

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

Сахарный диабет

Diabetes mellitus

ТОМ 25
выпуск 6 (2022)

научно-практический
медицинский журнал



ЭНЦ Эндокринологический
научный центр



РОССИЙСКАЯ
АССОЦИАЦИЯ
ЭНДОКРИНОЛОГОВ

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

УЧРЕДИТЕЛИ и ИЗДАТЕЛЬ:

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

«САХАРНЫЙ ДИАБЕТ»:

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

ИНДЕКСАЦИЯ:

РИНЦ (Russian Science Citation Index)	WorldCat
SCOPUS	SocioNet
Web of Sciences (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 05.12.2022 г.
Подписано в печать 29.12.2022 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, №6**Ноябрь-Декабрь****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)
BATELLINO 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 6 November-December 2022

BIMONTHLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

EDITOR-in-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-in-CHIEF

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

SCIENCE EDITOR

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

MANAGING EDITOR

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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
И.М. Царгасова, Е.Б. Башнина, Н.В. Ворохобина, Т.А. Дубинина, Е.Р. Досовицкая, В.В. Платонов РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ У ПОДРОСТКОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ	504	Tsargasova I.M., Bashnina E.B., Vorokhobina N.V., Dubinina T.A., Dosovitskaya E.R., Platonov V.V. PREVALENCE OF HYPOGLYCEMIC CONDITIONS IN ADOLESCENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS IN REAL CLINICAL PRACTICE
И.С. Маганева, А.К. Еремкина, А.П. Милютина, С.А. Мартынов, А.С. Северина, Р.Х. Салимханов, М.И. Евлоева, М.Ш. Шамхалова, М.В. Шестакова, Н.Г. Мокрышева СТРУКТУРА МИНЕРАЛЬНЫХ И КОСТНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК 5-Й ДИАЛИЗНОЙ СТАДИИ С УЧЕТОМ НАЛИЧИЯ ИЛИ ОТСУТСТВИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА	512	Maganeva I.S., Eremkina A.K., Miliutina A.P., Martynov S.A., Severina A.S., Salimkhanov R.H., Evloeva M.I., Shamkhalova M.S., Shestakova M.V., Mokrysheva N.G. THE STRUCTURE OF MINERAL AND BONE DISORDERS IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE OF THE 5TH DIALYSIS STAGE, TAKING INTO ACCOUNT THE PRESENCE OR ABSENCE OF A DIAGNOSIS OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS
В.В. Ли, Е.Д. Даленов, Л.К. Дзеранова, С.В. Ким, А.В. Базарова, С.К. Тарджибаева, Н.В. Сливкина, И.С. Ким ВЛИЯНИЕ СТРУКТУРИРОВАННОЙ ПРОГРАММЫ НЕФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ НА УРОВЕНЬ ГЛИКИРОВАННОГО ГЕМОГЛОБИНА И МАССУ ТЕЛА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	523	Li V.V., Dalenov Y.D., Dzeranova L.K., Kim S.V., Bazarova A.V., Tarjibayeva S.K., Slivkina N.V., Kim I.S. THE EFFECT OF A STRUCTURED NON-PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES ON GLYCATED HEMOGLOBIN AND BODY WEIGHT: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
ОБЗОРЫ		REVIEWS
О.В. Цыганкова, Н.Е. Евдокимова, В.В. Веретюк, Л.Д. Латынцева, А.С. Аметов ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПЕРЕКРЕСТКИ	535	Tsygankova O.V., Evdokimova N.E., Veretyuk V.V., Latyntseva L.D., Ametov A.S. INSULIN RESISTANCE AND HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION. PATHOGENETIC AND THERAPEUTIC CROSSROADS
Д.С. Кондратьева, С.А. Афанасьев, Э.Ф. Муслимова САХАРНЫЙ ДИАБЕТ — МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ В ЗАЩИТЕ СЕРДЦА ОТ ИШЕМИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ?	548	Kondratieva D.S., Afanasiev S.A., Muslimova E.F. DIABETES MELLITUS — METABOLIC PRECONDITIONING IN PROTECTING THE HEART FROM ISCHEMIC DAMAGE?
В.В. Климонтов ПРЕДИКТОРЫ УСПЕХА ИЛИ НЕУДАЧИ В ДОСТИЖЕНИИ ЦЕЛЕЙ ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА НА БАЗАЛЬНОМ ИНСУЛИНЕ: ОБЗОР ИССЛЕДОВАНИЙ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ	556	Klimontov V.V. PREDICTORS OF SUCCESS AND FAILURE IN ACHIEVING GLYCEMIC CONTROL TARGETS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES ON BASAL INSULIN: REVIEW OF THE REAL- WORLD EVIDENCE STUDIES
С.В. Недогода, И.Н. Барыкина, А.С. Саласюк, В.О. Лутова, Е.А. Попова ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ БАЗАЛЬНОЙ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА: ДАННЫЕ КРУПНЫХ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КОНТРОЛИРУЕМЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	564	Nedogoda S.V., Barykina I.N., Salasyuk A.S., Lutova V.O., Popova E.A. INDIVIDUALISATION OF BASAL INSULIN THERAPY OF TYPE 2 DIABETES: EVIDENCE FROM LARGE RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ		CASE REPORT
А.Е. Гольдшмид, Н.А. Балакшина, М.В. Амосова, И.В. Полубояринова, В.В. Фадеев КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СОЧЕТАНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА И РАССТРОЙСТВА ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ	570	Goldshmid A.E., Balakshina N.A., Amosova M.V., Poluboyarinoва I.V., Fadeev V.V. THE COMBINATION OF TYPE 1 DIABETES AND EATING DISORDER DURING PREGNANCY
НОВОСТИ		NEWS
Д.Н. Лаптев, И.И. Дедов НА ПУТИ К ПРОФИЛАКТИКЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА: ЗАРЕГИСТРИРОВАН ПЕРВЫЙ В ИСТОРИИ ПРЕПАРАТ, ЗАМЕДЛЯЮЩИЙ РАЗВИТИЕ АУТОИММУННОГО ПРОЦЕССА	576	Laptev D.N., Dedov I.I. TOWARDS PREVENTION OF TYPE 1 DIABETES: FDA APPROVED FIRST DRUG WITH POTENTIAL TO DELAY CLINICAL STAGE OF DISEASE

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ У ПОДРОСТКОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

© И.М. Царгасова^{1*}, Е.Б. Башнина¹, Н.В. Ворохобина¹, Т.А. Дубинина², Е.Р. Досовицкая², В.В. Платонов²¹Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург²Детский городской многопрофильный клинический центр высоких медицинских технологий имени К.А. Раухфуса, Городской эндокринологический центр, Санкт-Петербург

ОБОСНОВАНИЕ. Гипогликемия и страх перед гипогликемией остаются критическими проблемами в лечении подростков с сахарным диабетом 1 типа (СД1) и являются факторами, ограничивающими надлежащий контроль гликемии, а также препятствующими достижению метаболической компенсации заболевания. Применение помповой инсулинотерапии предполагает профилактику гипогликемических состояний.

ЦЕЛЬ. Провести анализ распространенности, частоты и продолжительности эпизодов гипогликемии, а также оценить влияние данных показателей на метаболическую компенсацию СД1 у подростков в реальной клинической практике в зависимости от способа введения инсулина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследовании приняли участие 117 подростков с СД1 в возрасте от 12 до 19 лет (средний возраст 15,5 лет). Методом непрерывной подкожной инфузии инсулина (НПИИ) получали терапию 37 подростков; 80 подростков получали терапию методом множественных инъекций инсулина (МИИ). У всех подростков проводилось определение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), а также с помощью 6-суточного непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ) «слепым» методом профессиональной системой с датчиком iPro2 (Medtronic MiniMed) проведена оценка его основных показателей.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Эпизоды снижения уровня глюкозы $<3,9$ ммоль/л зарегистрированы у 87% пациентов ($n=102$), у 63% ($n=74$) выявлено снижение уровня глюкозы $<3,0$ ммоль/л. Эпизоды снижения уровня глюкозы $<3,9$ ммоль/л в ночные часы зарегистрированы у 68% пациентов ($n=80$), а с уровнем глюкозы $<3,0$ ммоль/л — у 46% ($n=54$). Частота эпизодов снижения уровня глюкозы $<3,9$ ммоль/л за период проведения НМГ не имела статистически значимых различий в зависимости от метода введения инсулина (НПИИ или МИИ), однако чаще они встречались у подростков с $HbA_{1c} <7,0\%$ ($p=0,03$). Время в диапазоне $<3,9$ ммоль/л составило 5% в сутки, более продолжительное время нахождения в данном диапазоне отмечалось у пациентов с $HbA_{1c} <7,0\%$ ($p=0,006$). Время в диапазоне $<3,0$ ммоль/л составило 1% в сутки и не имело значимых различий в зависимости от уровня HbA_{1c} ($p=0,559$). Также не выявлено значимых отличий времени в диапазонах $<3,9$ ммоль/л и $<3,0$ ммоль/л в группах, использующих НПИИ и МИИ ($p=0,640$ и $p=0,250$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Эпизоды снижения глюкозы в диапазоне $<3,9$ ммоль/л по данным НМГ встречаются чаще у подростков с целевыми значениями HbA_{1c} вне зависимости от способа введения инсулина. Значимо больше времени в диапазоне $<3,9$ ммоль/л проводят подростки с целевыми значениями HbA_{1c} , т.е. $<7,0\%$, по сравнению с подростками с $HbA_{1c} \geq 7,0\%$, однако в обеих группах у большого количества пациентов время в диапазоне ниже целевого уровня было выше рекомендуемых значений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 1 типа; подростки; гипогликемия; инсулинотерапия; гликированный гемоглобин; непрерывное мониторирование гликемии

PREVALENCE OF HYPOGLYCEMIC CONDITIONS IN ADOLESCENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS IN REAL CLINICAL PRACTICE

© Irina M. Tsargasova^{1*}, Elena B. Bashnina¹, Natalia V. Vorokhobina¹, Tatiana A. Dubinina², Elisaveta R. Dosovitskaya², Vadim V. Platonov²¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia²St. Petersburg children's municipal multi-specialty clinical center of high medical technology named after K.A. Raufus, St. Petersburg, Russia

BACKGROUND. Hypoglycemia and fear of hypoglycemia remain critical problems in the treatment of adolescents with type 1 diabetes mellitus (DM1) and are factors limiting proper control of glycemia and preventing the achievement of metabolic compensation of the disease. The use of pump insulin therapy involves the prevention of hypoglycemic conditions.

AIM. To analyze the frequency and duration of hypoglycemia episodes, their effect on the metabolic compensation of the disease in adolescents with type 1 diabetes mellitus (DM1) in real clinical practice, depending on the mode/method of insulin administration.



MATERIALS AND METHODS. The study involved 117 adolescents with DM1 aged 12 to 19 years (average age 15.5 years). 37 adolescents received therapy by continuous subcutaneous insulin infusion (CSII); 80 adolescents received therapy by multiple insulin injections (MII). The level of glycated hemoglobin (HbA_{1c}) was determined for all adolescents, and its main indicators were evaluated using a 6 days continuous glucose monitoring (CGM) by the «blind» method of a professional system with an iPro 2 sensor (Medtronic MiniMed, USA).

RESULTS. Episodes of a decrease in glucose levels $<3,9$ mmol/l were recorded in 87% of patients ($n=102$), 63% ($n=74$) showed a decrease in glucose levels $<3,0$ mmol/l. Episodes decrease in glucose levels $<3,9$ mmol/l at night were recorded in 68% of patients ($n=80$), and with glucose levels $<3,9$ mmol/l in 46% ($n=54$). The frequency of episodes of glucose lowering $<3,9$ mmol/l had no statistically significant differences depending on the methods of insulin administration (by continuous subcutaneous insulin infusion or multiple insulin injections), however, they are more common in adolescents with $HbA_{1c} < 7,0\%$ ($p=0,03$). The median time spent by patients in the range of $<3,9$ mmol/l was 5% per day, and a longer time in this range was observed in patients with $HbA_{1c} < 7,0\%$ ($p=0,006$). The median time in the range of $<3,0$ mmol/l was 1% per day and had no significant differences depending on the level of HbA_{1c} ($p=0,559$). There were also no significant differences depending on the groups using CSII and MII ($p=0,640$ and $p=0,250$).

CONCLUSION. Episodes of glucose reduction in the range of $<3,9$ mmol/l according to CGM data are more common in adolescents with HbA_{1c} target values, regardless of the method of insulin administration. Significantly more time in range of $<3,9$ mmol/l is spent by adolescents with target values of HbA_{1c} i.e. $<7,0\%$ compared with $HbA_{1c} \geq 7,0\%$, however, in both groups, a large number of patients had time in the range below the target level was higher than recommended values.

