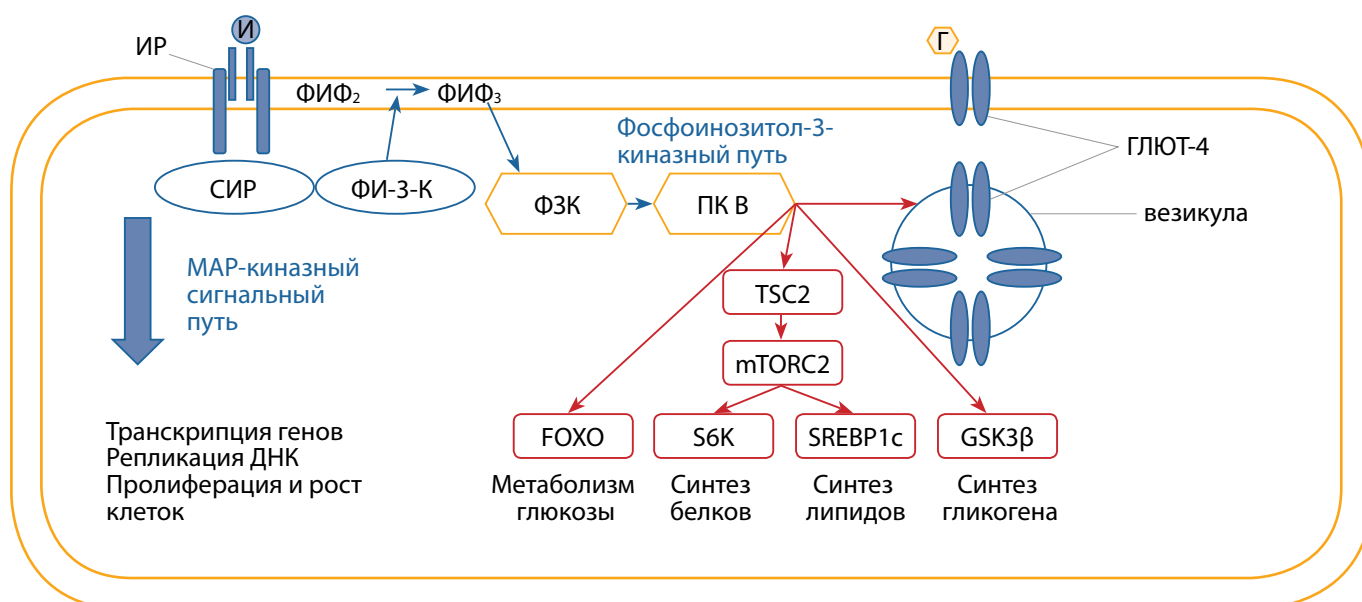


Рисунок 1. Внутриклеточные сигнальные пути инсулина.

И — инсулин; Г — глюкоза; GLUT-4 — транспортер глюкозы; ИР — инсулиновый рецептор; СИР (IRS, insulin receptor substrate) — субстрат инсулинового рецептора; ФИ-3-К (PI3K) — фосфоинозитол-3-киназа; ФЗК (PDK1, 3-phosphoinositide dependent protein kinase-1) — 3-фосфоинозитол-зависимая протеинкиназа-1; ФИФ $_2$ — фосфатидилинозитол-4,5-дифосфат; ФИФ $_3$ (PIP $_3$) — фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфат; ПК В (AKT1) — протеинкиназа В, которая состоит из остатков серина (Ser473) и треонина (Thr308); МАР-киназа (МАРК) — протеинкиназа, активируемая митогеном; TSC2 — комплекс туберозного склероза 2 (белок туберин); mTORC2 — белковый комплекс, образованный серин/треонин киназой (мишень рипамицина, TOR, the target of rapamycin); FOXO — подкласс О факторов транскрипции семейства FOX (forkhead box); S6K — киназа рибосомного белка S6 (ribosomal protein S6 kinase); SREBP1c — белок 1c, связывающий регуляторный элемент стерола, фактора транскрипции; GSK3 β — киназа гликогенсинтазы 3 β ; TBC1D4 — домен 4 белка, активирующего ГТФазу TBC/RabGAP.

вым комплексом mTORC2. После этого активированная ПК В вызывает фосфорилирование многочисленных белков-мишеней цитоплазмы и ядра. Дальнейший клеточный ответ способствует поглощению глюкозы, синтезу гликогена, белка, жирных кислот и ряду других эффектов [8, 10]. Таким образом, процессы, связанные с **фосфоинозитол-3-киназным** путем, реализуют преимущественно быстрые метаболические эффекты инсулина. Расширение знаний механизмов передачи инсулинового сигнала способствовало более глубокому пониманию процессов инсулинорезистентности (ИР).

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

ИР представляет собой состояние снижения чувствительности клеток к действию инсулина и, как следствие, утилизации глюкозы. Снижение толерантности к углеводам в этом случае может быть преодолено повышением и поддержанием высокой секреторной активности бета-клетки. Когда гиперсекреторная активность достигает предела, но не может преодолеть ИР, нарушается гомеостаз глюкозы. Феномен ИР обусловлен как рецепторными, так пре- и пострецепторными механизмами, которые продолжают активно изучаться [11]. Этиология ИР может быть следствием как приобретенных состояний (глюкозотоксичность, липотоксичность, прием глюкокортикоидов, дисбаланс поступления и расхода энергии и др.), так и различных генетических синдромов, ассоциированных с ИР (например, лепречаунизм, ИР типов А и В).

Золотым стандартом оценки ИР является метод гиперинсулинемического-эугликемического клэмп, но данный метод исследования имеет ограниченное клиническое применение ввиду трудоемкости и дороговизны. Кроме того, существует ряд клинически полезных суррогатных маркеров оценки ИР, среди которых наиболее распространенным в клинической практике является непрямой метод — индекс HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, или гомеостатическая модель для оценки резистентности к инсулину по Mathews) [12, 13]. Оценка HOMA-IR широко используется в крупных популяционных исследованиях, однако не может на данный момент служить критерием диагностики предиабета или СД2, так как предельные значения HOMA-IR должны определяться с учетом расы, возраста, пола, сопутствующих заболеваний и осложнений. Для разработки стандарта первичной профилактики СД необходимо изучить предельные значения HOMA-IR у лиц, не страдающих СД [14].

ИР при СД2 представляет собой как смещение вправо кривой «доза-ответ», так и снижение инсулинового ответа в отношении усвоения глюкозы клетками организма, несмотря на потерю <90% поверхностных рецепторов инсулина. Таким образом, и рецепторные, и пострецепторные дефекты передачи инсулинового сигнала являются центральными в развитии ИР [15, 16].

Предметом обширных исследований долгое время являлась ИР скелетных мышц. Было выяснено, что ИР скелетных мышц связана с дефектами на проксимальных уровнях передачи сигналов инсулина: активности инсулиновых рецепторов (ИРц), СИР, ФИ-3-К и ПК В [11]. Транслокация транспортера глюкозы, по-видимому, так-

же является важным фактором ИР скелетных мышц [17]. Интересно, что в скелетных мышцах людей с ожирением или СД2 не развивается ИР к митогенной передаче сигналов через MAPK [18]. Хотя нарушение активации инсулином таких дистальных эффекторов, как ПК В, часто наблюдается при ИР скелетных мышц, но одновременное присутствие проксимальных дефектов передачи сигналов инсулина затрудняет определение того, имеют ли эти дистальные дефекты независимое происхождение или являются просто вторичными по отношению к проксимальным дефектам [11].

Изучение редких моногенных мутаций в жировой ткани и первичных дефектов передачи сигналов инсулина, вызывающих тяжелую ИР, также может позволить расширить понимание молекулярной биологии данных процессов [19]. ИР ткани печени также связана с дефектами на уровне рецептора инсулина и, следовательно, влияет на все звенья гепатоцеллюлярной передачи сигналов инсулина. Инсулин в печени контролирует метаболизм липидов, в основном через белок 1с, связывающий регуляторный элемент стерола (SREBP-1c, sterol regulatory element binding protein 1c), способствуя липогенезу [20]. Однако ИР печени у генетически нормальных грызунов и людей тесно связана со стеатозом печени. Это явление получило название «селективной ИР печени» [21].

Сторонники этих моделей утверждают, что «инсулинорезистентная» печень на самом деле устойчива только к усвоению глюкозы, а не липидов [22].

Предполагается также, что ИР является физиологическим способом сохранения глюкозы, но в патологических условиях (например, прием глюкокортикоидов, длительное избыточное поступление пищи) приводит к патологическим состояниям.

На передачу инсулинового сигнала могут влиять и дополнительные межклеточные взаимодействия в тканевом микроокружении. Среди таких факторов интересна роль Notch-рецепторов (от англ. notch — углубление, выемка), которые представляют собой семейство трансмембранных белков. Notch-рецепторы на поверхности клетки активируются связыванием трансмембранных белковых лигандов, которые экспрессируются на поверхности соседней клетки [23].

Подтип рецепторов Notch-1 способен влиять на фактор транскрипции FoxO1, координируя метаболизм глюкозы в печени и способствуя глюконеогенезу [24]. Индуцируя передачу сигнала mTorc1 (белкового комплекса, функционирующего как сенсор питательных веществ/энергии/окислительно-восстановительного потенциала и контролирующей синтез белка), Notch-1 способствует развитию стеатоза печени.

Интересным представляется факт, что на животных моделях активация передачи сигналов Notch в печени приводила к развитию селективного фенотипа с ИР, гипергликемией и неалкогольной жировой болезнью печени [25].

Жировая ткань также является, безусловно, важным регулятором гомеостаза глюкозы, а влияние инсулина на адипоциты в физиологических условиях выражается в подавлении липолиза и увеличении транспорта глюкозы и липогенеза. У пациентов с СД2 активность тирозинкиназы жировых ИРц снижена, что может сочетаться

со сниженным содержанием ИРц в плазматической мембране, повышением провоспалительных цитокинов и другими механизмами ИР жировой ткани. В свою очередь, даже умеренная ИР жировой ткани способна приводить к супрессии липолиза и увеличению транспорта жирных кислот в печень и скелетные мышцы, способствуя тем самым ИР в этих тканях [11].

ИР, вероятней всего, является физиологическим регулятором гомеостаза, однако в условиях патологии (например, при ожирении, провоспалительном статусе, повышенном глюконеогенезе, липолизе, нарушении в механизмах передачи инсулинового сигнала) основным последствием является развитие СД2 [11]. Кроме того, существует спектр заболеваний или состояний, ассоциированных с ИР. К ним относятся ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени, синдром поликистозных яичников, сердечно-сосудистые заболевания.

С целью снижения ИР у пациентов с СД2 были разработаны и успешно внедрены препараты, улучшающие чувствительность тканей к инсулину, которые получили еще одно название — инсулиновые сенситайзеры. К этому классу препаратов относятся бигуаниды и тиазолидиндионы (ТЗД). Основными механизмами действия, которыми они обладают, являются уменьшение продукции глюкозы печенью и снижение ИР мышечной и жировой ткани.

ТИАЗОЛИДИНДИОНЫ — ЗАБЫТЫЕ ПРЕПАРАТЫ С ДОКАЗАННОЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ

Сахароснижающий эффект ТЗД, называемых также глитазонами, был впервые обнаружен в 1982 г. [26]. Циглитазон был первым ТЗД, который способствовал нормализации гликемии, снижению гиперинсулинемии и гипертриглицеридемии на моделях мышей с СД2 [27]. Позднее было выявлено, что троглитазон [28] и пиоглитазон [29] также снижают ИР. Влияние ТЗД на ИР происходит непосредственно за счет активации PPAR γ , которые способствуют дифференцировке мезенхимальных стволовых клеток в адипоциты, липогенезу в периферических адипоцитах, снижают уровень триглицеридов, снижают активность висцеральных адипоцитов и повышают уровень адипонектина. Эффекты ТЗД, кроме того, связаны с непосредственным повышением чувствительности к инсулину на уровне печени, оцениваемым по улучшению инсулин-опосредованной супрессии продукции глюкозы в печени. Глитазоны также влияют на улучшение опосредованной инсулином стимуляции поглощения глюкозы скелетными мышцами. Активация PPAR γ , кроме того, участвует в контроле клеточной пролиферации, атеросклероза, функции макрофагов и иммунитета [30–32].

PPAR являются членами суперсемейства ядерных рецепторов, физиологические функции которых связаны с метаболизмом, энергетическим гомеостазом, развитием клеток и их дифференцировкой. Идентифицированы три представителя семейства PPAR, а именно PPAR α , γ и β/δ . После связывания лиганда PPARs перемещаются в ядро, где они гетеродимеризуются с ретиноидным X-рецептором и связываются с элементами ответа пролифератора пероксисом (PPRE), чтобы регулировать транскрипцию генов-мишеней [33]. Не-

смотря на высокую степень структурной гомологии, три изоформы PPAR имеют различные функциональные роли, распределение в тканях и свойства связывания лигандов [34].

Две изоформы PPAR- γ , PPAR- γ 1 и PPAR- γ 2, были идентифицированы у мышей, тогда как у людей и обезьян, помимо PPAR- γ 1 и PPAR- γ 2, экспрессируется еще одна изоформа — PPAR- γ 4 [35, 36]. Эти изоформы представляют собой белковые продукты семи транскриптов мРНК, генерируемых посредством различного инициирования и альтернативного сплайсинга пяти экзонов в 5'-концевой области. PPAR- γ 1 экспрессируется в большом количестве в бурой и белой жировой ткани, а также встречается в лейкоцитах и эндотелиальных клетках [37, 38]. В физиологических условиях экспрессия изоформы PPAR- γ 2 ограничена только бурой и белой жировой тканью, однако при ожирении экспрессия может индуцироваться в печени и скелетных мышцах. Наименее изученный PPAR- γ 4 экспрессируется в макрофагах и жировой ткани [35]. PPAR γ активируется некоторыми ненасыщенными жирными кислотами, такими как полиненасыщенная эйкозапентаеновая, линоленовая, линолевая кислоты и окисленный липопротеин низкой плотности [39].

Метаанализ, выполненный в 2007 г., показал, что ТЗД росиглитазон увеличивает риск застойной сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от всех причин. Это привело к жесткому ограничению доступа на рынок ТЗД в целом. В то же время пиоглитазон, другой селективный агонист PPAR- γ , не вызывает таких сердечно-сосудистых рисков, как росиглитазон. На Американском континенте использование пиоглитазона не прекращалось, а на российском современном рынке пероральных сахароснижающих препаратов он вновь зарегистрирован и в настоящее время доступен в составе комбинированного средства алоглиптин+пиоглитазон (в дозировках 25 мг+15 мг и 25 мг+30 мг). Пиоглитазон влияет на несколько патофизиологических процессов, включая метаболизм глюкозы, липогенез, воспаление, пролиферацию, апоптоз и фиброз, реактивность сосудов [37, 40]. Класс-эффект ТЗД — повышение чувствительности к инсулину, снижение секреторной потребности в инсулине и сохранение функции β -клеток поджелудочной железы. Некоторым ограничением использования пиоглитазона являются такие известные побочные эффекты, как задержка жидкости и увеличение массы тела (преимущественно за счет подкожной, а не висцеральной жировой ткани, которое также зависит от дозы и может быть сведено к минимуму, если не превышать дозу 30 мг/день). В то же время применение препарата с учетом возможных рисков и оценкой противопоказаний позволяет расширить как возможности использования пиоглитазона в частности, так и сахароснижающей терапии в целом.

В ходе проведения клинических исследований TRIPOD и PIPOD было показано, что ИР тесно связана с нарушением функции β -клеток. Впервые было продемонстрировано профилактическое действие ТЗД в отношении СД2 благодаря снижению секреторной потребности в инсулине через индукцию фазы «покоя» β -клеток [41, 42]. На протяжении 30 мес наблюдения в двойном слепом многоцентровом рандомизированном клиническом

исследовании TRIPOD среднегодовой показатель заболеваемости СД2 у 236 женщин с предшествующим гестационным СД и предиабетом в анамнезе, получавших ТЗД, составил 5,4%, в то время как в группе плацебо — 12,1% ($p < 0,01$). Активация PPAR- γ показала снижение относительного риска развития СД2 на 55% (ОР=0,45; 95% ДИ 0,25–0,83) [41], а также ассоциировалась с сохранением функции β -клеток [41, 42]. Профилактика СД2 в группе ТЗД была тесно связана со степенью снижения эндогенной потребности в инсулине через 3 мес после рандомизации, сохранялась через 8 мес после прекращения приема исследуемых препаратов и была связана с сохранением функции β -клеток [41].

PIPOD — открытое наблюдательное исследование эффективности пиоглитазона у женщин с предшествующим гестационным диабетом и предиабетом, которые завершили исследование TRIPOD. В клиническом исследовании PIPOD были получены положительные результаты по профилактике СД2, аналогичные данным TRIPOD, что подтвердило характерную класс-специфичность в действии ТЗД на функцию β -клеток. Профилактическое действие ТЗД в отношении СД2 напрямую связано с повышением чувствительности тканей к инсулину и значительным снижением гиперинсулинемии [41, 42].

ПИОГЛИТАЗОН, АТЕРОСКЛЕРОЗ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Известно, что пациенты с СД2 подвержены высокому риску макрососудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт) и сердечно-сосудистой смертности.

Существуют убедительные доказательства того, что пиоглитазон может замедлять атеросклеротический процесс и уменьшать сердечно-сосудистые (СС) события. Так, исследование PROactive, проведенное на базе 321 центра в 19 европейских странах с участием 5238 пациентов с СД2 и макрососудистыми осложнениями (перенесенный инфаркт миокарда, инсульт, чрескожное коронарное вмешательство или аортокоронарное шунтирование не менее чем за 6 мес, острое коронарное событие (ОКС) не менее чем за 3 мес до включения, атеросклероз сосудов ног), продемонстрировало значительное снижение вторичной конечной точки: пиоглитазон на 16% снижал риски смерти от любых причин, нефатального инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта у пациентов с СД2 и высоким риском макрососудистых событий [43]. У пациентов с предшествующим ИМ ($n=2445$) или предшествующим инсультом ($n=948$) терапия пиоглитазоном была связана с устойчивым снижением рецидивов ИМ [44] и повторного инсульта [45] на 28 и 47% соответственно. Метаанализ опубликованных исследований пиоглитазона продемонстрировал снижение частоты СС-событий на 25% [46]. Таким образом, пиоглитазон снижает риск повторного крупного нежелательного СС-события, инсульта и ИМ у пациентов с СС-заболеваниями в анамнезе.

В последующем на основании результатов исследования PROactive и доказательств того, что ИР является значимым фактором риска инсульта и ишемической болезни сердца (ИБС) [47], было инициировано исследование IRIS (Insulin Resistance Intervention after Stroke). У 3876 пациентов с ИР без СД (HOMA-IR $>3,0$) после не-

давно перенесенного ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки пиоглитазон снижал риск развития инсульта или ИМ на 24% в среднем за 4,8 года по сравнению с плацебо [48]. У пациентов с ИР без СД терапия пиоглитазоном способствовала снижению риска ишемических инсультов на 28%, не влияя на риск развития геморрагических инсультов. В последующем отчете по результатам этого исследования [49] сообщалось о снижении риска любого инсульта на 25%, ОКС — на 29%. Следует отметить, что при включении в данное исследование группы пациентов были сопоставимы по характеристикам; более 82% участников исходно получали терапию статинами, более 92% — антиагрегантами.

Некоторое беспокойство вызывают сообщения о сердечной недостаточности как нежелательном явлении у пациентов в нескольких исследованиях (PROactive, J-SPIRIT, POPPS) [50–53]. Поскольку терапия всеми препаратами группы ТЗД способствует повышению реабсорбции натрия, лечение пиоглитазоном также связано с развитием периферических отеков с частотой до 7,5% в сочетании с другими противодиабетическими препаратами [54]. Предполагается, что диагноз сердечной недостаточности не был связан с сердечной дисфункцией, а ставился на основании наличия у пациентов неспецифического признака сердечной недостаточности — отеков [55].

Пиоглитазон воздействует на кардиоваскулярные факторы риска. Препарат положительно влияет на каждый из компонентов метаболического синдрома [56]. Он повышает чувствительность к инсулину, эффективно снижает уровни глюкозы в плазме, гликированного гемоглобина и АД, а также оказывает благоприятное влияние на липидный профиль плазмы — снижает уровень триглицеридов, увеличивает уровень липопротеидов высокой плотности и увеличивает размер частиц липопротеинов низкой плотности при одновременном снижении их концентрации [57]. Считается, что это благоприятное влияние на липидный профиль связано с активацией PPAR- α .

Несколько доклинических наблюдений подтверждают данные о том, что ТЗД обладают протекторным антиатеросклеротическим действием на сосудистую стенку. PPAR γ выполняет важные функции в модуляции воспаления в сосудах [58], и в моделях на животных ТЗД снижали уровни воспалительных маркеров в артериальной стенке, таких как TNF- α и металлопротеиназа-9 [59]. ТЗД подавляют миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, а также экспрессию рецептора ангиотензина II типа 1 [60, 61].

В исследовании M. Hirano и соавт. пиоглитазон способствовал стабилизации формирования бляшек у пациентов с СД2 и ОКС. Так, при начале приема 15/30 мг пиоглитазона в течение 5 дней после начала ОКС отмечалось повышение эхоплотности каротидных бляшек через 1 мес по сравнению с группой плацебо [62].