KEYWORDS: type 1 diabetes mellitus; adolescents; hypoglycemia; insulin therapy; glycated hemoglobin; continuous glucose monitoring

ОБОСНОВАНИЕ

Гипогликемические состояния при лечении сахарного диабета 1 типа (СД1) представляют собой серьезный физиологический и психологический барьер на пути к достижению оптимального гликемического контроля, а симптомы, которые испытывает пациент в состоянии гипогликемии, увеличивают страх перед следующим подобным эпизодом, что значительно снижает качество жизни пациентов и лиц, осуществляющих уход за ними [1–4]. По данным исследования DCCT/EDIC, чаще тяжелые гипогликемии отмечаются у подростков по сравнению со взрослыми пациентами при худших показателях компенсации заболевания: у подростков средний уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) на 1% выше, чем у взрослых людей [5, 6]. В подростковом возрасте управление СД1 осложняется влиянием гормональных изменений, психологических особенностей и сопряжено с дополнительными проблемами социальной адаптации (школа, занятия спортом, поступление в вуз и др.) [7, 8]. Также с переходом подростков к самоуправлению заболеванием особое беспокойство возникает у родителей пациентов в отношении возможных рисков гипогликемий, возникающих вне их контроля [9, 10].

Современные технологии, такие как системы непрерывной подкожной инфузии инсулина, а также непрерывное мониторирование глюкозы (НМГ), снижают частоту гипогликемий у детей с СД1 [12, 13], а также страх родителей перед гипогликемией, но в то же время их использование может усилить вероятность семейных конфликтов, усталость и тревогу у родителей, что в конечном итоге может привести к проблемам поддержания компенсации заболевания у подростков [10, 11, 14].

Необходимы дальнейшие исследования, позволяющие определить, могут ли передовые диабетические технологии свести к минимуму частоту и продолжительность гипогликемических состояний и их влияние на качество жизни подростков и их родителей [10].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести анализ распространенности и частоты гипогликемических состояний, а также основных показателей НМГ у подростков с СД1 и оценить влияние данных факторов на показатели метаболической компенсации заболевания у подростков с СД1 в реальной клинической практике в зависимости от способа введения инсулина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено проспективное наблюдательное исследование.

Изучаемые популяции

В исследование были включены подростки, соответствующие следующим критериям:

1. возраст от 12 до 19 лет (56 девочек, 61 мальчик);
2. продолжительность СД1 более 3 лет;
3. интенсифицированная инсулинотерапия методом непрерывной подкожной инфузии инсулина (НПИИ) или множественных инъекций инсулина (МИИ);
4. продолжительность использования НПИИ более 3 лет;
5. отсутствие хронических осложнений СД.

Подростки были разделены на группы в зависимости от уровня HbA_{1c} ($<7,0\%$ и $\geq 7,0\%$) и метода введения инсулина (НПИИ и МИИ).

Пациенты на МИИ получали инсулинотерапию аналогами инсулина длительного и аналогами инсулина короткого действия, а пациенты на НПИИ использовали помпы «Акку-Чек Комбо» и «ММТ-722» с аналогами инсулина короткого действия.

Контроль гликемии проводился ежедневно с помощью глюкометра Contour TS (Bayer, Швейцария) с рекомендацией самоконтроля не менее 4 раз в сутки с фиксацией времени измерения и показателей в дневнике самоконтроля.

Все пациенты проходили терапевтическое обучение в школе диабета в соответствии с программой для подростков в условиях специализированного эндокрино-

логического отделения при первичной госпитализации и в эндокринологическом центре для детей и подростков в последующие годы при амбулаторном наблюдении.

Место и время проведения исследования

Место проведения. Данные о пациентах были получены в Городском детском эндокринологическом центре, а также в отделении эндокринологии на базе Детского городского многопрофильного клинического центра высоких медицинских технологий им. К.А. Раухфуса, где проводится комплексное наблюдение за детьми и подростками с СД1.

Время исследования. Сбор данных о пациентах осуществлялся с 01.09.2019 по 10.10.2020. Анализ данных проводился с 1.12.2020 по 15.05.2021 на базе кафедры эндокринологии им. акад. В.Г. Баранова ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова».

Описание медицинского вмешательства

Всем подросткам проводилось определение уровня HbA_{1c} с помощью автоматического биохимического анализатора Cobas Integra 400 plus фирмы Roche Diagnostics. Также с помощью 6-суточного НМГ «слепым» методом профессиональной системой с датчиком iPro2 (Medtronic MiniMed) проведена оценка следующих показателей: время в целевом диапазоне глюкозы (3,9–10,0 ммоль/л), время в диапазоне <3,9 ммоль/л (%), время в диапазоне <3,0 ммоль/л (%). Проведен анализ распространенности гипогликемических состояний у подростков, а также определена доля пациентов с эпизодами снижения глюкозы <3,9 ммоль/л и <3,0 ммоль/л, имеющих целевые значения HbA_{1c} и значения HbA_{1c} выше целевого уровня при использовании в лечении методов НПИИ и МИИ.

Оценка показателей НМГ проведена в соответствии с Международным консенсусом по использованию НМГ, в котором рекомендовано нахождение в целевом диапазоне (3,9–10,0 ммоль/л) более 70% времени, время нахождения в диапазоне <3,9 ммоль/л должно быть менее 4% в сутки, в диапазоне <3,0 ммоль/л — менее 1% в сутки [15]. Длительность мониторингирования глюкозы в настоящем исследовании ограничена 6 сутками, исходя из технических возможностей и имеющихся в литературных источниках данных по оценке основного, согласно цели работы, показателя — гипогликемии [16, 17].

Статистический анализ

Для анализа полученных в процессе выполнения работы клинических данных использовалась

система STATISTICA for Windows (версия 10, лицензия BXXR310F964808FA-V). Выполнен расчет частотных таблиц (абсолютные значения и проценты в соответствующих группах и подгруппах), как одномерных, так и многоуровневых; также проведен расчет элементарных статистик (средние значения, ошибки средних, среднеквадратические отклонения, размах разброса данных, медианы и квартили). Проверка распределения показателей на нормальность выполнялась с помощью теста Колмогорова–Смирнова. При нормальном распределении количественного признака данные представлены в виде среднего значения и его стандартного отклонения — $M (SD)$. При отличии от нормального распределения количественного признака данные представлены в виде медианы значения и его интерквартильного размаха — $Me (25-75 \text{ перцентили})$. Различия между количественными признаками оценивались с помощью метода Манна–Уитни. Критерием статистической значимости получаемых выводов считалась величина $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», выписка из протокола №9 от 19.06.2021. Пациенты и их родители дали добровольное согласие на использование их данных в научных целях.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании приняли участие 117 подростков с СД1 в возрасте от 12 до 19 лет (средний возраст 15,5 лет, 56 девочек и 61 мальчик). Пациенты получали инсулинотерапию методом НПИИ ($n=37$) и МИИ ($n=80$). Общие характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Медиана уровня HbA_{1c} у подростков составила 7,4% (6,6–8,1), и лишь у 32% ($n=38$) пациентов наблюдался целевой уровень HbA_{1c} , т.е. <7,0% (согласно ISPAD от 2019 г.). Характеристики HbA_{1c} в группах использующих инсулинотерапию методом НПИИ и методом МИИ не имели статистически значимых различий ($Me 7,5\% (6,8-8,3)$ против $Me 7,4\% (6,55-8,1)$; $p=0,787$).

Время в целевом диапазоне 3,9–10,0 ммоль/л в общей группе пациентов составило 66% (51–76) в сутки. У 39% ($n=46$) подростков время в целевом диапазоне составило более 70% в сутки, а у остальных данный показатель был ниже рекомендуемого (целевое значение >70% времени

Таблица 1. Общая характеристика пациентов

Клиническая характеристика	
Кол-во подростков, n	117
Кол-во мальчиков, n	61
Кол-во девочек, n	56
Возраст, годы*	15,5±1,4
Длительность заболевания, годы*	4,5±1,8
Длительность использования помповой инсулинотерапии, годы*	4,1±1,1

* Данные представлены в виде средней арифметической величины и стандартного отклонения ($m \pm SD$).

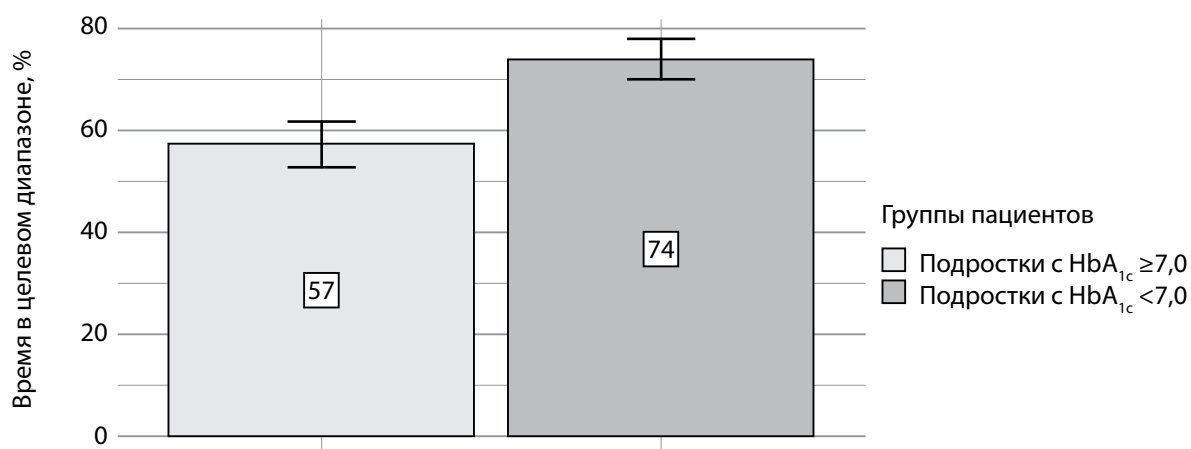


Рисунок 1. Время в целевом диапазоне (3,9–10,0 ммоль/л) у подростков с разными уровнями гликированного гемоглобина.

в сутки в соответствии с рекомендациями International Consensus on Time in Range, 2019). Статистически значимо больше времени в целевом диапазоне проводили пациенты с HbA_{1c} < 7,0% (рис. 1), однако различий данного показателя в группах НПИИ и МИИ не выявлено (63 ± 19 против 63 ± 20 , $p=0,884$). Характеристики показателей, полученных с помощью НМГ у подростков с разным уровнем HbA_{1c}, а также использующих разные методы введения инсулина, отражены в табл. 2 и 3.

Снижение уровня глюкозы < 3,9 ммоль/л отмечалось у 87% ($n=102$) подростков. За период проведения НМГ у подростков с HbA_{1c} < 7,0% чаще отмечались эпизоды снижения уровня глюкозы ниже целевого диапазона, т.е. < 3,9 ммоль/л, по сравнению с подростками с HbA_{1c} ≥ 7,0% (рис. 2), однако значимых различий данного показателя в зависимости от метода введения инсулина не выявлено (4 ± 3 эпизода против 4 ± 2 , $p=0,760$). Медиана времени в диапазоне глюкозы < 3,9 ммоль/л

Таблица 2. Характеристики показателей непрерывного мониторингирования глюкозы у подростков в зависимости от уровня гликированного гемоглобина

Показатель НМГ	HbA _{1c} < 7,0%	HbA _{1c} ≥ 7,0%	P
Время в целевом диапазоне: % измерений (время) в диапазоне 3,9–10,0 ммоль/л	74 (68–83)	57 (46–70)	0,005
Время в диапазоне ниже целевого: % измерений (время) в диапазоне < 3,9 ммоль/л	12 (2–18)	4 (1–9)	0,006
Время в диапазоне ниже целевого: % измерений (время) в диапазоне < 3,0 ммоль/л	1 (0–4)	1 (0–3)	0,105
Время в диапазоне ниже целевого в ночные часы: % измерений (время) в диапазоне < 3,9 ммоль/л	9 (1–21)	5 (0–16)	0,223
Время в диапазоне ниже целевого в ночные часы: % измерений (время) в диапазоне < 3,0 ммоль/л	1 (0–8)	0,5 (0–3)	0,335

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Me (25–75)).

Примечание: НМГ — непрерывное мониторингирование глюкозы.

Таблица 3. Характеристики показателей непрерывного мониторингирования глюкозы у подростков, использующих разные методы введения инсулина (непрерывную подкожную инфузию инсулина и множественные инъекции инсулина)

Показатель	НПИИ	МИИ	P
Время в целевом диапазоне: % измерений (время) в диапазоне 3,9–10,0 ммоль/л	68 (47–78)	65 (52,5–75,5)	0,883
Время в диапазоне ниже целевого: % измерений (время) в диапазоне < 3,9 ммоль/л	5 (3–9)	5,5 (2–13)	0,641
Время в диапазоне ниже целевого: % измерений (время) в диапазоне < 3,0 ммоль/л	1 (0–2)	1 (0–3)	0,268
Время в диапазоне ниже целевого в ночные часы: % измерений (время) в диапазоне < 3,9 ммоль/л	8 (0–16)	5 (0–19)	0,435
Время в диапазоне ниже целевого в ночные часы: % измерений (время) в диапазоне < 3,0 ммоль/л	0,5 (0–2)	1 (0–6)	0,968

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Me (25–75)).

Примечание: НПИИ — непрерывную подкожную инфузию инсулина; МИИ - множественные инъекции инсулина.