В исследовании CHICAGO оценивалось влияние пиоглитазона по сравнению с глимепиридом на толщину комплекса интима-медиа сонных артерий при СД2. Большинство пациентов принимали статины на исходном уровне, и в ходе исследования использование статинов увеличилось до 57,4 и 60,5% в группах пиоглитазона

Выбор сахароснижающих препаратов в лечении сахарного диабета 2 типа. EASD, ADA, 2022

Здоровый образ жизни; поддержка обучения и самоконтроля при сахарном диабете (DSMES); социальные детерминанты здоровья (SDOH)

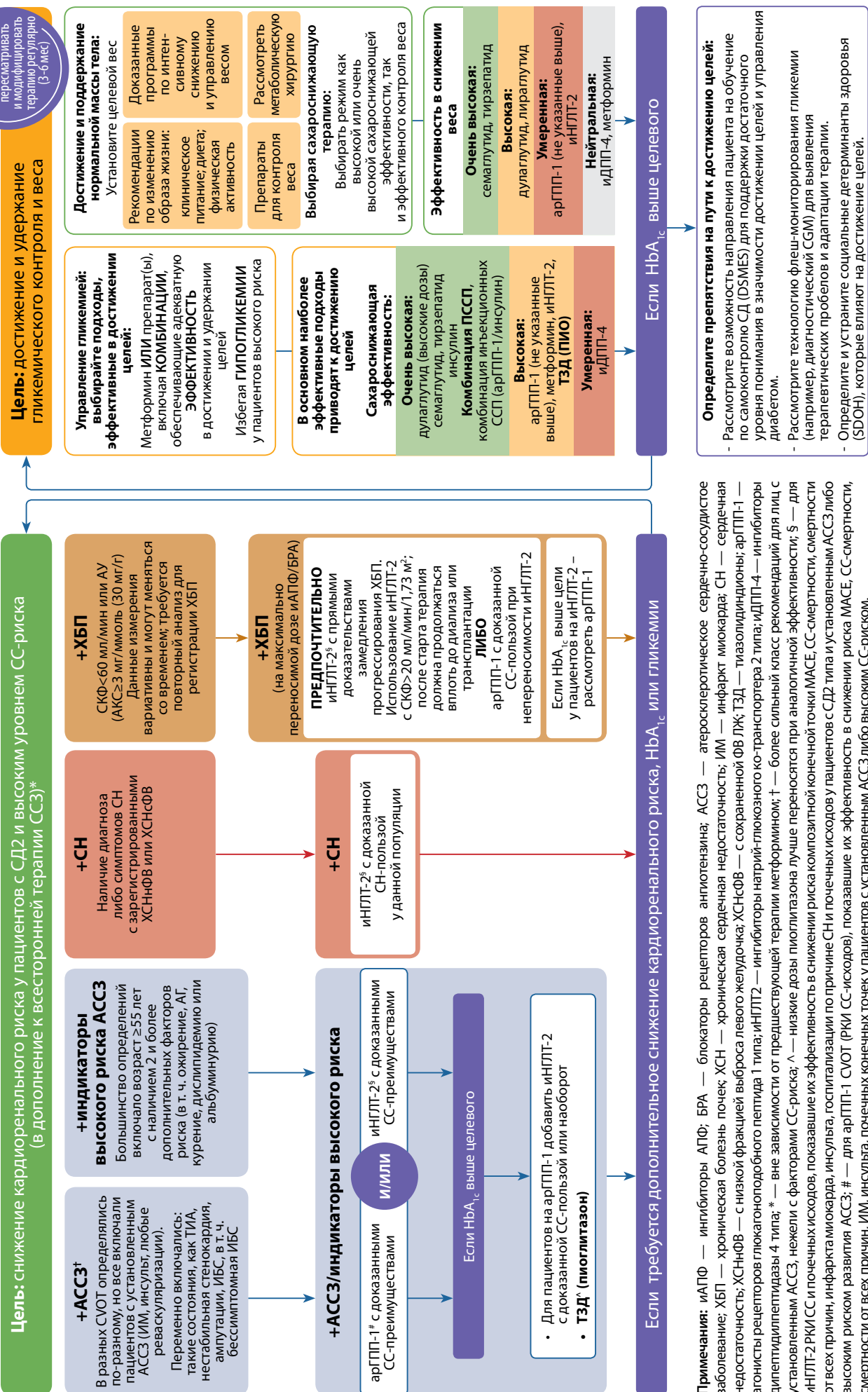


Рисунок 2. Выбор сахароснижающих препаратов в лечении сахарного диабета 2 типа (EASD, ADA, 2022) [78].

и глимепирида соответственно. По прошествии 72 нед терапии отмечалось замедление прогрессирования толщины комплекса интима-медиа в группе пиоглитазона по сравнению с глимепиридом [63].

В исследовании PERISCOPE проводилась прямая оценка степени развития коронарного атеросклероза посредством реализации методики внутрисосудистого УЗИ. Измерялся объем атеросклеротической бляшки до и после 18 мес терапии пиоглитазоном или глимепиридом у пациентов с СД2 и ИБС. Результаты показали, что объем атеросклеротической бляшки в группе пиоглитазона уменьшился на 0,16%, тогда как в группе глимепирида увеличился на 0,73%. Это позволяет сделать вывод, что пиоглитазон по сравнению с глимепиридом замедляет прогрессирование атеросклероза коронарных артерий у пациентов с СД2 и ИБС [64].

Известно, что пациенты, страдающие хронической болезнью почек (ХБП), имеют предрасположенность к развитию СС-событий и риск цереброваскулярных событий. Эффекты пиоглитазона изучались не только в отношении риска СС-событий, но и в отношении риска инсульта у пациентов с ХБП. В ретроспективном анализе PROspective исследования PROactive в ходе многофакторного анализа было показано, что наличие ХБП являлось независимым фактором риска для первичной комбинированной конечной точки (смертность от всех причин, нефатальные ИМ или инсульт) [65]. В исследовании QUARTET через 52 нед от начала применения пиоглитазона было получено значимое снижение альбуминурии (оцениваемой как отношение альбумина к креатинину в разовой порции мочи) на 19% [66].

Накопленные в клинических исследованиях данные позволили расширить область применения пиоглитазона. В соответствии с консенсусом Европейской ассоциации по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes, EASD) и Американской диабетологической ассоциации (American Diabetes Association, ADA) 2022 г. пиоглитазон в качестве сахароснижающего препарата в лечении СД2 находится в числе приоритетных у лиц с наличием или высоким риском ассоциированных СС-заболеваний, а также у пациентов, не страдающих СС-заболеваниями, с позиции высокой эффективности гликемического контроля (рис. 2) [67].

ПИОГЛИТАЗОН И НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

Неалкогольная жировая болезнь печени достигла масштабов эпидемии во всем мире и является предшественником неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) [68, 69]. Пациенты с СД2 и НАСГ имеют высокий риск цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы [70]. ИР является одной из основных причин возникновения НАСГ, поэтому представляет собой логическую терапевтическую цель [71]. Пиоглитазон улучшает чувствительность к инсулину, корректирует компоненты метаболического синдрома, снижает липотоксичность и защищает от атеросклеротических СС-заболеваний. Действительно, многочисленные исследования показали, что пиоглитазон снижает содержание жира в печени и обращает вспять фиброз печени [72–74].

В крупнейшем исследовании PIVENS (пиоглитазон, витамин Е или плацебо в терапии НАСГ) роли ТЗД у па-

циентов без СД или цирроза с гистологически подтвержденным НАСГ применение пиоглитазона было связано со значительным снижением стеатоза и воспаления в печени. Отмечалось снижение ИР и уровня печеночных ферментов, а по сравнению с участниками, получавшими плацебо, большая часть пациентов, получавших пиоглитазон, полностью излечилась от стеатогепатита к концу лечения, что было подтверждено гистологически [73]. Различные метаанализы показали, что по сравнению с контрольной терапией глитазоны значительно улучшали показатели аланинаминотрансферазы, а также метаболические и гистологические переменные [71, 75, 76].

Два рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования показали, что пиоглитазон значительно уменьшал стеатоз и воспаление по сравнению с плацебо при диабетическом НАСГ [77, 78]. Недавно проведенное 3-летнее исследование с участием 101 пациента с НАСГ с предиабетом/СД2 (18-месячное рандомизированное клиническое исследование с последующей 18-месячной открытой фазой лечения пиоглитазоном) подтвердило долгосрочную безопасность и эффективность пиоглитазона [74].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на сегодняшний день пиоглитазон является одним из представителей 9 классов сахароснижающих препаратов и позволяет расширить возможности управления СД через снижение ИР мышечной и жировой ткани и продукции глюкозы печенью. Обобщаяплейотропные эффекты пиоглитазона за рамками гликемического контроля, стоит обратить внимание на эффекты со стороны цереброваскулярных событий, а именно — 47% снижение риска повторного фатального/нефатального инсульта в исследовании PROactive, со стороны нефропротекции — на снижение риска смерти, ИМ, инсульта у пациентов со стадией ХБП 3а и менее (ретроспективный анализ PROspective исследования PROactive), микроальбуминурии (исследование QUARTET), со стороны кардиоваскулярных заболеваний — снижение риска повторного фатального/нефатального ИМ (PROactive), уменьшение комплекса интима-медиа (исследование CHICAGO), а также снижение воспаления и некроза гепатоцитов при неалкогольной жировой болезни печени и риска гепатоцеллюлярной карциномы.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена за счет бюджетного финансирования по месту работы авторов.