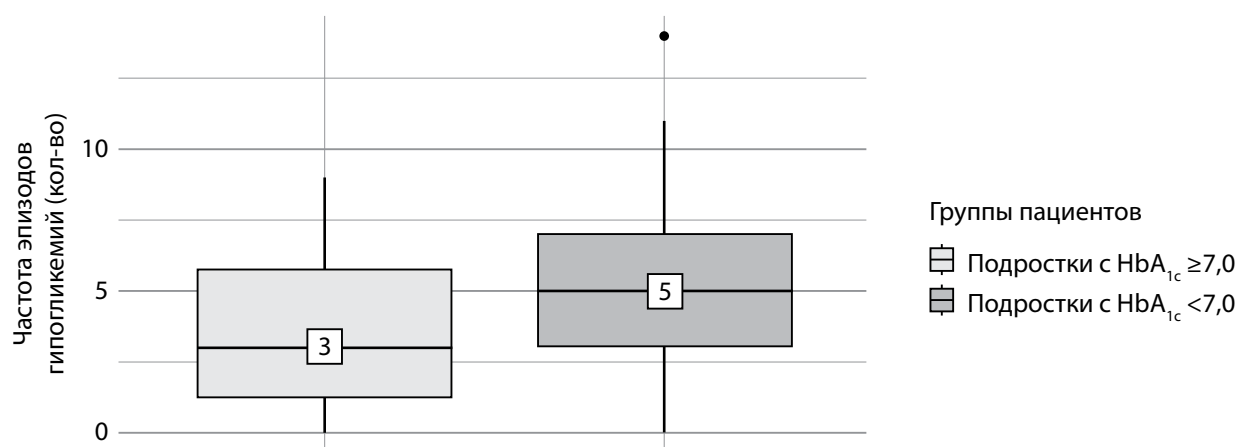


Рисунок 2. Частота эпизодов гипогликемий в период непрерывного мониторингирования глюкозы у подростков с разными уровнями гликированного гемоглобина.

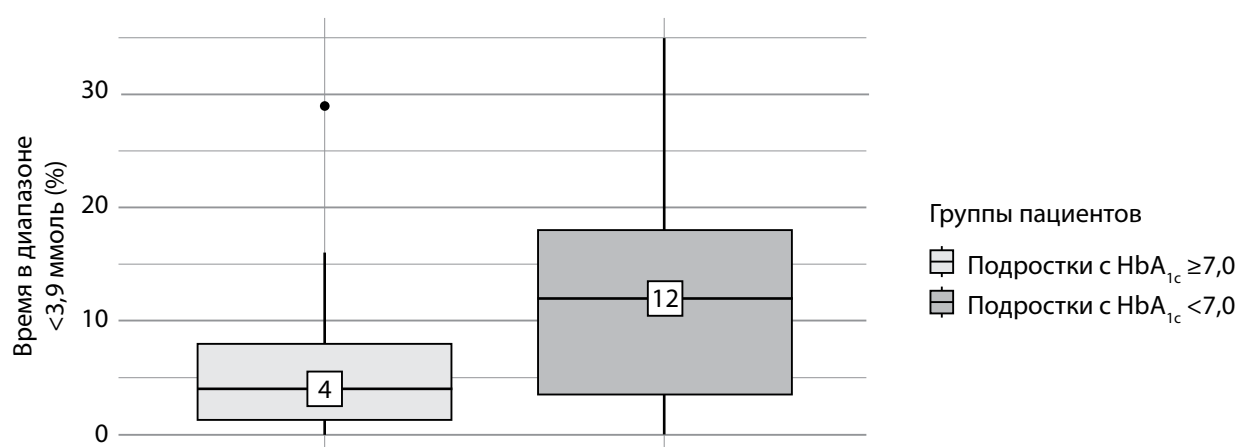


Рисунок 3. Процент времени в диапазоне < 3,9 ммоль/л у подростков с разными уровнями гликированного гемоглобина.

составила 5% (2–13) в сутки, а < 3,0 ммоль/л — 1% (0–4), что выше рекомендуемых значений (целевой уровень времени в диапазоне < 3,9 ммоль/л составил < 4%, а в диапазоне < 3,0 ммоль/л — < 1% в сутки). Из всех пациентов, у которых отмечались эпизоды снижения глюкозы < 3,9 ммоль/л, 65% (n=67) находились в данном диапазоне $\geq 4\%$ времени в сутки. Пациенты с $HbA_{1c} < 7,0\%$ находились более продолжительное время с уровнем гликемии < 3,9 ммоль/л, чем пациенты, имеющие HbA_{1c} выше целевого уровня (рис. 3). Вместе с тем, статистически значимой разницы показателей времени в диапазоне < 3,9 ммоль/л при различных методах инсулинотерапии не выявлено, что отражено в табл. 3.

У 63% (n=74) подростков были зарегистрированы эпизоды снижения глюкозы в диапазоне < 3,0 ммоль/л; при этом у большинства (n=57) из них время нахождения в данном диапазоне составляло $\geq 1\%$ времени в сутки. Показатель времени нахождения в диапазоне < 3,0 ммоль/л не имел статистически значимых различий в зависимости от уровня HbA_{1c} (p=0,559), табл. 2. Также не отмечено разницы данного показателя при различных методах инсулинотерапии (НПИИ и МИИ), p=0,250, табл. 3.

Эпизоды снижения глюкозы в диапазоне < 3,9 ммоль/л в ночные часы были выявлены у 68% (n=80) пациентов, в диапазоне < 3,0 ммоль/л — у 46% (n=54). Медиана времени в диапазоне < 3,9 ммоль/л составила 5% (0–17) ночного мониторингирования, а в диапазоне < 3,0 ммоль/л — 0,5% (0–4). Статистически значимых различий времени нахождения в диапазонах < 3,9 ммоль/л и < 3,0 ммоль/л в ночные часы в зависимости от уровня HbA_{1c} и при различных методах инсулинотерапии не выявлено (табл. 2, 3).

В течение исследования за период наблюдения не было отмечено тяжелых гипогликемических состояний с нарушением или потерей сознания.

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным ряда исследований, использование НПИИ, а также дополнительных функций и возможностей, таких как НМГ, калькулятор болюса, временной базальной скорости и считывание данных с инсулиновой помпы, способствует достижению лучших показателей гликемии [16–18], а наибольшими преимуществами в отношении снижения уровня HbA_{1c} и эпизодов гипогликемии перед МИИ и традиционным

самоконтролем обладает помповая инсулиноterapia, дополненная НМГ [19]. Также имеются данные о том, что использование инсулинов нового поколения позволяет достичь меньшей частоты эпизодов ночной гипогликемии [20]. Вместе с тем применение НПИИ в управлении СД1 сопряжено со стремлением к более низкому уровню гликемии, что, в свою очередь, предполагает более значимые риски развития гипогликемических состояний. В клинической практике значение глюкозы $<3,9$ ммоль/л используется в качестве клинического предупреждения или порогового значения для начала лечения гипогликемии из-за возможности дальнейшего снижения уровня глюкозы. Уровень глюкозы $<3,0$ ммоль/л указывает на серьезную, клинически значимую гипогликемию. Тяжелая гипогликемия определяется как событие с тяжелыми когнитивными нарушениями, требующее посторонней помощи для активного введения углеводов, глюкагона или других корректирующих действий [15]. У 87% подростков в настоящем исследовании с длительностью СД1 более 3 лет, имеющих достаточный опыт в управлении СД, за время проведения НМГ были зарегистрированы эпизоды снижения уровня глюкозы $<3,9$ ммоль/л, из них у 63% подростков зарегистрированы эпизоды снижения глюкозы крови $<3,0$ ммоль/л. Ночные эпизоды с уровнем глюкозы $<3,9$ ммоль/л выявлены у 68% подростков, а с уровнем гликемии $<3,0$ ммоль/л — у 46% подростков. При этом гипогликемии отмечались как у пациентов с самыми низкими, так и с самыми высокими показателями HbA_{1c} , что сопоставимо с литературными данными. Так, в 2021 г. в Италии было проведено исследование, основанное на оценке основных показателей НМГ у 850 детей и подростков, в котором отмечалась положительная корреляция вариабельности глюкозы с временем в диапазоне $<3,9$ ммоль/л вне зависимости от таких показателей, как уровень HbA_{1c} и метод инсулинотерапии [21]. По данным проведенного нами исследования, частота гипогликемий у подростков с СД1 в реальной клинической практике зависит от степени компенсации заболевания, но при этом не зависит от способов введения инсулина. Полученные результаты подчеркивают сложность поддержания целевых уровней гликемии в возрасте пубертата, сопровождающегося влиянием как инсулинорезистентности, так и психосоциальных факторов. В систематическом обзоре М. Jensen и соавт. оценивалось влияние гипогликемии детей и подростков с СД1 на их родителей. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что высокая частота и тяжесть гипогликемии связаны с большим страхом родителей перед гипогликемией, эмоциональным расстройством и семейным бременем, оказывая негативное влияние на их самочувствие [10].

Важно отметить не только частоту гипогликемий, но и длительность нахождения пациента в состоянии с низкими (ниже минимальных целевых значений) показателями гликемии. Более продолжительные гипогликемические состояния отмечались у пациентов с целевым уровнем HbA_{1c} и находились они в диапазоне ниже целевого уровня выше рекомендуемых значений, т.е. более 4% времени в сутки в диапазоне ниже 3,9 ммоль/л и более 1% времени в диапазоне ниже 3,0 ммоль/л. Следует также отметить то, что более низ-

кий уровень HbA_{1c} отмечается у подростков, находящихся в условиях строгого специализированного медицинского наблюдения.

Таким образом, применение метода НПИИ у подростков с СД1 не позволяет выявить значимых преимуществ в профилактике гипогликемических состояний и в управлении заболеванием по сравнению с терапией МИИ при отсутствии строгого метаболического контроля. Длительный гликемический контроль вне зависимости от способа введения инсулина является определяющим в поддержании компенсации заболевания у подростков [22, 23]. Вместе с тем вероятность развития тяжелой гипогликемии весьма высока как при лечении МИИ, так и при использовании НПИИ, что определяет необходимость дополнительных вариантов терапевтического обучения пациентов с постоянным обновлением информации о необратимых последствиях тяжелых гипогликемий и возможностях их профилактики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Риск развития гипогликемических состояний у подростков с СД1 с уровнем гликемии $<3,9$ ммоль/л в реальной клинической практике встречается с одинаковой частотой при использовании МИИ и НПИИ. Стремление к достижению целевого уровня $HbA_{1c} <7\%$ сопровождается высоким риском гипогликемических состояний вне зависимости от способа введения инсулина.

Риск развития гипогликемических состояний у подростков определяет дополнительные меры по их профилактике, а также наличие средств, необходимых для их лечения. Традиционные подходы к профилактике гипогликемии, включая информирование пациентов об изменяемых факторах риска гипогликемии (изменения в дозе инсулина, питании и физических упражнениях), а также частота самоконтроля глюкозы остаются важными в профилактике гипогликемии. При этом следует рассмотреть возможность определения для каждого подростка с СД1 индивидуальных целевых значений гликемии и HbA_{1c} для того, чтобы нивелировать риски тяжелых гипогликемических состояний.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование проведено в рамках бюджетного финансирования учреждения.

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

Участие авторов. Царгасова И.М. — отбор пациентов, сбор клинического материала, обзор публикаций на тему статьи, обработка и анализ полученных данных, написание текста; Башнина Е.Б. — концепция и дизайн исследования, редактирование, финальное утверждение рукописи; Ворохобина Н.В. — внесение в рукопись важных правок; Дубинина Т.А. — вклад в получение и анализ данных результатов; Досовицкая Е.Р. — вклад в получение и анализ данных; Платонов В.В. — вклад в получение и анализ 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