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

Участие авторов. Петунина Н.А., Гончарова Е.В., Кузина И.А., Недосугова Л.В., Мартиросян Н.С., Тельнова М.Э. — концепция и дизайн статьи, подбор литературы; Гончарова Е.В., Кузина И.А. — написание статьи; Гончарова Е.В. — рисунок; Петунина Н.А. — внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Banting FG, Best CH, Collip JB, et al. Pancreatic Extracts in the Treatment of Diabetes Mellitus. *Can Med Assoc J*. 1922;12(3):141-146.
- Sanger F. Chemistry of insulin; determination of the structure of insulin opens the way to greater understanding of life processes. *Science*. 1959;129(3359):1340-1344. doi: <https://doi.org/10.1126/science.129.3359.1340>
- Freychet P, Roth J, Neville DM Jr. Insulin receptors in the liver: specific binding of (125 I) insulin to the plasma membrane and its relation to insulin bioactivity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1971;68(8):1833-1837. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.68.8.1833>
- Cuatrecasas P. Insulin-Receptor Interactions in Adipose Tissue Cells: Direct Measurement and Properties. *Proc Natl Acad Sci*. 1971;68(6):1264-1268. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.68.6.1264>
- Ebina Y, Ellis L, Jarnagin K, et al. The human insulin receptor cDNA: the structural basis for hormone-activated transmembrane signalling. *Cell*. 1985;40(4):747-758. doi: [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(85\)90334-4](https://doi.org/10.1016/0092-8674(85)90334-4)
- Ullrich A, Bell JR, Chen EY, et al. Human insulin receptor and its relationship to the tyrosine kinase family of oncogenes. *Nature*. 1985;313(6005):756-761. doi: <https://doi.org/10.1038/313756a0>
- Kasuga M. Structure and function of the insulin receptor—a personal perspective. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2019;95(10):581-589. doi: <https://doi.org/10.2183/pjab.95.039>
- Boucher J, Kleinriders A, Kahn CR. Insulin receptor signaling in normal and insulin-resistant states. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014;6(1):a009191-a009191. doi: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009191>
- Sun XJ, Rothenberg P, Kahn C.R., et al. Structure of the insulin receptor substrate IRS-1 defines a unique signal transduction protein. *Nature*. 1991;352(6330):73-77. doi: <https://doi.org/10.1038/352073a0>
- Haeusler RA, McGraw TE, Accili D. Biochemical and cellular properties of insulin receptor signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2018;19(1):31-44. doi: <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.89>
- Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol Rev*. 2018;98(4):2133-2223. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00063.2017>
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-419. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00280883>
- Гончарова Е.В., Петунина Н.А., Бокерия О.Л., Архипкин А.А. Метаболический синдром и метаболически здоровое ожирение у молодых мужчин // *Consilium Medicum*. — 2016. — Т. 18. — №8. — С. 64-67. [Goncharova EV, Petunina NA, Bokeriia OL, Arkhipkin AA. Metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in young men. *Consilium Medicum*. 2016;18(8):64-67. (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.26442/2075-1753_2016.8.64-67
- Tang Q, Li X, Song P, Xu L. Optimal cut-off values for the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and pre-diabetes screening: Developments in research and prospects for the future. *Drug Discov Ther*. 2015;9(6):380-385. doi: <https://doi.org/10.5582/ddt.2015.01207>
- Kolterman OG, Gray RS, Griffin J, et al. Receptor and postreceptor defects contribute to the insulin resistance in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1981;68(4):957-969. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI110350>
- Olefsky JM, Kolterman OG, Scarlett JA. Insulin action and resistance in obesity and noninsulin-dependent type II diabetes mellitus. *Am J Physiol Metab*. 1982;243(1):E15-E30. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1982.243.1.E15>
- Fazakerley DJ, Krycer JR, Kearney AL, et al. Muscle and adipose tissue insulin resistance: malady without mechanism? *J Lipid Res*. 2019;60(10):1720-1732. doi: <https://doi.org/10.1194/jlr.R087510>
- Cusi K, Maezono K, Osman A, et al. Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase- and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest*. 2000;105(3):311-320. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI7535>
- Melvin A, O'Rahilly S, Savage D. Genetic syndromes of severe insulin resistance. *Curr Opin Genet Dev*. 2018;50(3):60-67. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gde.2018.02.002>
- Koo SH, Flechner L, Qi L, et al. The CREB coactivator TORC2 is a key regulator of fasting glucose metabolism. *Nature*. 2005;437(7062):1109-1111. doi: <https://doi.org/10.1038/nature03967>
- Brown MS, Goldstein JL. Selective versus Total Insulin Resistance: A Pathogenic Paradox. *Cell Metab*. 2008;7(2):95-96. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.12.009>
- Shimomura I, Matsuda M, Hammer RE, et al. Decreased IRS-2 and Increased SREBP-1c Lead to Mixed Insulin Resistance and Sensitivity in Livers of Lipodystrophic and ob/ob Mice. *Mol Cell*. 2000;6(1):77-86. doi: [https://doi.org/10.1016/S1097-2765\(05\)00010-9](https://doi.org/10.1016/S1097-2765(05)00010-9)
- Bi P, Kuang S. Notch signaling as a novel regulator of metabolism. *Trends Endocrinol Metab*. 2015;26(5):248-255. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2015.02.006>
- Pajvani UB, Shawber CJ, Samuel VT, et al. Inhibition of Notch signaling ameliorates insulin resistance in a FoxO1-dependent manner. *Nat Med*. 2011;17(8):961-967. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.2378>
- Pajvani UB, Qiang L, Kangsamaksin T, et al. Inhibition of Notch uncouples Akt activation from hepatic lipid accumulation by decreasing mTORC1 stability. *Nat Med*. 2013;19(8):1054-1060. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.3259>
- Sohda T, Mizuno K, Imamiya E, et al. Studies on antidiabetic agents. II. Synthesis of 5-[4-(1-methylcyclohexylmethoxy)-benzyl]thiazolidine-2,4-dione (ADD-3878) and its derivatives. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 1982;30(10):3580-3600. doi: <https://doi.org/10.1248/cpb.30.3580>
- Fujita T, Sugiyama Y, Taketomi S, et al. Reduction of insulin resistance in obese and/or diabetic animals by 5-[4-(1-methylcyclohexylmethoxy)benzyl]thiazolidine-2,4-dione (ADD-3878, U-63,287, ciglitazone), a new antidiabetic agent. *Diabetes*. 1983;32(9):804-810. doi: <https://doi.org/10.2337/diab.32.9.804>
- Fujiwara T, Yoshioka S, Yoshioka T, et al. Characterization of new oral antidiabetic agent CS-045. Studies in KK and ob/ob mice and Zucker fatty rats. *Diabetes*. 1988;37(11):1549-1558. doi: <https://doi.org/10.2337/diab.37.11.1549>
- Sohda T, Momose Y, Meguro K, et al. Studies on antidiabetic agents. Synthesis and hypoglycemic activity of 5-[4-(pyridylalkoxy)benzyl]-2,4-thiazolidinediones. *Arzneimittelforschung*. 1990;40(1):37-42.
- Lebovitz HE. Insulin resistance and its treatment by thiazolidinediones. *Recent Prog Horm Res*. 2001;56(1):265-294. doi: <https://doi.org/10.1210/rp.56.1.265>
- Tontonoz P, Spiegelman BM. Fat and beyond: the diverse biology of PPARγ. *Annu Rev Biochem*. 2008;77(1):289-312. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.77.061307.091829>
- Olefsky J, Saltiel A. PPARγ and the treatment of insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab*. 2000;11(9):362-368. doi: [https://doi.org/10.1016/S1043-2760\(00\)00306-4](https://doi.org/10.1016/S1043-2760(00)00306-4)
- Chan LSA, Wells RA. Cross-Talk between PPARs and the Partners of RXR: A Molecular Perspective. *PPAR Res*. 2009;2009(9):1-9. doi: <https://doi.org/10.1155/2009/925309>
- Tan CK, Zhuang Y, Wahli W. Synthetic and natural Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPAR) agonists as candidates for the therapy of the metabolic syndrome. *Expert Opin Ther Targets*. 2017;21(3):333-348. doi: <https://doi.org/10.1080/14728222.2017.1280467>
- Usuda D, Kanda T. Peroxisome proliferator-activated receptors for hypertension. *World J Cardiol*. 2014;6(8):744-754. doi: <https://doi.org/10.4330/wjc.v6.i8.744>
- Azhar S. Peroxisome proliferator-activated receptors, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Future Cardiol*. 2010;6(5):657-691. doi: <https://doi.org/10.2217/fca.10.86>
- Ahmadian M, Suh JM, Hah N, et al. PPARγ signaling and metabolism: the good, the bad and the future. *Nat Med*. 2013;19(5):557-566. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.3159>
- Ptasinska A, Wang S, Zhang J, et al. Nitric oxide activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma through a p38 MAPK signaling pathway. *FASEB J*. 2007;21(3):950-961. doi: <https://doi.org/10.1096/fj.06-6822com>
- Kliwer SA, Sundseth SS, Jones SA, et al. Fatty acids and eicosanoids regulate gene expression through direct interactions with peroxisome proliferator-activated receptors α and γ. *Proc Natl Acad Sci*. 1997;94(9):4318-4323. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.94.9.4318>
- Zhang C, Zhang Y, Zhang C, et al. Pioglitazone increases VEGFR3 expression and promotes activation of M2 macrophages via the peroxisome proliferator-activated receptor γ. *Mol Med Rep*. 2019;19(4):2740-2748. doi: <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.9945>
- Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, et al. Preservation of Pancreatic β-Cell Function and Prevention of Type 2 Diabetes by Pharmacological Treatment of Insulin Resistance in High-Risk Hispanic Women. *Diabetes*. 2002;51(9):2796-2803. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.9.2796>

42. Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, et al. Effect of pioglitazone on pancreatic β -cell function and diabetes risk in hispanic women with prior gestational diabetes. *Diabetes*. 2006;55(2):517-522. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.55.02.06.db05-1066>
43. Dormandy JA, Betteridge DJ, Scherthaner G, et al. Impact of peripheral arterial disease in patients with diabetes — results from PROactive (PROactive 11). *Atherosclerosis*. 2009;202(1):272-281. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.03.002>
44. Erdmann E, Dormandy JA, Charbonnel B, et al. The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(17):1772-1780. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.12.048>
45. Wilcox R, Bousser M-G, Betteridge DJ, et al. PROspective pioglitazone clinical trial in macrovascular events 04. *Stroke*. 2007;38(3):865-873. doi: <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000257974.06317.49>
46. de Jong M, van der Worp HB, van der Graaf Y, et al. Pioglitazone and the secondary prevention of cardiovascular disease. A meta-analysis of randomized-controlled trials. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):134. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0617-4>
47. DeFronzo RA. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009. *Diabetologia*. 2010;53(7):1270-1287. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1684-1>
48. Inzucchi SE, Furie KL. The IRIS (Insulin Resistance Intervention after Stroke) trial: A new perspective on pioglitazone. *J Diabetes*. 2016 Sep;8(5):607-9. doi: 10.1111/1753-0407.12399. Epub 2016 Jun 8. PMID: 27125599.
49. Yaghi S, Furie KL, Viscoli CM, et al. Pioglitazone prevents stroke in patients with a recent transient ischemic attack or ischemic stroke. *Circulation*. 2018;137(5):455-463. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030458>
50. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med*. 2016;374(14):1321-1331. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506930>
51. Tanaka R, Yamashiro K, Okuma Y, et al. Effects of pioglitazone for secondary stroke prevention in patients with impaired glucose tolerance and newly diagnosed diabetes: the J-SPiRiT study. *J Atheroscler Thromb*. 2015;22(12):1305-1316. doi: <https://doi.org/10.5551/jat.30007>
52. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9493):1279-1289. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67528-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67528-9)
53. Takagi T, Okura H, Kobayashi Y, et al. A prospective, multicenter, randomized trial to assess efficacy of pioglitazone on in-stent neointimal suppression in type 2 diabetes. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2(6):524-531. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2009.04.007>
54. Berlie HD, Kalus JS, Jaber LA. Thiazolidinediones and the risk of edema: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;76(2):279-289. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2006.09.010>
55. Basu A, Jensen MD, McCann F, et al. Effects of pioglitazone versus glipizide on body fat distribution, body water content, and hemodynamics in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(3):510-514. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.29.03.06.dc05-2004>
56. DeFronzo RA, Inzucchi S, Abdul-Ghani M, et al. Pioglitazone: The forgotten, cost-effective cardioprotective drug for type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res*. 2019;16(2):133-143. doi: <https://doi.org/10.1177/1479164118825376>
57. Hurren KM, Dunham MW. Are thiazolidinediones a preferred drug treatment for type 2 diabetes? *Expert Opin Pharmacother*. 2021;22(2):131-133. doi: <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1853100>
58. Glass CK, Saijo K. Nuclear receptor transrepression pathways that regulate inflammation in macrophages and T cells. *Nat Rev Immunol*. 2010;10(5):365-376. doi: <https://doi.org/10.1038/nri2748>
59. Li AC, Brown KK, Silvestre MJ, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor γ ligands inhibit development of atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. *J Clin Invest*. 2000;106(4):523-531. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI10370>
60. Law RE, Goetze S, Xi X-P, et al. Expression and Function of PPAR γ in Rat and Human Vascular Smooth Muscle Cells. *Circulation*. 2000;101(11):1311-1318. doi: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.101.11.1311>
61. Sugawara A, Takeuchi K, Uruno A, et al. Transcriptional suppression of type 1 angiotensin ii receptor gene expression by peroxisome proliferator-activated receptor- γ in vascular smooth muscle cells*. *Endocrinology*. 2001;142(7):3125-3134. doi: <https://doi.org/10.1210/endo.142.7.8272>
62. Hirano M, Nakamura T, Kitta Y, et al. Rapid improvement of carotid plaque echogenicity within 1 month of pioglitazone treatment in patients with acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*. 2009;203(2):483-488. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.07.023>
63. Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB, et al. Effect of Pioglitazone Compared With Glimepiride on Carotid Intima-Media Thickness in Type 2 Diabetes: A Randomized Trial. *JAMA*. 2006;296(21):2572-2581. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.296.21.joc60158>
64. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, et al. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(13):1561-1573. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.299.13.1561>
65. Schneider CA, Ferrannini E, Defronzo R, et al. Effect of pioglitazone on cardiovascular outcome in diabetes and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(1):182-187. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2007060678>
66. Scherthaner G, Matthews DR, Charbonnel B, et al. Efficacy and safety of pioglitazone versus metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a double-blind, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(12):6068-6076. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030861>
67. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2022;142(7):3125-3134. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05787-2>
68. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388-1402. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>
69. Cusi K, Isaacs S, Barb D, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings. *Endocr Pract*. 2022;28(5):528-562. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2022.03.010>
70. Bugianesi E, Vanni E, Marchesini G. NASH and the risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in type 2 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2007;7(3):175-180. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-007-0029-z>
71. Van Wagner LB, Rinella ME. The role of insulin-sensitizing agents in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Therap Adv Gastroenterol*. 2011;4(4):249-263. doi: <https://doi.org/10.1177/1756283X11403809>
72. Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al. A Placebo-Controlled Trial of Pioglitazone in Subjects with Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2006;355(22):2297-2307. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa060326>
73. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010;362(18):1675-1685. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907929>
74. Cusi K, Orsak B, Bril F, et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2016;165(5):305-315. doi: <https://doi.org/10.7326/M15-1774>
75. Rakoski MO, Singal AG, Rogers MAM, Conjeevaram H. Meta-analysis: insulin sensitizers for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(10):1211-1221. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04467.x>
76. Mahady SE, Webster AC, Walker S, et al. The role of thiazolidinediones in non-alcoholic steatohepatitis – A systematic review and meta analysis. *J Hepatol*. 2011;55(6):1383-1390. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.03.016>
77. Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2006;355(22):2297-2307. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa060326>
78. Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2008;135(4):1176-1184. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.06.047>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Петунина Нина Александровна**, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [**Nina A. Petunina**, MD, PhD, Professor]; адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2 [address: 8/2 Trubetskaya, 119991 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9390-1200>; eLibrary SPIN: 9784-3616; e-mail: napetunina@mail.ru