- Haugstvedt A, Wentzel-Larsen T, Graue M, et al. Fear of hypoglycaemia in mothers and fathers of children with Type 1 diabetes is associated with poor glycaemic control and parental emotional distress: a population-based study. *Diabet Med*. 2010;27(1):72-78. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2009.02867.x>
- Hawkes CP, McDarby V, Cody D. Fear of hypoglycaemia in parents of children with type 1 diabetes. *J Paediatr Child Health*. 2014;50(8):639-642. doi: <https://doi.org/10.1111/jpc.12621>
- Blasetti A, Chiuri RM, Tocco AM, et al. The Effect of Recurrent Severe Hypoglycemia on Cognitive Performance in Children With Type 1 Diabetes. *J Child Neurol*. 2011;26(11):1383-1391. doi: <https://doi.org/10.1177/0883073811406730>
- Leiter LA, Yale JF, Chiasson JL, et al. Assessment of the impact of fear of hypoglycemic episodes on glycemic and hypoglycemia management. *Can J Diabetes*. 2005;29:186-192.
- Gubitosi-Klug RA, Braffett BH, White NH, et al. Risk of Severe Hypoglycemia in Type 1 Diabetes Over 30 Years of Follow-up in the DCCT/EDIC Study. *Diabetes Care*. 2017;40(8):1010-1016. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-2723>
- Gubitosi-Klug RA, Braffett BH, White NH, et al. Minimizing Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(8):1583-1591. doi: <https://doi.org/10.2337/dc15-0279>
- Abraham MB, Jones TW, Naranjo D, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(8):178-192. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12698>
- Brazeau A-S, Rabasa-Lhoret R, Strychar I, Mircescu H. Barriers to Physical Activity Among Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31(11):2108-2109. doi: <https://doi.org/10.2337/dc08-0720>
- Rankin D, Harden J, Barnard K, et al. Barriers and facilitators to taking on diabetes self-management tasks in pre-adolescent children with type 1 diabetes: a qualitative study. *BMC Endocr Disord*. 2018;18(1):71. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-018-0302-y>
- Jensen MV, Broadley M, Speight J, et al. The impact of hypoglycaemia in children and adolescents with type 1 diabetes on parental quality of life and related outcomes: A systematic review. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(3):390-405. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.13308>
- Jensen MV, Broadley M, Speight J, et al. 11. Children and Adolescents. *Diabetes Care*. 2016;39(S1):S86-S93. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-S014>
- Tauschmann M, Hermann JM, Freiberg C, et al. Reduction in diabetic ketoacidosis and severe hypoglycemia in pediatric type 1 diabetes during the first year of continuous glucose monitoring: A multicenter analysis of 3,553 subjects from the DPV registry. *Diabetes Care*. 2020;43(3):e40-e42. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-1358>
- Karges B, Schwandt A, Heidtmann B, et al. Association of Insulin Pump Therapy vs Insulin Injection Therapy With Severe Hypoglycemia, Ketoacidosis, and Glycemic Control Among Children, Adolescents, and Young Adults With Type 1 Diabetes. *JAMA*. 2017;318(14):1358-1366. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.13994>
- Franceschi R, Micheli F, Mozzillo E, et al. Intermittently Scanned and Continuous Glucose Monitor Systems: A Systematic Review on Psychological Outcomes in Pediatric Patients. *Front Pediatr*. 2021;9(14):1358. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2021.660173>
- 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>
- Лаптев, Д.Н. Использование «калькулятора болюса» у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа на помповой инсулинотерапии // *Доктор.Ру*. — 2014. — Т. 3. — №91. — С. 18-20. [Laptev DN. Experience with Insulin Bolus Calculator in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus Using Insulin Pumps. *Doctor.ru*. 2014;3(91):18-20 (In Russ.)].
- Петеркова В.А., Лаптев Д.Н., Емельянов А.О., и др. Оценка эффективности амбулаторного наблюдения детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа при регулярном использовании профессионального непрерывного мониторинга уровня глюкозы // *Проблемы эндокринологии*. — 2020. — Т. 66. — №1. — С. 14-22. [Peterkova VA, Laptev DN, Emelyanov AO, et al. The Efficacy of Outpatient Monitoring of Children and Adolescents With Type 1 Diabetes With Regular Use of Professional Continuous Glucose Monitoring. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(1):14-22. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12200>
- Laffel LM, Kanapka LG, Beck RW, et al. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adolescents and Young Adults With Type 1 Diabetes. *JAMA*. 2020;323(23):2388. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6940>
- Башнина Е.Б., Царгасова И.М., Клиценко О.А. Системы непрерывного подкожного введения инсулина в поддержании метаболической компенсации при сахарном диабете 1 типа у подростков // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №6. — С. 550-555. [Bashnina EB, Tsargasova IM, Klitsenko OA. Systems of continuous subcutaneous insulin infusion to maintain metabolic compensation for type 1 diabetes mellitus among children and adolescents. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(6):550-555. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10208>
- Thalange N, Deeb L, Iotova V, et al. Insulin degludec in combination with bolus insulin aspart is safe and effective in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2015;16(3):164-176. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12263>
- Piona C, Marigliano M, Mozzillo E, et al. High Glycemic Variability Is Associated with Worse Continuous Glucose Monitoring Metrics in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. *Horm Res Paediatr*. 2021;94(9-10):369-373. doi: <https://doi.org/10.1159/000521430>
- Лаптев Д.Н., Емельянов А.О., Медведева Е.Д., и др. Длительный гликемический контроль и факторы, ассоциированные с ответом на помповую инсулинотерапию у детей // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №2. — С. 122-132. [Laptev DN, Emelyanov AO, Medvedeva ED, et al. Long-term glycemic control and factors, associated with response to pump insulin therapy in children. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(2):122-132. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12530>
- Петеркова В.А., Шестакова М.В., Безлепкина О.Б., и др. Сахарный диабет 1 типа у детей. Клинические рекомендации // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №51. — С. 4-40. [Peterkova VA, Shestakova MV, Bezlepina OB, et al. Diabetes mellitus type 1 in childhood. *Diabetes mellitus*. 2020;23(S1):4-40. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12504>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Царгасова Ирина Михайловна**, аспирант [Irina M. Tsargasova, PhD student, MD]; адрес: Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41 [address: 41 Kirochnaya str., 191015 Saint-Petersburg, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4487-4282>; eLibrary SPIN: 9674-6001; e-mail: tsargasova_i@mail.ru

Башнина Елена Борисовна, д.м.н., профессор [Elena B. Bashnina, MD, PhD, Professor];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7063-1161>; eLibrary SPIN: 5568-0690; e-mail: bashnina@mail.ru

Ворохобина Наталья Владимировна, д.м.н., профессор [Natalya V. Vorokhobina, MD, PhD, Professor];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9574-105X>; eLibrary SPIN: 4062-6409; e-mail: natvorokh@mail.ru

Дубинина Татьяна Александровна [Tatiana A. Dubinina, MD]; e-mail: tatianadubinina@mail.ru

Досовицкая Елизавета Романовна [Elizaveta R. Dosovitskaya, MD]; e-mail: dos_diabet@mail.ru

Платонов Вадим Валерьевич, к.м.н. [Vadim V. Platonov, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0923-6223>;

eLibrary SPIN: 3396-0885; e-mail: v_platonov@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Царгасова И.М., Башнина Е.Б., Ворохобина Н.В., Дубинина Т.А., Досовицкая Е.Р., Платонов В.В. Распространенность гипогликемических состояний у подростков с сахарным диабетом 1 типа в реальной клинической практике // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №6. — С. 504-511. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12851>

TO CITE THIS ARTICLE:

Tsargasova IM, Bashnina EB, Vorokhobina NV, Dubinina TA, Dosovitskaya ER, Platonov VV. Prevalence of hypoglycemic conditions in adolescents with type 1 diabetes mellitus in real clinical practice. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(6):504-511. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12851>

СТРУКТУРА МИНЕРАЛЬНЫХ И КОСТНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК 5-Й ДИАЛИЗНОЙ СТАДИИ С УЧЕТОМ НАЛИЧИЯ ИЛИ ОТСУТСТВИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА



© И.С. Маганева^{1*}, А.К. Еремкина¹, А.П. Милютин^{1,2}, С.А. Мартынов¹, А.С. Северина¹, Р.Х. Салимханов¹, М.И. Евлоева¹, М.Ш. Шамхалова¹, М.В. Шестакова¹, Н.Г. Мокрышева¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

²Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. У пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек (тХБП), получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом (ЗПТ ПГД), тяжесть осложнений связана с метаболическими нарушениями: накоплением уремических токсинов, нефрогенной анемией, вторичным гиперпаратиреозом, внекостной кальцификацией, нарушением клиренса и ритма секреции гормонов.

ЦЕЛЬ. Оценить основные биохимические и гормональные показатели, а также структуру минеральных и костных нарушений у пациентов, получающих ЗПТ ПГД, до и после гемодиализа (ГД) с учетом наличия или отсутствия сахарного диабета (СД).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование вошли 40 пациентов с тХБП, находящихся на ЗПТ ПГД: 1-я группа — 24 пациента с СД 1 типа (СД1); 2-я — 16 пациентов без СД. Статистический анализ проведен в программных пакетах Statistica v.13 (StatSoft, США) и SPSS (IBM, США). Критический уровень статистической значимости при проверке гипотез принят равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Уровень интактного паратгормона (иПТГ) до и после ГД был ниже в группе 1 ($p < 0,001$). Уровень щелочной фосфатазы был значимо выше в группе 2 ($p = 0,012$). В обеих группах до ГД была выявлена высокая частота гипокальциемии (по альбумин-скорректированному кальцию в 1-й группе — в 58,3%, во 2-й группе — в 43,7% случаев, $p = 0,366$) и гиперфосфатемии (в 66,7 и в 43,7% случаев соответственно, $p = 0,151$). Гипокальциемия после ГД в 1-й группе сохранялась в 14%, во 2-й группе — в 20% случаев ($p > 0,05$); гиперфосфатемия в 1-й группе полностью нивелировалась, во 2-й группе сохранялась в 7% случаев ($p = 0,417$). До сеанса ГД в группе 1 были значимо выше уровни эндогенного рецептора к конечному продукту гликирования (RAGE), глюкагона, иммунореактивного инсулина (ИРИ), кортизола и глюкозы, чем после сеанса ГД ($p < 0,05$). Во 2-й группе после ГД значимо снизились уровни глюкагона, ИРИ и кортизола ($p < 0,05$), а уровень 3-нитротирозина значимо увеличился ($p = 0,026$). В 1-й группе фиброкальциноз клапанов сердца по данным Эхо-КГ и кальцификация артерий нижних конечностей по данным ультразвуковой доплерографии встречались чаще, чем во 2-й группе (42% vs 25%, $p < 0,001$ и 75% vs 37,5%, $p = 0,018$ соответственно (χ^2)). Компрессионные переломы встречались с одинаковой частотой в обеих группах (60%). Снижение минеральной плотности костной ткани до уровня остеопении отмечалось чаще в группе 1 (50% vs 18,8%), а остеопороз встречался чаще в группе 2 (68,8% vs 33,3%) ($p < 0,001$, χ^2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Пациенты с СД1 имели повышенный риск почечной остеодистрофии с низким обменом костной ткани из-за ряда метаболических факторов, присущих СД. Низкий уровень ПТГ в группе 1 может отражать влияние СД на фосфорно-кальциевый обмен. В то же время динамика показателей фосфора и кальция во время процедуры ГД была аналогичной.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: минеральные и костные нарушения; гиперпаратиреоз; сахарный диабет; гемодиализ; остеопороз; внескелетная кальцификация

THE STRUCTURE OF MINERAL AND BONE DISORDERS IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE OF THE 5TH DIALYSIS STAGE, TAKING INTO ACCOUNT THE PRESENCE OR ABSENCE OF A DIAGNOSIS OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS

© Irina S. Maganeva^{1*}, Anna K. Eremkina¹, Anastasiia P. Miliutina^{1,2}, Sergey A. Martynov¹, Anastasiia S. Severina¹, Rustam H. Salimkhanov¹, Madina I. Evloeva¹, Minara Sh. Shamkhalova¹, Marina V. Shestakova¹, Natalia G. Mokrysheva¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

BACKGROUND: In patients with end-stage CKD, receiving renal replacement therapy (RRT) with programmed hemodialysis (HD), the severity of complications is associated with metabolic disturbances: accumulation of uremic toxins, nephrogenic anemia, secondary hyperparathyroidism (SHPT), extraskeletal calcification, impaired clearance and rhythm of hormone secretion.

AIM: To evaluate the main biochemical and hormonal parameters, and manifestations of mineral bone disease (MBD) in patients receiving RRT with HD, before and after hemodialysis, taking into account the presence or absence of diabetes mellitus.



MATERIALS AND METHODS: We divided all patients receiving RRT with HD in two groups: #1 (n=24) — patients with DM, #2 (n=16) — patients without DM. All of them had their blood analyzed before and immediately after the HD. Data analysis was performed with the Statistica 13 (StatSoft, USA). A prognostically significant model was considered at $p < 0.05$.

RESULTS: The level of iPTH, both at baseline and after HD, was lower in group #1 ($p < 0.001$). The level of alkaline phosphatase (AP) was significantly higher in group #2 ($p = 0.012$). In both groups before HD, a high incidence of hypocalcemia was detected (according to albumin-corrected calcium in group #1 in 58.3%, in group #2 in 43.7% of cases, $p = 0.366$) and hyperphosphatemia (in 66.7% and in 43.7% of cases, respectively, $p = 0.151$). Hypocalcemia after HD in group #1 persisted in 14%, in group #2 — in 20% of cases ($p > 0.05$); hyperphosphatemia in group #1 was completely leveled, in group #2 it persisted in 7% of cases ($p = 0.417$). Prior to the HD session, group #1 had significantly higher levels of RAGE, glucagon, immunoreactive insulin (IRI), cortisol, and glucose than after the HD session ($p < 0.05$). In group #2, after HD, the levels of glucagon, IRI and cortisol significantly decreased ($p < 0.05$), and the level of 3-nitrotyrosine (3-HT) increased significantly ($p = 0.026$). In group #1, fibrocalcinos of the heart valves according to ECHO and calcification of the arteries of the lower extremities according to ultrasonic dopplerography were more common than in group #2 (42% vs 25%, $p < 0.001$ and 75% vs 37.5%, $p = 0.018$, respectively). (χ^2). Compression fractures occurred with the same frequency in both groups (60%). A decrease in bone mineral density (BMD) to the level of osteopenia was noted more often in group #1 (50% vs 18.8%), and osteoporosis was more common in group #2 (68.8% vs 33.3%) ($p < 0.001$, χ^2).

CONCLUSION: The low level of PTH in group #1 may reflect the effect of diabetes on calcium-phosphorus metabolism. Patients with DM have an increased risk of renal osteodystrophy with a low bone turnover because of a number of metabolic factors inherent in diabetes. At the same time, the dynamics of phosphorus and calcium indicators during the HD procedure were similar.