Гончарова Екатерина Валерьевна, к.м.н., доцент [Ekaterina V. Goncharova, MD, PhD, associate professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7025-8427>; eLibrary SPIN: 7148-4669; e-mail: goncharova_ev@list.ru

Кузина Ирина Александровна, ассистент [Irina A. Kuzina, MD, assistant]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7923-4894>; eLibrary SPIN: 9008-5886; e-mail: mia986@mail.ru

Недосугова Людмила Викторовна, д.м.н., профессор [Ludmila V. Nedosugova, MD, PhD, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6823-2487>; eLibrary SPIN: 1853-0215; e-mail: profmila@mail.ru

Мартirosян Нарине Степановна, к.м.н., доцент [Narine S. Martirosyan, MD, PhD, associate professor]; eLibrary SPIN: 1893-8030; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0202-1257>; e-mail: narinarine@mail.ru

Тельнова Милена Эдуардовна, к.м.н., доцент [Milena E. Telnova, MD, PhD, associate professor]; eLibrary SPIN: 1007-4617; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8007-9721>; e-mail: milena.telnova@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Петунина Н.А., Гончарова Е.В., Кузина И.А., Недосугова Л.В., Мартirosян Н.С., Тельнова М.Э. Роль пиоглитазона в борьбе с инсулинорезистентностью, атеросклерозом, сердечно-сосудистыми заболеваниями и неалкогольной жировой болезнью печени // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — № 5. — С. 504-513. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12859>

TO CITE THIS ARTICLE:

Petunina NA, Goncharova EV, Kuzina IA, Nedosugova LV, Martirosyan NS, Telnova ME. The role of pioglitazone in the fight against insulin resistance, atherosclerosis, cardiovascular disease, and non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(5):504-513. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12859>

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 1 ТИПА И ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА С ТЯЖЕЛОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТА 25 ЛЕТ



© А.А. Вознесенская*, И.З. Бондаренко, К.В. Мелкозеров, Р.С. Кошарная, А.С. Захаров, М.Ю. Мовсесянц, М.Д. Куikliна, В.Ю. Калашников

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

В структуре сахарного диабета 1-й тип заболевания (СД1) занимает значимую нишу, составляя до 90% случаев среди детей, подростков и лиц молодого возраста (10% составляют СД2, диабет зрелого типа у молодых и т.д.). При этом достаточно часто развиваются нарушения не только углеводного, но и белкового, липидного обмена, приводящие к серьезным макрососудистым осложнениям. Продемонстрирован клинический случай сочетания СД1, гиперлипидемии, ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности (ХСН) у молодого пациента 25 лет. Результаты обследования позволили выявить нарушение липидного обмена, многососудистое атеросклеротическое поражение коронарных артерий, потребовавшее проведения реваскуляризации миокарда, и тяжелую ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка.

Продемонстрированный клинический случай показывает, что прицельное обследование сердечно-сосудистой системы должно обязательно проводиться у всех пациентов с СД и выраженным нарушением липидного обмена независимо от возраста и типа диабета. Авторы также рассматривают вопрос применения ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа у пациентов с СД1 и ХСН.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 1 типа; ишемическая болезнь сердца; хроническая сердечная недостаточность; сниженная фракция выброса; ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа

DIABETES MELLITUS TYPE 1 AND CORONARY ARTERY DISEASE WITH SEVERE SYSTOLIC HEART FAILURE IN 25 YEAR-OLD ADULT

© Anastasia A. Voznesenskaya*, Irina Z. Bondarenko, Konstantin V. Melkozerov, Raisa S. Kosharnaya, Alexandr S. Zakharov, Mikhail Yu. Movsesyants, Maria D. Kuklina, Victor Yu. Kalashnikov

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Diabetes mellitus (DM) type 1 accounts for up to 90% of all cases of diabetes among children, adolescents and young adults (10 % are represented by T2DM, MODY, etc.). DM is characterized not only by glucose metabolism disorder, but also by abnormal protein and lipid metabolism, leading to severe macrovascular complications. A clinical case of diabetes type 1, hyperlipidemia, coronary artery disease (CAD) and chronic heart failure (HF) in a 25-year-old adult has been demonstrated. The medical examination revealed lipid metabolism disorders, multivessel coronary artery disease, which required myocardial revascularization, and severe heart failure with a reduced ejection fraction (HFrEF). The clinical case demonstrates that proper cardiovascular examination should be performed in all patients with diabetes and lipid disorders, regardless of age and type of diabetes. The authors also consider the use of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in patients with type 1 diabetes and chronic heart failure.

KEYWORDS: diabetes mellitus type 1; coronary artery disease; chronic heart failure; reduced ejection fraction; sodium-glucose transporter 2 inhibitors

АКТУАЛЬНОСТЬ

Около 96 000 детей в возрасте до 15 лет во всем мире заболевают сахарным диабетом 1 типа (СД1) ежегодно, причем в большинстве западных стран СД1 среди детей и подростков составляет до 90% всех случаев диабета. Хорошо известно, что нарушение секреции инсулина или снижение реакции тканей на инсулин приводит к нарушению не только углеводного, но и жирового и белкового обмена [1]. В одном из исследований было выявлено, что дислипидемия у пациентов с СД1 встречалась в среднем в 72,5% случаев с преимущественным повышением уровня общего холестерина и липопротеинов

низкой плотности (ЛПНП) [2]. Недостаточный гликемический контроль и высокий уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) ассоциированы с интенсивным перекисным окислением липидов и окислительным стрессом, что в совокупности с дислипидемией способствует развитию атеросклероза и повышает сердечно-сосудистые риски среди пациентов с СД1 в 10 раз и более. В то же время надлежащий контроль уровня гликемии на протяжении 6,5 года способен снижать риск сердечно-сосудистых событий на 57% при СД1 [3, 4]. Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти среди пациентов с СД1, составляя от четверти до половины всех причин смерти при длительности заболевания

от 10 до 19 лет и более половины — при длительности диабета 20 лет и более [5].

Известно, что дислипидемия может быть как первичной, связанной с генетическими нарушениями липидного обмена, так и вторичной, обусловленной другими заболеваниями и состояниями, в т.ч. СД. При длительном анамнезе СД1 или СД2 типа (СД2) в сочетании с гиперлипидемией атеросклеротическое поражение артерий закономерно. В то же время сочетание СД1 с выраженной гиперлипидемией и быстрым развитием ишемической болезни сердца (ИБС) и ее осложнений в виде тяжелой хронической сердечной недостаточности (ХСН) у молодого пациента с СД1 может вызвать у клинициста целый ряд вопросов.

1. Может ли дислипидемия являться первичной, то есть генетически обусловленной, в конкретном случае?
2. Если дислипидемия вторична, обусловлена ли она наличием только хронической гипергликемии или какими-либо другими сопутствующими заболеваниями?
3. Что могло быть дополнительной причиной столь быстро развившейся тяжелой ХСН в молодом возрасте, помимо ИБС?
4. Какие подходы к лечению пациентов с СД, дислипидемией и ХСН доступны в современной клинической практике?

По данным метаанализа 10 обсервационных исследований, относительный риск (ОР) развития ИБС среди пациентов с СД1 составлял 9,38 (95% доверительный интервал — ДИ 5,56–15,82), ОР инфаркта миокарда — 6,37 (95% ДИ 3,81–10,66), сердечной недостаточности — 4,29 (95% ДИ 3,54–5,19) [6]. Однако соответствующие данные в группе молодых пациентов с СД1 в литературе практически не представлены.

В настоящей статье мы приводим клинический пример сочетания СД1, дислипидемии, ИБС с многососудистым поражением коронарных артерий и ХСН со сниженной фракцией выброса у пациента У., 25 лет, что представляет особый интерес ввиду отсутствия ранее описанных подобных случаев в литературе.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациент У., 25 лет, обратился в Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) эндокринологии с жалобами на общую слабость и эпизоды снижения артериального давления (АД) до 90/50 мм рт.ст., чувство учащенного сердцебиения, одышку и дискомфорт за грудinou при умеренных физических нагрузках.

Из анамнеза известно, что в возрасте 5 лет впервые был выявлен СД1, назначена базис-болюсная инсулинотерапия. С 16 лет пациент находится на помповой инсулинотерапии (инсулин Лизпро), однако за все время заболевания полной компенсации углеводного обмена достигнуто не было, значения гликемии при ежедневном самоконтроле составляли 8,0–11,0 ммоль/л. За месяц до госпитализации уровень HbA_{1c} составлял 10,9%. Эпизоды гипогликемии без потери сознания отмечались не чаще 1 раза в месяц, эпизоды кетоацидоза не фиксировались.

С 14 лет по данным периодически выполняемых лабораторных исследований отмечалась выраженная гиперлипидемия, терапию розувастатином 40 мг, фенофи-

братом 145 мг начал получать в возрасте 20 лет, при этом оценка липидного профиля на фоне гиполипидемической терапии не проводилась. Известно, что отец пациента не болел СД и перенес инфаркт миокарда в 40 лет, у бабушки и тети по линии отца выявлялась гиперхолестеринемия.

В анамнезе отмечались эпизоды повышения АД до 150–160/90 мм рт.ст., принимал амлодипин, ирбесартан. В дальнейшем препараты были отменены из-за тенденции к гипотонии.

За несколько месяцев до обращения в НМИЦ эндокринологии впервые выявлено снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) до 38%, появилась одышка при незначительных физических нагрузках. По данным предоставленной медицинской документации, в анализах крови на тот момент: скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — 60 мм/ч (2–15), 24.09.2020: тропонин — 0,04 нг/мл (0–0,01), про-натрийуретический N-концевой пептид B-типа (NP-proBNP) — 2621 пг/мл (0–125), ЛПНП — 9,79 ммоль/л (1,1–3,0), креатинкиназа МВ — 25,8 Ед/л (0–24). В общем анализе мочи содержание белка — 3 г/л. По представленным результатам МРТ сердца выявлена дилатация полости левого желудочка с выраженным снижением его сократительной способности. Небольшой двусторонний гидроторакс. Малый гидроперикард. По имеющимся сведениям, участков интрамиокардиального фиброза, рубцового и воспалительного поражения миокарда выявлено не было.