KEYWORDS: mineral and bone disorders; hyperparathyroidism; diabetes mellitus; hemodialysis; osteoporosis; extraskelatal calcification

ОБОСНОВАНИЕ

Эпидемия сахарного диабета (СД) и хронической болезни почек (ХБП) вплоть до терминальной стадии почечной недостаточности (тХБП) неразрывно связана с нарастанием частоты сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и повышением риска смертности. По последним данным, суммарно все виды заместительной почечной терапии (ЗПТ) получают более 2,5 млн человек в мире [1]. Наиболее доступными и распространенными видами ЗПТ остаются гемодиализ (ГД) и перитонеальный диализ (ПД). По данным регистра US Renal Data System (USRDS) (США), пациенты с СД преобладают среди лиц, находящихся на лечении ГД и ПД, и составляют 46,6 и 38,4% соответственно [2]. При этом ССЗ были зафиксированы у 77,3% пациентов, получавших ГД, и у 66,4% пациентов на ПД. У пациентов, перенесших трансплантацию почки, различные кардиоваскулярные нарушения отмечались в 54,8% [2]. В развитие и прогрессирование ССЗ при тХБП вносят свой вклад такие факторы риска, как накопление уремических токсинов, нефрогенная анемия, вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) и дефицит витамина D, внекостная кальцификация, нарушение нутритивного статуса, липидного обмена, клиренса и ритма секреции гормонов (инсулин, глюкагон, кортизол), изменение фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов, и, безусловно, нарушение обмена глюкозы [3–7]. Особенности проведения ГД (в том числе, невозможность выполнения гемофильтрации в непрерывном режиме), поздняя инициация ЗПТ на фоне значимых электролитных сдвигов, минеральных и костных нарушений (МКН), анемии, отека, артериальной гипертензии (АГ) [8, 9], длительный период ожидания трансплантации способствуют усугублению имеющихся осложнений и развитию новых.

Пациенты с СД, получающие лечение программным ГД (ПГД), имеют худший прогноз по сравнению с пациен-

тами без СД. Так, по данным Soleymanian T. и соавт., частота ССЗ, включая ишемическую болезнь сердца (ИБС) и стойкую хроническую сердечную недостаточность (ХСН), была существенно выше у пациентов с СД по сравнению с пациентами без СД (64% vs 28%), что в конечном итоге приводило к двукратному увеличению смертности при наличии патологии углеводного обмена [10]. Длительное воздействие гипергликемии в дебюте СД запускает ряд метаболических процессов (в частности, окислительный стресс (ОС)), формирование конечных продуктов гликирования (AGE), непосредственно приводящих к развитию сосудистых осложнений [11].

Сосудистая кальцификация (СК) является широко распространенным осложнением ХБП. Ее развитие ассоциировано с нарушением фосфорно-кальциевого обмена: ВГПТ, гиперкальциемия, гиперфосфатемия — ключевые факторы риска развития СК у пациентов на ГД. Среди пациентов с ХБП манифестация СК происходит, как правило, на 10–20 лет раньше, чем в общей популяции. При этом распространенность кальцификации уже на додиализных стадиях ХБП составляет 79% [12], а при инициации диализа может достигать 100% случаев [13].

Почечная остеодистрофия (ПОД) с высоким костным обменом (фиброзный остеит) превалирует при ХБП 3–4 стадии и при биопсии костей достигает 90% [14]. ПОД с низким костным обменом становится все более распространенной патологией при подавлении уровня паратгормона (ПТГ), в частности, у пациентов с СД. Фиброзный остеит при ХБП 5Д встречается в 25–40% случаев, ПОД с низким костным обменом — в 40–60% случаев. При этом на долю адинамической костной болезни приходится до 20–40%, остеомалация встречается в 4–12%. Существуют исследования, показывающие, что СК значимо связана с риском позвоночных переломов, а переломы бедренной кости ассоциированы с двукратным увеличением смертности по сравнению с пациентами с аналогичным переломом без диализа [15, 16].

Трансплантация почки — оптимальный метод лечения тХБП. Необходимо отметить, что в последние годы прослеживается стойкая тенденция к увеличению числа трансплантаций органов (на 10–15% в год), а также повышению эффективности донорских и трансплантационных программ в Российской Федерации, в том числе для пациентов с СД [17]. Успешный исход трансплантации во многом зависит от состояния пациента, находящегося в листе ожидания, его рациональной подготовки, что, к сожалению, не всегда наблюдается среди пациентов с СД, получающих лечение программным ГД.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить основные биохимические и гормональные показатели, а также структуру МКН у пациентов, получающих ЗПТ ПГД, до и после ГД с учетом наличия или отсутствия СД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Обследование пациентов проводилось в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Время исследования. Исследование выполнялось в период с июля 2020 г. по декабрь 2021 г.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

В исследование вошли 40 пациентов с тХБП, находящихся на ЗПТ ПГД, которые были распределены по двум группам: в 1-ю включены 24 пациента с СД 1 типа (СД1); во 2-ю группу — 16 пациентов, находящихся на ЗПТ ПГД, без СД.

Критерии включения: возраст от 18 до 70 лет включительно; ЗПТ ПГД; подписанное информированное согласие.

Дополнительным критерием включения в 1-ю группу явился СД1.

Критерии исключения (для обеих групп): тяжелые хронические заболевания (цереброваскулярная болезнь, ИБС, сердечная, дыхательная или печеночная недостаточность), ожирение II–III степени, СД 2 типа, гормонально-активные опухоли гипофиза, поджелудочной железы, желудочно-кишечного тракта, надпочечников, хирургические операции на почках и поджелудочной железе в анамнезе, паратиреоидэктомия в анамнезе, гипопаратиреоз, прием препаратов, влияющих на костный обмен, в день проведения процедуры (препараты кальция, фосфатбиндеры, деносумаб, бисфосфонаты, цинакальцет), онкологические заболевания, в том числе в анамнезе, перенесенное ОРВИ или обострение хронического заболевания в течение последнего месяца, тяжелые психические заболевания.

Дополнительным критерием исключения для 2-й группы было любое нарушение углеводного обмена.

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

Группы исследования формировались сплошным методом.

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое интервенционное динамическое проспективное сравнительное исследование.

Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)

Всем пациентам проводился спектр диагностических мероприятий, включавший общеклиническое обследование (сбор анамнеза по основной и сопутствующей патологии, оценка антропометрических данных (масса тела, рост, индекс массы тела (ИМТ))).

ГД проводился через артериовенозную фистулу, с частотой 3 раза в неделю, длительностью 4 ч, на аппарате Fresenius 5008 CorDiax, Германия.

До сеанса ГД и сразу после осуществлялся забор крови из кубитальной вены для анализа на интактный ПТГ (иПТГ), 3-нитротирозин (3-НТ), AGE и эндогенный рецептор к AGE (RAGE), глюкагон, иммунореактивный инсулин (ИРИ), кортизол и биохимические показатели (глюкозу, кальций общий, альбумин, фосфор, щелочную фосфатазу (ЩФ)). До начала ГД также оценивались гликированный гемоглобин (HbA_{1c}), 25(ОН)D.

Инструментальное обследование включало эхокардиографическое исследование (Эхо-КГ), дуплексное сканирование артерий нижних конечностей (УЗДГ н/к), ангиосканирование (оценка пульсового давления, жесткости артериальной стенки — индекса аугментации, скорости пульсовой волны, индекса жесткости артерии), двухэнергетическую рентгеновскую остеоденситометрию (DEXA) с оценкой трабекулярного индекса (TBS) кости, рентгенографию позвоночника по показаниям.

Методы

Все лабораторные исследования образцов сыворотки крови и мочи проводились в клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Определение уровня HbA_{1c} проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на анализаторе BIO-RAD D10 с использованием стандартных наборов BIO-RAD.

Биохимические параметры сыворотки крови: кальций общий (референсный интервал (РИ) 2,15–2,55 ммоль/л), альбумин (РИ 34–48 г/л для женщин, 35–50 г/л для мужчин), фосфор (РИ 0,74–1,52 ммоль/л), калий (РИ 3,5–5,1 ммоль/л), глюкоза (РИ 3,1–6,1 ммоль/л) исследовали на автоматическом биохимическом анализаторе ARCHITECT c8000 (Abbott, США). Для исключения ложно заниженных и ложнозавышенных показателей кальция крови производили перерасчет его концентрации с поправкой на уровень альбумина крови по формуле:

общий кальций (ммоль/л) = измеренный уровень кальция сыворотки (ммоль/л) + 0,02 × (40 – измеренный уровень альбумина, г/л).

Определение иПТГ крови проводилось на электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas 6000 (Roche, Германия); целевым уровнем считался показатель, не превышающий 2–9 норм от РИ локальной лаборатории (130–585 пг/мл для ФГБУ «НМИЦ эндокринологии») в соответствии с рекомендациями KDIGO 2017 [18]. 25(ОН)D (РИ 30–100 нг/мл) исследовался на анализаторе Liaison XL (DiaSorin, Италия).

Исследование уровней 3-НТ, AGE, RAGE проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием стандартных коммерческих наборов:

- AGE определяли в сыворотке крови набором Human AGE ELISA Kit (BIOSCIENCES);
- RAGE определяли в сыворотке крови набором Human RAGE (R&D SYSTEMS);
- 3-НТ определяли в плазме крови набором Nitrotyrosine ELISA kit (HycultBiotech).

Измерение оптической плотности ИФА наборов проводили на счетчике 1420 Multilabel Counter VICTOR2 (Perkin Elmer).

Определение уровня ИРИ (ПИ 2,6–24,9 мкЕ/мл), кортизола утром (ПИ 171–536 нмоль/л) проводили методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа на автоматическом анализаторе Cobas 6000 (Roche Diagnostics).

Определение уровня глюкагона проводили методом ИФА с использованием стандартного коммерческого набора Mercodia Glucagon ELISA (Швеция).

Оценка эхографических характеристик сердца проводилась на аппарате PhilipsiE 33 (США).

УЗДГ н/к проводилась на аппарате Vivid E90 3249, ангиосканирование — на аппарате «Ангио-Скан 01».

МПК исследовалась с помощью DEXA на аппарате Lunar iDXA, США, с оценкой TBS кости с применением программного обеспечения Trabecular Index Score Software — TBS iNsight.

Рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции выполнялась по показаниям в случае снижения роста на 2 см и более за 1–3 года или на 4 см и более за жизнь (n=20; 5 человек из 1-й группы и 15 из 2-й группы).

Статистический анализ

Статистический анализ проведен в программных пакетах Statistica v.13 (StatSoft, США) и SPSS (IBM, США). Для определения соответствия распределения количественных данных нормальному закону использовался тест Шапиро–Уилка. Описательная статистика количественных показателей представлена медианами, первым и третьим квартилями в виде Me [Q1; Q3]. Сравнение двух независимых групп для количественных данных выполнялось с помощью критерия Манна–Уитни (U-тест) или критерия Хи-квадрат (χ^2), при необходимости применялась поправка Йейтса, двух зависимых групп — с помощью критерия Вилкоксона. Качественные показатели представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот. Для сравнения относительных показателей использовали критерий χ^2 Пирсона и точный тест Фишера в зависимости от значений ожидаемых частот. Для сравнения качественных признаков использовался критерий Мак-Немара. Корреляционный анализ параметров проведен с помощью метода Спирмена. Критический уровень статистической значимости при проверке статистических гипотез принят равным 0,05.

Этическая экспертиза

Локальный этический комитет при ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России постановил одобрить возможность проведения данной научно-

исследовательской работы, выписка из протокола заседания №1 от 25.01.17, выписка из протокола заседания №16 от 14.10.20 (внесение дополнений). Все пациенты подписали информированное согласие на обследование согласно требованиям локального этического комитета.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В 1-ю группу включены 24 пациента с СД1 (12 мужчин и 12 женщин), медиана возраста составила 42,5 [36; 48] года; во 2-ю — 16 пациентов, находящихся на ЗПТ ПГД, без СД (мужчины и женщины, медиана возраста 37,5 [34; 58] года). Обе группы были сопоставимы по полу (p=0,240) и возрасту (p=0,978).

Для пациентов 1-й группы медиана длительности СД1 составила 30,5 года [20,75; 36,75], медиана HbA_{1c} — 8,95% [7,8; 9,7]. Медиана нахождения на ЗПТ ПГД для 1-й группы была 3,0 года [2,0; 8,0], а для 2-й — 5,0 лет [3,375; 8,5] (p=0,066).

В 1-й группе значения иПТГ более 585 пг/мл были зафиксированы в 8,3% случаев, менее 130 пг/мл — в 20,8% (5/24). После процедуры ГД в 1-й группе отмечалось значимое снижение уровня иПТГ (259,20 [191,00; 436,90] пг/мл vs 84,21 [43,13; 149,50] пг/мл p<0,001), а также повышение показателей кальциемии (для общего кальция 2,07 [2,02; 2,16] ммоль/л vs 2,38 [2,27; 2,52] ммоль/л, p<0,001; для альбумин-скорректированного кальция — 2,08 [2,03; 2,21] ммоль/л vs 2,40 [2,25; 2,46] ммоль/л, p<0,001), снижение уровня фосфора (1,58 [1,47; 1,89] ммоль/л vs 0,66 [0,62; 0,71] ммоль/л, p<0,001).