Пациенту была назначена терапия метопрололом в дозе 75 мг утром и 50 мг вечером, эплереноном 50 мг/сут, торасемидом 10 мг, ацетилсалициловой кислотой 100 мг вечером. В дальнейшем доза метопролола была снижена до 100 мг/сут и к терапии добавлен валсартан/сакубитрил 100 мг утром, на фоне чего показатели АД находились в пределах 120–130/70–80 мм рт.ст., однако отмечалась тенденция к гипотонии до 2–4 раз в неделю со снижением АД до 90/50 мм рт.ст.

За месяц до настоящей госпитализации перенес новую коронавирусную инфекцию в легкой форме. При проведении Эхо-кардиографии (Эхо-КГ) ФВ ЛЖ снизилась до 25% на фоне терапии валсартаном/сакубитрилом 200 мг/сут, метопрололом 100 мг/сут. На мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки были выявлены двусторонний гидроторакс, выпот в полости перикарда, субсегментарные компрессионные ателектазы S5, -9, -10 правого легкого, кальцинаты створок аортального клапана, стенок коронарных артерий, увеличение размеров сердца. Получал терапию фуросемидом 40 мг утром.

Пациент был впервые госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» для проведения дальнейшего обследования и возможной коррекции терапии.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

При поступлении: общее состояние средней тяжести, масса тела 85,0 кг, рост 181 см, индекс массы тела (ИМТ) 25,9 кг/м², выраженная отечность голеней и стоп, при аускультации легких ослабленное дыхание в нижних отделах, преимущественно справа, тоны сердца приглушены, АД 130/90 мм рт.ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 114 в минуту, ритм синусовый.

В общеклиническом анализе крови признаки нормоцитарной, нормохромной анемии, повышение СОЭ: эритроциты — $4,28 \times 10^{12}$ кл/л ($4,3\text{--}5,8 \times 10^{12}$), Hb — 116 г/л (132–172), гематокрит — 38% (40–51), средний объем эритроцитов (MCV) — 88,8 фл (82–98), среднее содержание гемоглобина в эритроцитах (MCH) — 27,1 пг (27–34), средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах (MCHC) — 305 г/л (314–356), СОЭ — 36 мм/ч (2–15).

В биохимическом анализе крови признаки дислипидемии, значительно повышен уровень креатинина, снижена концентрация общего белка: холестерин ЛПВП — 0,83 ммоль/л (0,9–2,6), холестерин ЛПНП — 5,5 ммоль/л (1,1–3,0), триглицериды — 1,08 ммоль/л (0,1–1,7), холестерин общий — 6,8 ммоль/л (3,3–5,2), креатинин — 212,4 мкмоль/л (63–110), расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) — 36 мл/мин/1,73 м², белок общий — 60 г/л.

В общем анализе мочи: протеинурия — 1,5 г/л (0,0–0,2), 150 эритроцитов в 1 мкл, 5–9 эритроцитов в поле зрения, 1–2 лейкоцита в поле зрения, относительная плотность мочи 1,013 г/мл (1,018–1,03).

По данным Эхо-КГ: клапанный аппарат без существенной патологии. Расширение левых камер сердца. Эксцентрическая гипертрофия ЛЖ. Диффузный гипокинез. Глобальная систолическая функция существенно снижена. По результатам доплерокардиографии: митральная регургитация — умеренной степени, трикуспидальная регургитация — от умеренной до средней степени, систолическое давление в легочной артерии — легочная гипертензия 1–2 степени, нарушение диастолической функции рестриктивного типа, ФВ 25%, незначительное количество жидкости в перикарде (за правыми камерами), гидроторакс справа.

На электрокардиограмме: синусовый ритм, ЧСС 114 в минуту, признаки гипертрофии ЛЖ, нарушение внутрижелудочковой проводимости.

По результатам холтеровского мониторингирования сердечного ритма: ритм синусовый, в течение всей записи нарушение внутрижелудочковой про-

димости, PQ 148–158 мс. Пауз более 2,0 с нет. Средняя ЧСС — 85 в минуту в течение дня, 83 в минуту ночью и 84 в минуту за весь период регистрации. Максимальная ЧСС 119 в минуту. Минимальная ЧСС 63 в минуту. Зарегистрировано также 627 одиночных мономорфных желудочковых экстрасистол, желудочковые экстрасистолы регистрировались в течение всей записи. 15 с/в экстрасистол. ST-T без диагностически значимой динамики.

Вместе с тем причина выраженной систолической дисфункции ЛЖ оставалась неясна. Для уточнения ИБС как причины систолической дисфункции ЛЖ больному была проведена коронарография, на которой было выявлено: ствол левой коронарной артерии проходим; передняя межжелудочковая артерия (ПМЖА) — с диффузными изменениями на всем протяжении, малого калибра; стеноз в средней трети 70–90%; стенозы дистальной трети до 50%; диагональная артерия — малого калибра, тандемные субтотальные стенозы в проксимальной трети; огибающая артерия — неровные контуры проксимальной трети; 1-я ветвь тупого края (ВТК) окклюзирована в устье, малого калибра; постокклюзионные отделы контрастируются по внутрисистемным коллатералям; 2-я ВТК окклюзирована в проксимальной трети, малого калибра; постокклюзионные отделы контрастируются по внутрисистемным коллатералям; маргинальная ветвь — субтотальный стеноз в устье; правая коронарная артерия (ПКА) — неровные контуры проксимальной трети, окклюзия в средней трети; дистальные отделы контрастируются по внутри- и межсистемным коллатералям (рис. 1, 2).

Сформулирован клинический диагноз.

Основное заболевание. ИБС: немая ишемия миокарда. Атеросклероз коронарных артерий: ПМЖА — стеноз в средней трети 70–90%; стенозы дистальной трети до 50%, ВТК1 окклюзирована в устье, ВТК2 окклюзирована в проксимальной трети, маргинальная ветвь — субтотальный стеноз в устье, ПКА — окклюзия

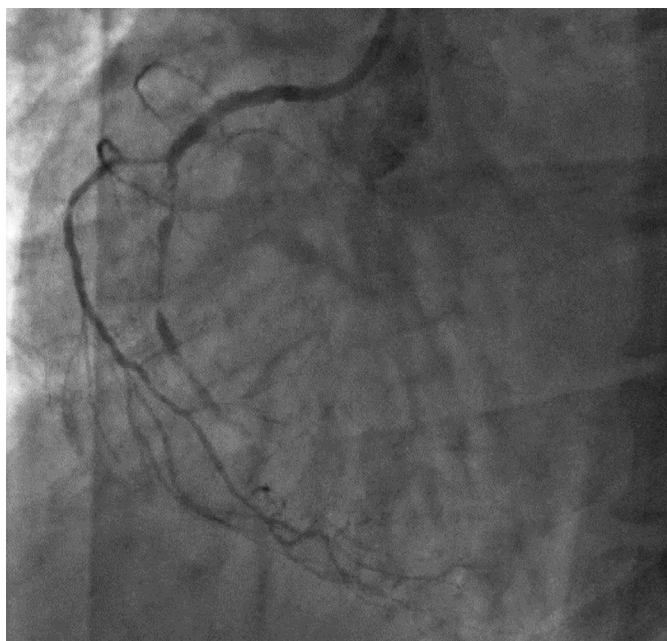


Рисунок 1. Правая коронарная артерия.

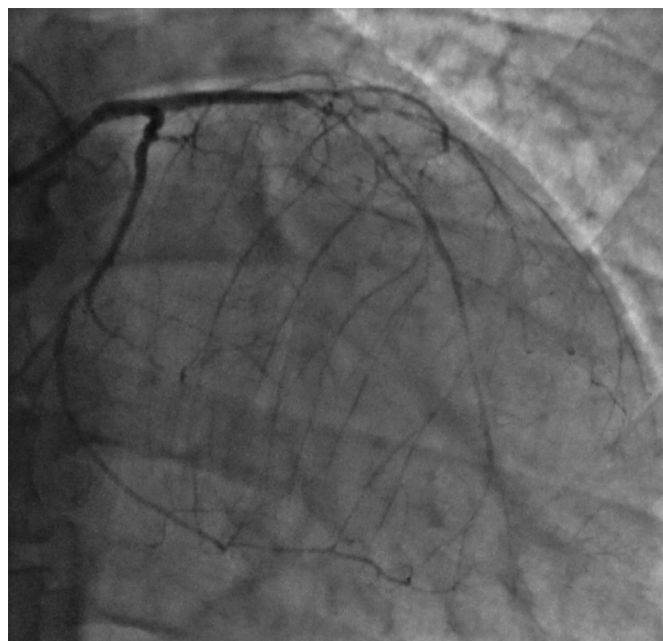


Рисунок 2. Передняя межжелудочковая артерия.

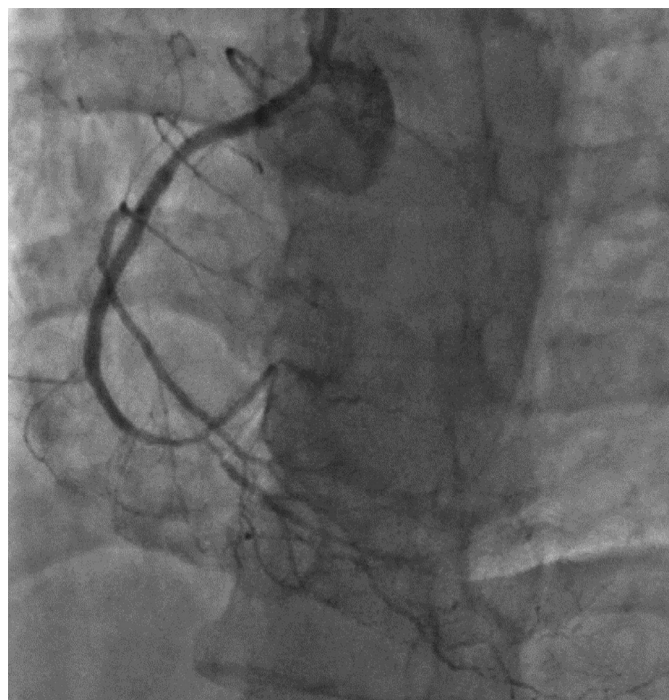


Рисунок 3. Правая коронарная артерия после стентирования.



Рисунок 4. Передняя межжелудочковая артерия после стентирования.

в средней трети. ХСН, 2-й функциональный класс по NYHA.

Сопутствующее заболевание. СД1. Диабетическая микроангиопатия: пролиферативная ретинопатия обоих глаз, нефропатия, ХБП СЗБА3. Артериальная гипертензия III стадии, 2-й степени, риск 4. Нефрогенная анемия. Дистальная диабетическая полинейропатия. Дислипидемия.

Индивидуальные цели гликемического контроля. Значение гликемии натощак, перед едой, на ночь, ночью <7,0 ммоль/л, через 2 ч после еды — <9,0 ммоль/л. Индивидуальный целевой уровень HbA_{1c} <7,0%.

В стационаре проведено лечение: постоянная инсулинотерапия в базис-болюсном режиме путем непрерывной подкожной инфузии аналога инсулина человека ультракороткого действия (Инсулин Хумалог) с помощью инсулиновой помпы Medtronic Paradigm MMT 722, исходя из индивидуальных настроек прибора, физической активности и результатов самоконтроля гликемии. Терапия ИБС, ХСН: метопролола сукцинат 25 мг утром, ивабрадин 7,5 мг утром и вечером, валсартан+сакубитрил 100 мг утром, фуросемид 120 мг утром. Гиполипидемическая терапия: розувастатин 40 мг вечером, эзетимиб 10 мг вечером. Гастропротективная терапия: пантопразол 40 мг вечером.

В дальнейшем пациент наблюдался у кардиолога в НМИЦ эндокринологии, на фоне проводимой терапии симптомы сердечной недостаточности контролировались удовлетворительно, при контрольной Эхо-КГ отмечалось нарастание ФВ ЛЖ до 37%.

Учитывая многососудистое поражение коронарных артерий, для определения возможности проведения аортокоронарного шунтирования и/или трансплантации сердца пациенту была рекомендована консультация кардиохирурга, по результатам которой сделано заключение об отсутствии показаний к трансплантации сердца, учитывая увеличение ФВ ЛЖ до 37% на фоне лечения, в то же время пациенту рекомен-

дована рентгенэндоваскулярная реваскуляризация миокарда.

Через 2 мес после первого обращения пациент был повторно госпитализирован в НМИЦ эндокринологии для реваскуляризации миокарда.

По данным Эхо-КГ при поступлении. Умеренный диффузный гипокинез. Глобальная систолическая функция существенно снижена — ФВ ЛЖ 39%.

Было проведено стентирование ПКА, достигнут удовлетворительный ангиографический результат. В послеоперационном периоде отмечалось улучшение самочувствия пациента, при расширении физической активности в пределах отделения ангинозных приступов не было, явления недостаточности кровообращения оставались компенсированными (рис. 3).

Через 1 мес после стентирования ПКА пациент был госпитализирован в НМИЦ эндокринологии для стентирования ПМЖА.

По данным Эхо-КГ при поступлении. Нарушение локальной сократимости: гипо-акинез верхушечных перегородочного, заднего и среднего передне-перегородочного сегментов ЛЖ. Глобальная систолическая функция снижена — ФВ ЛЖ 39%.

Выполнено стентирование ПМЖА, достигнут удовлетворительный ангиографический результат (рис. 4).

К ранее назначенной терапии были добавлены клопидогрел 75 мг/сут, ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут, а также ингибитор PCSK9 — алирокумаб 150 мг, учитывая нецелевой уровень ЛПНП на фоне терапии максимальными дозами статинов и эзетимиба.

На фоне коррекции параметров помповой инсулинотерапии значения гликемии приблизились к околоцелевым. Уровень HbA_{1c} составил 9,4%.

Пациент был выписан с улучшением под наблюдение кардиолога, эндокринолога по месту жительства, даны соответствующие рекомендации.

ОБСУЖДЕНИЕ

Возможные причины ХСН и дислипидемии

Особенностью вышеприведенного клинического случая является редкое для лиц молодого возраста сочетание СД1, выраженного нарушения липидного обмена, многососудистого поражения коронарных артерий с развитием тяжелой ХСН со сниженной ФВ ЛЖ.

Сердечная недостаточность развивается в 19–26% случаев у пациентов как с СД1, так и СД2, причем ведущими причинами ее развития являются ИБС и ишемическая кардиомиопатия. Более того, в вышеописанном клиническом примере имеются указания на перенесенный инфаркт миокарда (повышение уровня тропонина, креатинкиназы MB, СОЭ по данным анализа крови, нарушение локальной сократимости миокарда ЛЖ и снижение ФВ ЛЖ до 38% по данным Эхо-КГ). Тем не менее нельзя отрицать возможный вклад в развитие ХСН и диабетической кардиомиопатии, понятие которой впервые ввел в 1972 году Shirley Rubler [7]. Болезни накопления, амилоидоз, саркоидоз, миокардит, клапанные пороки также могут привести к развитию тяжелых форм ХСН, однако с учетом известного анамнеза и клинической картины они представляются нам маловероятными.

Отдельного внимания требует вопрос о наличии кардиоваскулярной формы автономной нейропатии (КАН) у данного пациента, которая также может вносить вклад в развитие ХСН, приводя к стойкой тахикардии в покое и другим нарушениям сердечного ритма. С целью дополнительного обследования на предмет наличия КАН во время амбулаторного приема была проведена оценка реакции АД и ЧСС пациента в ответ на ортостатическую пробу. Через 3 минуты после принятия вертикального положения отмечался прирост ЧСС на 33 в минуту — с 90 в минуту в положении лежа до 123 в минуту в положении стоя, что сопровождалось чувством учащенного сердцебиения, со слов пациента. В то же время показатели систолического и диастолического АД существенно не изменились: 110/73 мм рт.ст. в горизонтальном положении, 105/70 мм рт.ст. — через 3 мин пребывания в вертикальном положении. Выявленные изменения позволяют говорить о наличии у пациента постуральной тахикардии в отсутствие ортостатической гипотонии, что может встречаться в рамках КАН у пациентов с СД. Кроме того, ранее выявляемая по данным физикального и инструментального обследования тенденция к тахикардии покоя (90–114 в минуту) на фоне приема метопролола и наличие немой ишемии миокарда при столь тяжелом поражении коронарных артерий также свидетельствуют в пользу наличия у пациента КАН, что, несомненно, утяжеляет течение ХСН в данном случае.

Анализ анамнестических данных также позволил выявить в качестве возможной причины временного снижения ФВ ЛЖ до 25% назначение метопролола в высоких дозах (до 100–125 мг/сут). Вероятно, на фоне данной терапии сократительная функция ЛЖ существенно снизилась. В пользу данного предположения свидетельствует повышение ФВ ЛЖ до 37% на фоне уменьшения дозы метопролола, не исключая вклад других препаратов, получаемых пациентом. Следует отметить, что титрацию доз бета-адреноблокаторов в условиях существенно сниженной глобальной систолической функции ЛЖ рекомендуется проводить с осторожностью.

Учитывая молодой возраст пациента, важно уточнить возможные причины столь выраженной гиперлипидемии. Безусловно, дислипидемия в данном случае связана с имеющимся на протяжении долгих лет неудовлетворительным контролем гликемии. В то же время впервые столь выраженные изменения в липидном спектре были выявлены в детском возрасте. Уже тогда следовало исключить наследственный характер дислипидемии с помощью генетического тестирования и начать гиполипидемическую терапию.

В соответствии с диагностическими критериями семейной гиперхолестеринемии (СГХС) голландских липидных клиник, наиболее часто применяемыми для оценки вероятности СГХС, общее количество баллов у данного пациента соответствует «вероятной» СГХС (6 баллов). Данные критерии учитывают семейный анамнез пациента по атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеваниям (АССЗ) и наличие ранних АССЗ у самих пациентов, данные физикального обследования (наличие сухожильных ксантом, сенильной дуги рогаговы у лиц моложе 45 лет), уровень ЛПНП и данные генетического анализа (мутации в генах *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*). Уровень ЛПНП >4,9 ммоль/л (190 мг/дл) у пациентов, ранее не получавших гиполипидемическую терапию, требует тщательного обследования на предмет возможной семейной гиперхолестеринемии. Тем не менее при наличии раннего АССЗ или семейного анамнеза по АССЗ, СГХС следует исключать и при более низких уровнях ЛПНП [8, 9].

В нашем клиническом случае, когда уже имеет место атеросклеротическое поражение коронарных артерий, исключение СГХС представляет научный интерес, но не клинический. Назначение гиполипидемической терапии будет соответствовать рекомендациям по лечению дислипидемии у лиц с СД и очень высоким сердечно-сосудистым риском, что предполагает снижение уровня холестерина ЛПНП менее 1,4 ммоль/л.

Кроме того, в данном случае нельзя исключить и вклад имеющейся нефропатии, вероятно, осложнившейся нефротическим синдромом, в развитие дислипидемии и артериальной гипертензии. Обращает внимание выраженное снижение рСКФ (СКД-EPI) до 36 мл/мин/1,743 м², в общем анализе мочи неоднократно выявлена протеинурия (1,5–3 г/л), а в анализах крови зафиксировано снижение общего белка <60 г/л. Развитие нормоцитарной анемии также, вероятно, можно отнести на счет ХБП. Отдельный вопрос вызывает стабильно повышенная СОЭ на протяжении длительного времени без изменений показателей лейкоцитарного звена, которую сложно объяснить каким-либо системным, местным воспалительным или иным процессом, а также выявленная микрогематурия в анализе мочи, что заставляет пересмотреть генез нефропатии. Однако последнее не имеет решающего значения в выборе тактики лечения дислипидемии и ИБС у данного пациента.

Возможные подходы к терапии дислипидемии, ХСН и СД

В рекомендациях ESC/EAS по лечению дислипидемий с целью достижения целевых показателей для конкретного уровня риска пациентам показана терапия статинами до максимально переносимой дозы. При неэффективности максимальных доз статинов рекомендуется их комбинация с эзетимибом. В случае недостижения целевых

значений ЛПНП на фоне приема статины и эзетимиба для первичной профилактики без СГХС и вторичной профилактики у пациентов очень высокого риска как с СГХС, так и без нее может быть назначена комбинация с ингибитором PCSK9 [8]. В приведенном клиническом случае на фоне лечения максимальными дозами розувастатина 40 мг и эзетимибом 10 мг уровни ЛПНП и общего холестерина существенно не снизились, поэтому к терапии был добавлен ингибитор PCSK9 алирокумаб 150 мг/сут.

В связи с большой вероятностью СГХС в вышеописанном случае гиполипидемическую терапию следовало инициировать еще в детском/подростковом возрасте пациента. Согласно клиническим рекомендациям по терапии СГХС, для лечения гиперхолестеринемии у детей с гетерозиготной СГХС в качестве первой линии рекомендованы статины, одобренные для клинического применения в детском возрасте. В РФ зарегистрированы аторвастатин с 10 лет, симвастатин с 10 лет и флувастатин с 9 лет. В случае противопоказаний к приему статинов, их непереносимости или неэффективности монотерапии рекомендуется назначать эзетимиб 10 мг/сут детям с 10 лет с СГХС. В то же время при гетерозиготной СГХС рекомендуется инициировать терапию статинами в низких дозах с возраста 8 лет в случае, если на фоне коррекции диеты и уровня физической активности ЛПНП остается выше целевых значений как минимум при двух последовательных измерениях. Относительно гомозиготной формы СГХС, гиполипидемическую терапию следует инициировать как можно раньше в связи с очень высоким кардиоваскулярным риском. Рекомендуется назначать максимально переносимую терапию статинами в сочетании с эзетимибом 10 мг/сут. Также у детей в возрасте старше 12 лет с гомозиготной СГХС в случае недостижения целевого уровня ЛПНП рекомендовано добавление к терапии эволокумаба [10].

Единственным патогенетически оправданным лечением пациентов с СД1 является инсулинотерапия.

Однако в последние годы в качестве дополнительной терапии СД1 стали рассматривать группу препаратов ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2), применяющуюся у пациентов с СД2.