По сравнению с пациентами из 1-й группы во 2-й был выше уровень иПТГ как исходно (1542,5 [1183,0; 3041,5] пг/мл vs 261,2 [186,7; 459,5] пг/мл, p<0,001), так и после ГД (935,90 [516,40; 1608,00] пг/мл vs 84,21 [43,13; 149,50] пг/мл, p<0,001). Нецелевые значения иПТГ (более 585 пг/мл) во 2-й группе были зафиксированы в 87,5% случаев. Так же, как и в 1-й группе, уровень иПТГ значимо снижался после проведения процедуры (p=0,002). Альбумин-скорректированный кальций во 2-й группе до сеанса ГД был ниже, чем после (2,19 [2,08; 2,29] ммоль/л vs 2,41 [2,15; 2,50] ммоль/л, p=0,084), уровень фосфора до сеанса ГД составил 1,51 [1,18; 1,75] ммоль/л, после ГД — 0,76 [0,61; 0,88] ммоль/л (p=0,001). Уровень ЩФ был значимо выше в группе 2 (180 [128; 648] Ед/л vs 129 [96; 147] Ед/л, p=0,012). Динамика показателей фосфора и кальция в группах после процедуры ГД была схожей (табл. 1 и 2).

Группы не различались между собой по медианам уровней 25(ОН)D (15,4 [10,15; 21,05] нг/мл vs 15,6 [9,55; 19,65] нг/мл, p=0,978) (табл. 3). Тем не менее недостаточность витамина D чаще встречалась в 1-й группе (в 21,2% случаев), а дефицит — чаще во 2-й группе (81,25% случаев), хотя различие было незначимым (p>0,05). В обеих группах до ГД была выявлена высокая частота гипокальциемии (по альбумин-скорректированному кальцию в 1-й группе — в 58,3%, во 2-й группе — в 43,7% случаев, p=0,366) и гиперфосфатемии (в 66,7 и в 43,7% случаев соответственно, p=0,151). После ГД гиперфосфатемия в 1-й группе полностью нивелировалась, во 2-й группе сохранялась в 7% случаев (p=0,417). Гипокальциемия после ГД в 1-й группе сохранялась в 14%, во 2-й — в 20% случаев (p>0,05) (табл. 3).

Таблица 1. Сравнительный анализ исследуемых параметров в группах до гемодиализа

Параметр	Группа 1 Me [Q1; Q3]	Группа 2 Me [Q1; Q3]	p, Wilcoxon
иПТГ, пг/мл	261,2 [186,7; 459,5]	1542,5 [1183,0; 3041,5]	<0,001
Кальций общий, ммоль/л	2,08 [2,02; 2,22]	2,16 [2,05; 2,27]	0,313
Альбумин-скор. кальций, ммоль/л	2,08 [2,03; 2,26]	2,17 [2,09; 2,29]	0,320
Фосфор, ммоль/л	1,57 [1,41; 1,98]	1,51 [1,19; 1,85]	0,355
ЩФ, Ед/л	129 [96; 147]	180 [128; 648]	0,012
Глюкоза, ммоль/л	11,51 [7,63; 16,61]	6,53 [4,97; 6,93]	<0,001
AGE, пг/мл	349,3 [289,5; 394,1]	335,4 [291,7; 396,6]	0,956
RAGE, пг/мл	2658,07 [2054,62; 3605,84]	2926,783 [1956,30; 4130,59]	0,448
3-НТ, ммоль/л	0,231 [0,230; 1,888]	0,234 [0,230; 19,130]	0,333
Глюкагон, пмоль/л	0,484 [0,360; 0,542]	0,623 [0,422; 0,755]	0,155
ИРИ, мкЕ/мл	0,20 [0,20; 1,185]	23,76 [16,96; 38,56]	<0,001
Кортизол, нмоль/л	610,85 [434,95; 692,6]	527,2 [412,0; 730,3]	0,649

Примечание: иПТГ — интактный паратиреоидный гормон; ЩФ — щелочная фосфатаза; AGE — конечный продукт гликирования; RAGE — эндогенный рецептор к AGE; 3-НТ — 3-нитротирозин; ИРИ — иммунореактивный инсулин.

Таблица 2. Параметры фосфорно-кальциевого обмена в исследуемых группах после гемодиализа

Параметр	Группа 1 Me [Q1; Q3]	Группа 2 Me [Q1; Q3]	p, Wilcoxon
иПТГ, пг/мл	84,21 [43,13; 149,50]	935,90 [516,40; 1608,00]	<0,001
Кальций общий, ммоль/л	2,38 [2,27; 2,52]	2,44 [2,19; 2,59]	0,810
Альбумин-скор. кальций, ммоль/л	2,40 [2,25; 2,46]	2,41 [2,15; 2,50]	0,974
Фосфор, ммоль/л	0,66 [0,62; 0,71]	0,76 [0,61; 0,88]	0,199

Примечание: иПТГ — интактный паратиреоидный гормон.

Таблица 3. Частота нарушений фосфорно-кальциевого обмена в группах

Параметр		Группа 1, % случаев	Группа 2, % случаев	p, χ^2
Гипокальциемия	До сеанса ГД	58,3	43,75	0,366
	После сеанса ГД	14	20	1,000*
	p, Мак-Немар	0,343	0,183	
Гиперфосфатемия	До сеанса ГД	66,7	43,75	0,151
	После сеанса ГД	0	7	0,417**
	p, Мак-Немар	-	0,027	
Недостаточность витамина D	До сеанса ГД	21,2	6,25	0,205
Дефицит витамина D	До сеанса ГД	62,5	81,25	

Примечание: ГД — гемодиализ.

* χ^2 с поправкой Йейтса.

**Точный критерий Фишера, двусторонний.

Следует отметить, что во 2-й группе до ГД у 1 пациента была выявлена гиперкальциемия, сохраняющаяся и после ГД.

До сеанса ГД в группе 1 были значимо выше уровни RAGE, глюкагона, ИРИ, кортизола и глюкозы, чем после сеанса ГД ($p < 0,05$) (табл. 4).

Во 2-й группе после ГД, так же, как и в 1-й группе, значимо снизились уровни глюкагона, ИРИ и кортизола ($p < 0,05$), а уровень 3-НТ увеличился ($p = 0,026$) (табл. 5).

Структура МКН: сосудистая кальцификация и почечная остеодистрофия

Ожидается в 1-й группе фиброкальциноз клапанов сердца по данным Эхо-КГ и кальцификация артерий нижних конечностей по данным УЗДГ встречались чаще, чем во 2-й группе (42% vs 25%, $p < 0,001$ и 75% vs 37,5%, $p = 0,018$ соответственно (χ^2)). При проведении ангиосканирования кальцификация, определяемая по жесткости сосудистой стенки, встречалась чаще по сравнению

Таблица 4. Показатели регуляции углеводного обмена у пациентов 1-й группы до и после гемодиализа

Параметр	Группа 1, до ГД Me [Q1; Q3]	Группа 1, после ГД Me [Q1; Q3]	p, Wilcoxon
Глюкоза, ммоль/л	11,51 [7,63; 16,61]	8,39 [6,65; 10,58]	0,007
AGE, пг/мл	349,3 [289,5; 394,1]	319,1 [250,3; 366,0]	0,255
RAGE, пг/мл	2658,07 [2054,62; 3605,84]	2966,56 [2348,88; 4117,27]	<0,001
3-НТ, нмоль/л	0,231 [0,230; 1,888]	0,233 [0,232; 13,425]	0,088
Глюкагон, пмоль/л	0,484 [0,360; 0,542]	0,220 [0,140; 0,360]	<0,001
ИРИ, мкЕ/мл	0,20 [0,20; 1,185]	0,20 [0,20; 0,65]	0,043
Кортизол, нмоль/л	610,85 [434,95; 692,6]	383,3 [243,55; 522,8]	0,004

Примечание: AGE — конечный продукт гликирования; RAGE — эндогенный рецептор к AGE; 3-НТ — 3-нитротирозин; ИРИ — иммунореактивный инсулин, ГД — гемодиализ.

Таблица 5. Показатели регуляции углеводного обмена у пациентов 2-й группы до и после гемодиализа

Параметр	Группа 2, до ГД Me [Q1; Q3]	Группа 2, после ГД Me [Q1; Q3]	p, Wilcoxon
Глюкоза, ммоль/л	6,53 [4,97; 6,93]	4,59 [4,145; 5,6]	0,148
AGE, пг/мл	335,4 [291,7; 396,6]	355,2 [255,0; 404,4]	0,255
RAGE, пг/мл	2926,78 [1956,30; 4130,59]	2992,12 [1769,80; 4246,40]	0,796
3-НТ, нмоль/л	0,234 [0,230; 19,130]	3,467 [0,232; 40,765]	0,026
Глюкагон, пмоль/л	0,623 [0,422; 0,755]	0,360 [0,140; 0,597]	0,041
ИРИ, мкЕ/мл	23,76 [16,96; 38,56]	4,935 [2,87; 11,835]	0,049
Кортизол, нмоль/л	527,2 [412; 730,3]	316,85 [178,35; 381]	0,001

Примечание: AGE — конечный продукт гликирования; RAGE — эндогенный рецептор к AGE; 3-НТ — 3-нитротирозин; ИРИ — иммунореактивный инсулин, ГД — гемодиализ.

с УЗДГ и Эхо-КГ, и в 1-й группе была выявлена в 66,7% случаев (n=16), во 2-й группе — в 56,3% случаев (n=9) (p=0,505, χ^2).

Частоты компрессионных переломов позвоночника в группах были сопоставимы (в группе 1 — в 60% случаев (n=3), в группе 2 — в 60% случаев (n=9), p=1,000, точный критерий Фишера).

Снижение МПК до уровня остеопении отмечалось чаще в группе 1 (50% vs 18,8%), а остеопороз встречался чаще в группе 2 (68,8% vs 33,3%) (p<0,001, χ^2). Снижение МПК в проксимальном отделе позвоночника и в лучевой кости было значимо выражено во 2-й группе (табл. 6). По TBS группы не отличались (1,288 [1,239; 1,414] vs 1,255 [1,219; 1,328]; p=0,247, U-test).

Взаимосвязь показателей минерального обмена с гормонами, участвующими в регуляции углеводного обмена

До сеанса ГД в 1-й группе выявлена отрицательная корреляция между альбумином и глюкозой (r=-0,477,

p=0,019). В 1-й группе исходно гиперпаратиреоз был ассоциирован с кальцификацией по данным Эхо-КГ (r=0,501; p=0,013), высокий уровень ИРИ — со снижением МПК в поясничном отделе позвоночника (r=0,499, p=0,032), гипергликемия — со снижением МПК в лучевой кости (r=0,504; p=0,017). 25(OH)D, как и ожидалось, имел сильную положительную корреляцию как с общим, так и с альбумин-скорректированным кальцием в обеих группах (для общего кальция: r=0,810; p<0,001 и r=0,567; p=0,022 для 1-й и 2-й групп соответственно; для альбумин-скорректированного кальция: r=0,783; p<0,001 и r=0,705; p=0,022 для 1-й и 2-й групп соответственно), а также с ИРИ во 2-й группе (r=0,515, p=0,041).

В 1-й группе после ГД снижение иПТГ было ассоциировано со снижением AGE (r=0,497; p=0,028); общий кальций положительно коррелировал с кортизолом (r=0,450; p=0,041). Отрицательная корреляция была отмечена между фосфором и RAGE (r=-0,455; p=0,038). Значимые корреляции в 1-й группе для маркеров контринсулярного ответа выявлены не были.

Таблица 6. Минеральная плотность костной ткани по данным рентгенденситометрии в исследуемых группах

Признак	Группа 1 Me [Q1; Q3]	Группа 2 Me [Q1; Q3]	p, U-test
Поясничный отдел позвоночника (L1–L4), SD	-1,4 [-2,0; -0,7]	-2,15 [-3,4; -1,6]	0,022
Проксимальный отдел бедренной кости (total hip), SD	-1,85 [-2,3; -1,45]	-1,55 [-3,0; -0,9]	0,716
Лучевая кость (radius total), SD	-2,05 [-3,3; -1,0]	-3,5 [-4,2; -2,4]	0,041

Во 2-й группе до ГД гиперпаратиреоз ассоциировался с высоким уровнем ЩФ ($r=0,627$; $p=0,012$); общий кальций положительно коррелировал с кортизолом ($r=0,551$; $p=0,027$), ИРИ — с глюкозой ($r=0,747$; $p=0,001$), 3-НТ — с альбумином ($r=0,607$; $p=0,013$). Отрицательная корреляция была отмечена между 3-НТ и снижением МПК в проксимальном отделе бедренной кости ($r=-0,580$; $p=0,030$). 25(OH)D положительно коррелировал с ИРИ ($r=0,515$, $p=0,041$).

Так же, как и в 1-й группе, во 2-й после ГД отмечалась положительная корреляция между общим кальцием и кортизолом, но в данном случае связь была сильной ($r=0,739$; $p=0,002$). При коррекции общего кальция на альбумин связь с кортизолом сохранялась только во 2-й группе ($r=0,639$; $p=0,010$). После ГД во 2-й группе глюкагон положительно коррелировал с уровнем альбумин-скорректированного кальция ($r=0,519$; $p=0,043$). Во 2-й группе после ГД была выявлена сильная положительная корреляция между глюкозой и ИРИ ($r=0,724$; $p=0,002$), умеренная положительная корреляция AGE с 3-НТ ($r=0,604$; $p=0,013$). RAGE отрицательно коррелировал с глюкагоном ($r=-0,510$; $p=0,043$), сохранялась положительная корреляция 3-НТ с альбумином ($r=0,604$; $p=0,013$).

ОБСУЖДЕНИЕ

МКН при ХБП во многом определяют прогноз у пациентов на ГД. Известно, что сосуществование сосудистых факторов риска и МКН представляет двойную угрозу для качества и продолжительности жизни пациентов с ХБП.

При почечной недостаточности наблюдается нарушение минерального гомеостаза с изменением концентрации фосфора, кальция, иПТГ. В обеих исследуемых группах до ГД была выявлена высокая частота гипокальциемии (по альбумин-скорректированному кальцию в 1-й группе в 58,3%, во 2-й — в 43,7% случаев, $p=0,366$) и гиперфосфатемии (в 66,7% и в 43,7% случаев соответственно, $p=0,151$), которые после ГД были устранены в большинстве случаев. Динамика показателей фосфора и кальция после процедуры ГД была схожей. Учитывая отсутствие возможности постоянной гемодиализации необходимо корректировать данные нарушения с помощью диеты, а также путем назначения лекарственных препаратов и коррекции режима ГД.

В 1-й группе отмечался более низкий уровень иПТГ исходно, а также после процедуры ГД, что может отражать влияние самого СД на фосфорно-кальцевый обмен. В нашем исследовании HbA_{1c} в 1-й группе составил 8,95 [7,75; 9,75]%, что отражает преимущественно нецелевые показатели гликемии у пациентов с СД1. Выявленная нами в 1-й группе до сеанса ГД отрицательная корреляция между альбумином и глюкозой ($r=-0,477$; $p=0,019$) может быть связана с более низким уровнем альбумина ввиду белково-энергетической недостаточности у пациентов на ГД, с одной стороны, и отражать процессы гликирования белковых молекул — с другой. Гипергликемия и возникающее активное гликирование белковых молекул у пациентов с СД являются основной причиной деградации белков с формированием AGE, а при уремии отмечается их активное накопление [19].

Гипергликемия оказывает супрессивное влияние на секрецию иПТГ [20], что объясняет достаточно высокий риск развития адинамической костной болезни (АКБ) у больных СД1, получающих ГД, и требует тщательного наблюдения за показателями в динамике на фоне терапии. Гипергликемия приводит к ингибированию дифференцировки остеобластов и образования костной ткани как напрямую, так и косвенно, повышая синтез склеростина и снижая экспрессию RANKL в остеоцитах, что замедляет костное ремоделирование. Известно, что у пациентов с СД повышается риск развития ПОД с низким уровнем костного обмена, обусловленный воздействием ряда метаболических факторов, присущих СД [21]. Так, в 1-й группе настоящего исследования МПК была в целом выше, чем во 2-й группе, и чаще характеризовалась остеопенией. При этом частота компрессионных переломов была достаточно высокой и достигала 60%, что свидетельствует о необходимости проведения рентгенографии позвоночника несмотря на «удовлетворительные» значения МПК при рентгенденситометрии. Во 2-й группе в 2 раза чаще встречалось снижение МПК до уровня остеопороза ($p<0,001$, χ^2), при этом наибольшее снижение МПК было отмечено в позвоночнике и в лучевой кости. Гиперпаратиреоз в данном случае был более выраженным и ассоциировался с высоким уровнем ЩФ ($r=0,627$; $p=0,012$). Таким образом, в нашем исследовании для пациентов с ВГПТ на ГД без СД показатели наиболее соответствовали ПОД с высоким костным обменом. По данным KDIGO 2017, поддержание уровня иПТГ в пределах от 2 до 9 норм превышения верхней границы референсного интервала лаборатории способствует костному ремоделированию [18].

Витамин D играет важную роль в регуляции гомеостаза кальция, что подтверждается выявленной положительной корреляцией 25(OH)D как с общим, так и с альбумин-скорректированным кальцием в обеих группах, а также в регуляции уровней фосфора и ПТГ, метаболизма костной ткани. С другой стороны, помимо классических эффектов на минеральный обмен, витамин D вовлечен во множество других физиологических процессов. Исследования показывают обратную зависимость между уровнем витамина D и ССЗ как в общей популяции [22], так и среди больных с ХБП [23]. Кроме того, существует более высокая распространенность дефицита витамина D в популяции ХБП [24]. Более низкие уровни 1,25(OH)₂D, характерные для больных с ХБП, ассоциированы с усилением коронарного кальциноза [25], предполагая независимую от уровня иПТГ связь между уровнем витамина D и выживаемостью. М. Teng и соавт. [26] в ретроспективном когортном исследовании пациентов на ГД ($n=51\ 037$) показали, что прием препаратов витамина D, по сравнению с его отсутствием, был ассоциирован с лучшими показателями двухлетней выживаемости. В нашем исследовании суммарно дефицит и недостаточность витамина D в 1-й группе встречались в 91,7% случаев ($n=22$), во 2-й группе — в 87,5% случаев ($n=14$). В обеих группах, как и ожидалось, была выявлена сильная взаимосвязь низкого уровня витамина D с низким уровнем кальция. Учитывая «неклассические» эффекты витамина D, в том числе направленные на сердечно-сосудистую систему, профилактику прогрессирования

осложнений ХБП, современное руководство KDIGO 2017 указывает на необходимость исходного определения уровня 25(OH)D всем пациентам с ХБП независимо от ее стадии и на дальнейшее восполнение дефицита/недостаточности витамина D по принципам, утвержденным для общей популяции [18].

После ГД во 2-й группе отмечена положительная корреляция 25(OH)D с ИРИ ($r=0,515$; $p=0,041$). Известно, что витамин D воздействует на β -клетки поджелудочной железы: увеличивает секрецию инсулина путем уменьшения апоптоза β -клеток, модуляции кальциевых потоков в β -клетках, регуляции функции кальбинина, а в жировой ткани стимулирует экспрессию инсулиновых рецепторов, увеличивая чувствительность к инсулину [27]. Результаты трех метаанализов указывают на более низкие уровни 25(OH)D у пациентов с СД1 в сравнении с контролем [27–30]. У лиц с СД1 также отмечена более высокая в сравнении с контролем потеря витамин D-связывающего белка с мочой и метаболитов витамина D (25(OH)D и 1,25(OH)₂D), прогрессирующая при увеличении длительности СД и выраженности альбуминурии [31]. В работе Collette С. и соавт. при оценке метаболизма витамина D у лиц с СД1, получающих инсулинотерапию в различных режимах, сделано предположение о возможном стимулирующем эффекте инсулина в отношении 25-гидроксилазы, так как у лиц, получавших инсулинотерапию путем интраперитонеальной инфузии инсулина и имеющих более высокую концентрацию инсулина в портальной вене, отмечались более высокие уровни 25(OH)D, но идентичные уровни 1,25(OH)₂D в сравнении с получавшими подкожные инъекции инсулина [32].

Не вызывает сомнения, что ГД влияет на гомеостаз глюкозы. Отмечено, что при ГД снижаются регулирующие глюкозу гормоны, такие как инсулин и глюкагон [33]. В нашем исследовании гипогликемия во время ГД была зафиксирована у 2 пациентов с СД1. Низкие концентрации глюкозы в диализате вызывают диффузию глюкозы из плазмы в диализат посредством градиента концентрации, что может приводить к гипогликемии [34], а постпрандиальная гипергликемия может быть ассоциирована не только с выведением инсулина при ГД, анурией, а также секрецией контринсулярных гормонов [4]. При СД1 имеет место глубокое анатомическое и функциональное нарушение внутриостровковых взаимоотношений между α - и β -клетками, вызывающее потерю перекрестных сигналов, таких как снижение внутриостровкового инсулина во время гипогликемии. Это событие приводит к притупленному или даже отсутствующему ответу глюкагона на гипогликемию даже в течение первого года после постановки диагноза СД. Потеря реакции глюкагона на гипогликемию у людей с СД1, по-видимому, является «избирательным» сниженным ответом α -клеток на глюкозный стимул. При СД наблюдается двойная островковая аномалия: дефицит секреции инсулина в ответ на гипергликемию и секреции глюкагона в ответ на снижение уровня глюкозы в крови. Последний дефект увеличивает риск гипогликемии во время процедуры ГД.

Разные стимулы запускают разные паттерны активности кальция в α -клетке. В литературе отмечено, что

реакция α -клетки в виде секреции глюкагона в ответ на воздействие глюкозы бимодальная: в то время как при низком уровне глюкозы существует положительная корреляция между содержанием ионов кальция в α -клетке и секрецией, при высоком уровне глюкозы уровень кальция в α -клетке не связан с ее секреторной активностью [35]. Внеклеточный кальций может быть необходим как фактор, повышающий чувствительность α -клеток поджелудочной железы к глюкозе. При длительном воздействии низкой концентрации глюкозы накопление внутриклеточного кальция может оказывать тормозящее действие по принципу обратной связи на секреторные процессы [36]. Гипергликемия вызывает гораздо более медленный метаболический ответ: проходит несколько минут, прежде чем стимул трансформируется в повышение уровня кальция и снижение секреции глюкагона.

Ионы кальция оказывают существенное влияние на β -клетки. Несмотря на гетерогенность β -клеток, они демонстрируют удивительно синхронный и точный ответ на индуцированное глюкозой изменение активности кальция, при этом соседние β -клетки склонны действовать как единое целое. Кальций способствует переносу секреторных гранул к периферии клетки и последующему выделению инсулина в межклеточное пространство, а затем в кровь [37].

Уровень глюкозы плазмы у пациентов, имеющих тенденцию к гипогликемии, поддерживается посредством повышения секреции контринсулярных гормонов, таких как глюкагон, АКТГ и кортизол [8]. Способность к гликогенолизу и глюконеогенезу также может быть снижена у пациентов на ГД. В нашем исследовании в обеих группах пациентов отмечалось статистически значимое снижение уровня глюкозы плазмы после процедуры ГД, обусловленное главным образом диффузией глюкозы по градиенту концентраций в диализат. Это сопровождалось соответствующим снижением ИРИ, а также контринсулярных гормонов. При этом у пациентов без СД ответ на снижение уровня глюкозы был сохранен, в отличие от пациентов с СД1, что подтверждают выявленные нами во 2-й группе корреляции между ИРИ и глюкозой, а также глюкозой и кортизолом. Это обуславливает крайне высокий риск гипогликемии во 2-й половине процедуры ГД как одной из причин сердечно-сосудистых событий, определяющей экстремально высокий риск у пациентов с СД1. У пациентов во 2-й группе корреляция между кальцием и кортизолом была сильнее, что также объясняется сохраненным контринсулярным ответом по сравнению с 1-й группой.

СК является широко распространенным осложнением ХБП. Исследование The Hemodialysis study (HEMO) с участием 1846 человек (из них 46% были с СД) показало, что 40% пациентов с ХБП на этапе инициации диализной терапии уже имеют ССЗ, а причиной 63% случаев госпитализаций пациентов, находящихся на лечении диализом, явились заболевания коронарных артерий [38]. Наличие СД и декомпенсация углеводного обмена у пациентов на ГД в значительной степени определяют больший риск ССЗ, в том числе развития кальцификации, вне зависимости от наличия МКН и продолжительности гемодиализа. У пациентов

на ГД с СД фиброкальциноз клапанов сердца по данным Эхо-КГ и кальцификация артерий нижних конечностей по данным УЗДГ встречались чаще, чем в группе без СД, а при проведении ангиосканирования кальцификация диагностирована в одинаковом проценте случаев у обеих групп.

Вследствие воздействия различных механизмов у пациентов на ГД в целом отмечается активизация процессов неферментативного гликирования белков, что отражает статистически значимо более высокий уровень AGE с сопутствующим увеличением уровней циркулирующих RAGE, значимо ассоциированные с ССЗ вне зависимости от предсуществующего СД. Это подтверждает прогностическую роль AGE и RAGE у пациентов на ГД вне зависимости от причины ХБП в отношении сердечно-сосудистого риска [39]. При СД накопление активных форм кислорода приводит к активации AGE/RAGE. Активация передачи сигнала AGE/RAGE, в том числе, запускает кальцификацию сосудов *in vitro* и *in vivo* [40]. У пациентов с ХБП повышение процессов ОС является ключевой характеристикой уремического состояния, что в значительной степени ассоциировано с повышенной СК [41]. В нашей работе были получены статистически значимые корреляции уровня иПТГ с AGE в группе пациентов без СД, отражая четкую взаимосвязь данных процессов. При сравнении групп по показателям AGE и RAGE выявлены статистически значимые различия в группе пациентов с СД1 до и после сеанса ГД (уровень RAGE повышался после сеанса ГД, AGE снижался). В группе пациентов без СД по RAGE тенденция была сходной, но не достигала статистической значимости, возможно, ввиду меньшего объема выборки, со стороны AGE наблюдалось даже некоторое их повышение. При сравнении групп пациентов между собой статистически значимых различий получено не было, что может являться отражением того факта, что само по себе наличие тХБП и проведение ГД являются основными факторами, определяющими активность процессов ОС и формирования AGE. В 1-й группе нами выявлена отрицательная корреляция между фосфором и RAGE ($r=-0,455$; $p=0,038$). Гиперфосфатемия снижает эндотелий-зависимую релаксацию сосудов и усиливает воспаление и сосудистый фиброз из-за нарушения баланса AGE/RAGE, снижает антиоксидантные эффекты. Диета с низким содержанием фосфатов, применение фосфат-биндеров и, в итоге, нормализация уровня фосфора приводят к улучшению сосудистой функции [42].