В ходе исследований DEPICT, EASE, InTANDEM применение иНГЛТ-2 у пациентов с СД1 приводило к снижению уровня HbA_{1c}, увеличению времени в целевом диапазоне гликемии, уменьшению массы тела и улучшению показателей АД. Однако на фоне данной терапии отмечались случаи кетоацидоза и инфекции мочевыводящих путей, что заставило FDA отказаться от назначения иНГЛТ-2 при СД1. В то же время Европейское агентство по лекарственным средствам одобрило применение сотаглифлозина (200 мг) для людей с ИМТ > 27 кг/м² при СД1. Ранее Европейским агентством при СД1 был также разрешен к применению дапаглифлозин в низких дозах (5 мг), однако с 25 октября 2021 г. он не рекомендован для пациентов с СД1 в связи с увеличением риска развития кетоацидоза на фоне данной терапии [11, 12]. Вопрос о значительном повышении риска развития кетоацидоза на фоне терапии иНГЛТ-2 у пациентов с СД1 активно обсуждался еще до того, как дапаглифлозин и сотаглифлозин впервые были официально одобрены Европейским агентством для пациентов с СД1. Тогда были предложены стратегии профилактики развития кетоацидоза путем отбора под-

ходящих для данной терапии пациентов, надлежащей коррекции доз инсулина, регулярного мониторингирования уровня кетонов в крови или моче и т.д. [13]. Таким образом, вопрос о применении данной группы препаратов среди пациентов с СД1 все еще остается открытым.

На сегодняшний день в России группа иНГЛТ-2 не зарегистрирована для пациентов с СД1.

В то же время интересны положения, касающиеся группы препаратов иНГЛТ-2, в обновленных Рекомендациях ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности, где иНГЛТ-2 рассматриваются не только с позиций лечения СД2.

Особенно значимо, что иНГЛТ-2, в частности дапаглифлозин и эмпаглифлозин, могут быть рекомендованы к лечению ХСН со сниженной ФВ ЛЖ у пациентов независимо от наличия или отсутствия диабета в анамнезе. В исследованиях DAPA-HF, EMPEROR-Reduced было показано, что терапия дапаглифлозином и эмпаглифлозином приводила к уменьшению симптомов ХСН и повышению физической активности, снижала частоту госпитализаций в связи с ХСН, общую и сердечно-сосудистую смертность. Диуретические свойства иНГЛТ-2 могут дополнять благоприятный эффект данной группы препаратов при ХСН, способствуя уменьшению задержки жидкости [14].

Положительное влияние иНГЛТ-2 на сердечно-сосудистые исходы было продемонстрировано в том числе и для пациентов с СД2, однако пока неизвестно, применимы ли полученные данные к пациентам с СД1 [12]. Примечательно, что вышеописанные положительные эффекты характерны и для других представителей группы иНГЛТ-2. Так, в исследованиях SOLOIST-WHF, SCORED сотаглифлозин* продемонстрировал улучшение прогноза в отношении отдаленных сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД2 и ХСН, а также у пациентов с СД2 и ХБП в сравнении с плацебо [15, 16].

Разумеется, невозможно полностью перенести данные, полученные в группе пациентов без СД и с СД2, на группу пациентов с СД1. В первую очередь это обусловлено особенностями патогенеза разных типов диабета и ассоциированными состояниями, повышающими сердечно-сосудистый риск при диабете. Помимо гипергликемии и дислипидемии при СД2 большой вклад в повышение кардиоваскулярных рисков вносит множество других факторов: часто сопутствующее абдоминальное ожирение и инсулинорезистентность, артериальная гипертензия и т.д. Причем в данном случае положительное влияние иНГЛТ-2 на сердечно-сосудистые исходы частично реализуется и за счет снижения массы тела пациентов, и за счет умеренного снижения АД, нефропротективного и ряда других свойств. В то же время при СД1, где имеет место абсолютный дефицит инсулина, возможные положительные кардиоваскулярные эффекты иНГЛТ-2 могут быть нивелированы ранее упомянутым риском развития кетоацидоза, механизм развития которого связан в том числе и с абсолютным недостатком инсулина в организме.

Таким образом, в случае пациента с СД1 с ИБС и ХСН гипотетически можно было бы рассмотреть назначение иНГЛТ, в частности сотаглифлозина*, для улучшения контроля гликемии и общего сердечно-сосудистого прогноза, если бы иНГЛТ-2 были зарегистрированы в России для

* иНГЛТ 1 и 2 типов, препарат не зарегистрирован на территории РФ.

лечения пациентов с СД1. Пока эта проблема — в рамках научного интереса. Вышеописанный пациент не соответствует определенным требованиям: ИМТ пациента <27 кг/м², он находится на помповой инсулинотерапии, что в разы повышает риск развития кетоацидоза, и, наконец, рСКФ пациента — 36 мл/мин/1,73 м², что, в случае со-таглифлозина, является противопоказанием к его назначению. В целом вопрос о назначении препаратов группы иНГЛТ-2 пациентам с СД1 требует дальнейшего обсуждения и проведения дополнительных исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенный клинический пример характеризует возможность сочетания СД1, многососудистого поражения коронарных артерий и тяжелой ХСН с низкой ФВ ЛЖ у молодого пациента. Основными вопросами, возникающими при его анализе, являются возможность предотвращения серьезных метаболических и сердечно-сосудистых осложнений на фоне длительного анамнеза СД1, причинно-следственная связь между ними и актуальность расширения обязательного алгоритма контроля показателей липидного профиля и оценки состояния сердечно-сосудистой системы в целом у данной группы пациентов, поскольку основной задачей современной диабетологии является не только увеличение продолжительности их жизни, но и повышение ее качества.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Пациент был госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ и проходил обследование за счет средств фонда ОМС.

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

Участие авторов. Вознесенская А.А. — обзор литературы, написание текста рукописи; Бондаренко И.З. — курация пациента в стационаре, выбор тактики обследования и лечения, написание текста рукописи; Мелкозеров К.В. — курация пациента в стационаре, выбор тактики обследования и лечения, написание текста рукописи; Кошарная Р.С. — клиническое обследование пациента, редактирование текста; Захаров А.С. — клиническое обследование пациента, написание текста рукописи; Мовсесянц М.Ю. — набор материала, редактирование текста; Куклина М.Д. — клиническое обследование пациента, редактирование текста; Калашников В.Ю. — окончательное утверждение рукописи для публикации. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Согласие пациента

Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Сахарный диабет».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Петеркова В.А., Шестакова М.В., Безлепкина О.Б., и др. Сахарный диабет 1 типа у детей // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №1S. — С. 4-40. [Peterkova VA, Shestakova MV, Bezlepikina OB, et al. Diabetes mellitus type 1 in childhood. *Diabetes mellitus*. 2020;23(1S):4-40. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12504>
2. Homma TK, Endo CM, Saruhashi T, et al. Dyslipidemia in young patients with type 1 diabetes mellitus. *Arch Endocrinol Metab*. 2015;59(3):215-219. doi: <https://doi.org/10.1590/2359-3997000000040>
3. Mostofizadeh N, Hashemipour M, Roostazadeh M et al. The impact of poor glycemic control on lipid profile variables in children with type 1 diabetes mellitus. *J Educ Health Promot*. 2019;8:6. doi: https://doi.org/10.4103/jehp.jehp_194_17
4. Swasey KK, Orchard TJ, Costacou T. Trends in cardiovascular risk factor management in type 1 diabetes by sex. *J Diabetes Complications*. 2018;32(4):411-417. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2018.01.003>
5. Htay T, Soe K, Lopez-Perez A, et al. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(6):45. doi: <https://doi.org/10.1007/s11886-019-1133-9>
6. Cai X, Li J, Cai W, et al. Meta-analysis of type 1 diabetes mellitus and risk of cardiovascular disease. *J Diabetes Complications*. 2021;35(4):107833. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2020.107833>
7. Dillmann WH. Diabetic Cardiomyopathy. *Circ Res*. 2019;124(8):1160-1162. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.314665>
8. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk [published correction appears in *Eur Heart J*. 2020;41(44):4255]. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
9. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-3337. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
10. Ежов М.В., Бажан С.С., Ершова А.И., и др. Клинические рекомендации по семейной гиперхолестеринемии // *Атеросклероз*. — 2019. — Т. 15. — №1. — С. 58-98. [Ezhov MV, Bazhan SS, Ershova AI, et al. Clinical guidelines for familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2019;15(1):58-98. (In Russ.)].
11. Snaith JR, Holmes-Walker DJ, Greenfield JR. Reducing type 1 diabetes mortality: Role for adjunctive therapies? *Trends Endocrinol Metab*. 2020;31(2):150-164. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2019.11.007>
12. Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, et al. The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2021;64(12):2609-2652. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05568-3>
13. Danne T, Garg S, Peters AL, et al. International consensus on risk management of diabetic ketoacidosis in patients with type 1 diabetes treated with Sodium-Glucose Cotransporter (SGLT) Inhibitors. *Diabetes Care*. 2019;42(6):1147-1154. doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-2316>
14. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [published correction appears in *Eur Heart J*. 2021 Oct 14]. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-3726. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
15. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med*. 2021;384(2):117-128. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030183>
16. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2021;384(2):129-139. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030186>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Вознесенская Анастасия Александровна, клинический ординатор [Anastasia A. Voznesenskaya, clinical resident]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8838-8908>; eLibrary SPIN: 9188-7450; e-mail: voznastya1997@yandex.ru

Бондаренко Ирина Зиятовна, д.м.н., гл.н.с. [Bondarenko I.Z., MD, PhD, leading research associate];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5178-6029>; eLibrary SPIN: 4524-4803; e-mail: iz_bondarenko@mail.ru

Мелкозеров Константин Владимирович, к.м.н. [Konstantin V. Melkozerov, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7328-6316>; eLibrary SPIN: 5307-9820; e-mail: melkozerovkv@gmail.com

Кошарная Раиса Станиславовна, врач-кардиолог [Raisa S. Kosharnaya, cardiologist];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1387-683X>; e-mail: r.Kosharnaya@gmail.com

Захаров Александр Сергеевич, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению [Alexander

S. Zakharov, endovascular surgeon]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3179-8599>; eLibrary SPIN: 7597-4979;

e-mail: ZakharovAS@gmail.com

Мовсесянц Михаил Юрьевич, д.м.н., заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики

и лечения [Mikhail Yu. Movsesyants, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7776-6202>; eLibrary SPIN: 3846-3746;

e-mail: movsesyants@gmail.com

Куклина Мария Дмитриевна, к.м.н., зав. отделением функциональной диагностики [Maria D. Kuklina, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5802-3000>; eLibrary SPIN: 1077-5118; e-mail: m_kuklina@mail.ru

Калашников Виктор Юрьевич, д.м.н., проф., член-корреспондент РАН [Victor Yu. Kalashnikov, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5573-0754>; eLibrary SPIN: 5342-7253; e-mail: victor9368@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Вознесенская А.А., Бондаренко И.З., Мелкозеров К.В., Кошарная Р.С., Захаров А.С., Мовсесянц М.Ю., Куклина М.Д., Калашников В.Ю. Сахарный диабет 1 типа и ишемическая болезнь сердца с тяжелой систолической дисфункцией левого желудочка у пациента 25 лет // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №5. — С. 514-521. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12865>

TO CITE THIS ARTICLE:

Voznesenskaya AA, Bondarenko IZ, Melkozerov KV, Kosharnaya RS, Zakharov AS, Movsesyants MYu, Kuklina MD, Kalashnikov VYu. Diabetes mellitus type 1 and coronary artery disease with severe systolic heart failure in 25 year-old adult. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(5):514-521. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12865>

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.