3-НТ — конечный продукт реакции между пероксинитритом и свободным тирозином или белками, содержащими тирозин по данным исследований, отражающий именно диабетические осложнения. Повышение его уровня ассоциировано с развитием атеросклероза [11]. В нашем исследовании более высокий уровень 3-НТ отмечался во 2-й группе после ГД ($p=0,026$), что отражает напряженность процессов ОС.

Ограничения исследования

Основными ограничениями нашего исследования выступают малые объемы выборок пациентов в группах, что могло сыграть роль в отсутствии четких связей между главными показателями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терминальная стадия ХБП, как и сама процедура ГД, способствует формированию значимых метаболических нарушений, в том числе дезорганизации кальций-фосфорного и углеводного обмена. Для пациентов с СД характерны более низкие значения иПТГ исходно, как до, так и после процедуры ГД, что может отражать влияние хронической гипергликемии на функцию паратиреоцитов и способствовать более частому развитию ПОД с низким обменом. Для диагностики костных нарушений у пациентов на ГД, особенно при сочетании с нарушениями углеводного обмена, показано дополнительное проведение рентгенографии, так как частота компрессионных переломов может достигать 60%. Наличие СД и декомпенсация углеводного обмена у пациентов на ГД в значительной степени определяют больший риск ССЗ, в том числе внескелетной кальцификации клапанов и периферических крупных артерий, вне зависимости от наличия МКН и продолжительности ГД. При сравнении групп пациентов по ключевым гормонам, участвующим в регуляции углеводного обмена, статистически значимых различий получено не было, что может являться отражением того факта, что само по себе наличие тХБП и проведение ГД являются основными факторами, определяющими активность процессов ОС и формирования конечных продуктов гликирования. Требуются дальнейшие исследования на больших выборках пациентов, в том числе имеющих различные степени компенсации углеводного обмена, для уточнения выявленных ассоциаций.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Участие авторов. Маганева И.С. — разработка концепции исследования, проведение обследования участникам исследования, сбор материала, анализ данных, написание текста статьи; Еремкина А.К. — анализ данных и литературы, написание текста статьи; Милютин А.П. — обработка материала, статистический анализ данных; Мартынов С.А. — разработка концепции исследования, проведение обследования участникам исследования, сбор материала, анализ данных; Северина А.С. — разработка концепции исследования, проведение обследования участникам исследования, сбор материала, анализ данных, написание текста статьи; Салимханов Р.Х. — сбор, анализ и интерпретация данных; Евлоева М.И. — сбор, анализ и интерпретация данных; Шамхалова М.Ш. — разработка концепции исследования, анализ данных, редактирование текста статьи; Шестакова М.В. — разработка концепции исследования, анализ данных, редактирование текста статьи; Мокрышева Н.Г. — разработка концепции исследования, анализ данных, редактирование текста статьи.

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

Благодарности. Выражается благодарность всем пациентам, участвовавшим в данном исследовании, а также сотрудникам ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», участвовавшим в лечении и обследовании пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020;395(10225):709–733. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30045-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30045-3)
- Johansen KL, Chertow GM, Foley RN, Wetmore JB. US Renal Data System 2020 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2021;77(4S1):A7–A8. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.01.002>
- Jorgensen MB, Idorn T, Knop FK, et al. Clearance of glucoregulatory peptide hormones during haemodialysis and haemodiafiltration in non-diabetic end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(3):513–520. doi: <https://doi.org/10.1093/NDT/GFU327>
- Duranton F, Cohen G, De Smet R, et al. Normal and pathologic concentrations of uremic toxins. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(7):1258–1270. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2011121175>
- Shinohara K, Shoji T, Emoto M, et al. Insulin resistance as an independent predictor of cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(7):1894–1900. doi: <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000019900.87535.43>
- Assiri A, Kamel HFM, Alrefai A. Critical Appraisal of Advanced Glycation End Products (AGEs) and Circulating Soluble Receptors for Advanced Glycation End Products (sRAGE) as Predictive Biomarkers for Cardiovascular Disease in Hemodialysis Patients. *Med Sci (Basel, Switzerland)*. 2018;6(2):38. doi: <https://doi.org/10.3390/MEDSCI6020038>
- Byon CH, Chen Y. Molecular Mechanisms of Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease: The Link between Bone and the Vasculature. *Curr Osteoporos Rep*. 2015;13(4):206. doi: <https://doi.org/10.1007/S11914-015-0270-3>
- Abe M, Kalantar-Zadeh K. Haemodialysis-induced hypoglycaemia and glycaemic disarrays. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11(5):302–313. doi: <https://doi.org/10.1038/NRNEPH.2015.38>
- Nakao T, Inaba M, Abe M, et al. Best Practice for Diabetic Patients on Hemodialysis 2012. *Ther Apher Dial*. 2015;19(S1):40–66. doi: <https://doi.org/10.1111/1744-9987.12299>
- Soleymanian T, Kokabeh Z, Ramaghi R, et al. Clinical outcomes and quality of life in hemodialysis diabetic patients versus non-diabetics. *J Nephropathol*. 2017;6(2):81. doi: <https://doi.org/10.15171/JNP.2017.14>
- Ceriello A, Ihnat MA, Thorpe JE. The “Metabolic Memory”: Is More Than Just Tight Glucose Control Necessary to Prevent Diabetic Complications? *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(2):410–415. doi: <https://doi.org/10.1210/JC.2008-1824>
- Górriz JL, Molina P, Cerverón MJ, et al. Vascular calcification in patients with nondialysis CKD over 3 years. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(4):654–666. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.07450714>
- Мокрышева Н.Г., Егшатын Л.В. Минерально-костный обмен при хронической болезни почек. Монография. — М.: МИА; 2020. [Mokrysheva NG, Egshatyan LV. *Mineral/no-kostnyj obmen pri khronicheskoy bolezni pochek. Monografiya*. Moscow: MIA; 2020. (In Russ.)].
- Рожинская Л.Я., Егшатын Л.В. Патология костной системы при вторичном гиперпаратиреозе у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек на заместительной почечной терапии (гемодиализ) (обзор литературы) // *Остеопороз и остеопатии*. — 2010. — Т. 13. — №2. — С. 18–22. [Rozhinskaya LY, Egshatyan LV. *Patologiya kostnoy sistemy pri vtorichnom giperparatireoze u patsientov s terminal'noystadiy khronicheskoy bolezni pochek na zamestitel'noy pochechnoy terapii (gemodializ) (obzor literatury)*. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2010;13(2):18–22. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo2010218-22>
- Rodríguez-García M, Naves M, Cannata-Andina J. Bone metabolism, vascular calcifications and mortality: associations beyond mere coincidence. *J Nephrol*. 2005;18:458–463.
- Miller PD. Treatment of osteoporosis in chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Curr Osteoporos Rep*. 2005;3(1):5–12. doi: <https://doi.org/10.1007/s11914-005-0021-y>
- Готье С.В., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2019 году. XII сообщение регистра Российского трансплантологического общества // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. — 2020. — Т. 22. — №2. — С. 8–34. doi: <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2020-2-8-34>
- Thornalley PJ, Battah S, Ahmed N, et al. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease—Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*. 2017;7(1):1–59. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2017.04.001>
- Thornalley PJ, Battah S, Ahmed N, et al. Quantitative screening of advanced glycation endproducts in cellular and extracellular proteins by tandem mass spectrometry. *Biochem J*. 2003;375(3):581–592. doi: <https://doi.org/10.1042/bj20030763>
- Бирагова М.С., Глазунова А.М., Шамхалова М.Ш., и др. Роль нарушений минерального и костного обмена в развитии и прогрессировании кардиальной и почечной патологии у больных с длительным течением сахарного диабета 1-го типа // *Проблемы эндокринологии*. — 2013. — Т. 59. — №5. — С. 16–24. [Biragova MS, Glazunova AM, Shamkhalova MS, et al. The role of mineral and bone metabolism disorders in the development and progression of cardiac and renal pathology in the patients presenting with long-lasting type 1 diabetes mellitus. *Problems of Endocrinology*. 2013;59(5):16–24. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201359516-24>
- Costantini S, Conte C. Bone health in diabetes and prediabetes. *World J Diabetes*. 2019;10(8):421–445. doi: <https://doi.org/10.4239/WJD.V10.I8.421>
- Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med*. 2008;168(12):1340–1349. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.168.12.1340>
- Inaguma D, Nagaya H, Hara K, et al. Relationship between serum 1,25-dihydroxyvitamin D and mortality in patients with pre-dialysis chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. 2008;12(2):126–131. doi: <https://doi.org/10.1007/s10157-007-0023-4>
- Baker LRI, Abrams SML, Roe CJ, et al. 1,25(OH)2D3 administration in moderate renal failure: A prospective double-blind trial. *Kidney Int*. 1989;35(2):661–669. doi: <https://doi.org/10.1038/ki.1989.36>
- Watson KE, Abrolat ML, Malone LL, et al. Active Serum Vitamin D Levels Are Inversely Correlated With Coronary Calcification. *Circulation*. 1997;96(6):1755–1760. doi: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.96.6.1755>
- Teng M, Wolf M, Ofsthun MN, et al. Activated Injectable Vitamin D and Hemodialysis Survival: A Historical Cohort Study. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(4):1115–1125. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2004070573>
- Muñoz-Garach A, García-Fontana B, Muñoz-Torres M. Vitamin D status, calcium intake and risk of developing type 2 diabetes: an unresolved issue. *Nutrients*. 2019;11(3):642. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11030642>
- Liu C, Lu M, Xia X, et al. Correlation of serum vitamin D level with type 1 diabetes mellitus in children: A meta-analysis. *Nutr Hosp*. 2015;32(4):1591–1594. doi: <https://doi.org/10.3305/nh.2015.32.4.9198>
- Feng R, Li Y, Li G, et al. Lower serum 25 (OH) D concentrations in type 1 diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;108(3):e71–75. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2014.12.008>
- Shen L, Zhuang Q-S, Ji H-F. Assessment of vitamin D levels in type 1 and type 2 diabetes patients: Results from metaanalysis. *Mol Nutr Food Res*. 2016;60(5):1059–1067. doi: <https://doi.org/10.1002/mnfr.201500937>
- Поваляева А.А., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я. Взаимосвязь статуса витамина D с развитием и течением сахарного диабета 1 типа // *Ожирение и метаболизм*. — 2020. — Т. 17. — №1. — С. 82–87. [Povaliaeva AA, Pigarova EA, Dzeranova LK, Rozhinskaya LY. The relationship of vitamin D status with the development and course of diabetes mellitus type 1. *Obesity and metabolism*. 2020;17(1):82–87. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12206>
- Colette C, Pares-Herbut N, Monnier L, et al. Effect of different insulin administration modalities on vitamin D metabolism of insulin-dependent diabetic patients. *Horm Metab Res*. 1989;21(1):37–41. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2007-1009144>
- Jørgensen MB, Idorn T, Knop FK, et al. Clearance of glucoregulatory peptide hormones during haemodialysis and haemodiafiltration in non-diabetic end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(3):513–520. doi: <https://doi.org/10.1093/NDT/GFU327>

34. Ben-David E, Hull R, Banerjee D. Diabetes mellitus in dialysis and renal transplantation. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2021;12(3):204201882110486. doi: <https://doi.org/10.1177/20420188211048663>
35. Kalkhoff RK, Siegesmund KA. Fluctuations of calcium, phosphorus, sodium, potassium, and chlorine in single alpha and beta cells during glucose perfusion of rat islets. *J Clin Invest.* 1981;68(2):517-524. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI110283>
36. Leclercq-Meyer V, Marchand J, Malaisse WJ. Calcium dependently of glucagons release: its modulation by nutritional factors. *Am J Physiol.* 1979;236(2):E98-E104. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo>
37. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Кремская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний (руководство). — М.: «Медицина»; 2002. — 751 с. [Balabolkin MI, Klebanova EM, Kreminskaja VM. *Differencial'naja diagnostika i lechenie jendokrinyh zabolevanij (rukovodstvo)*. Moscow: «Medicina»; 2002. — 751 p. (In Russ.)]
38. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, et al. Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: Results of the HEMO Study. *Kidney Int.* 2004;65(6):2380-2389. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00657.x>
39. Assiri A, Kamel HFM, Alrefai A. Critical appraisal of advanced glycation end products (AGEs) and circulating soluble receptors for advanced glycation end products (sRAGE) as a predictive biomarkers for cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Med Sci (Basel).* 2018;6(2):38. doi: <https://doi.org/10.3390/MEDSCI6020038>
40. Tada Y, Yano S, Yamaguchi T, et al. Advanced glycation end products-induced vascular calcification is mediated by oxidative stress: functional roles of NAD(P)H-oxidase. *Horm Metab Res.* 2013;45(4):267-272. doi: <https://doi.org/10.1055/S-0032-1329965>
41. Byon CH, Chen Y. Molecular mechanisms of vascular calcification in chronic kidney disease: The link between bone and the vasculature. *Curr Osteoporos Rep.* 2015;13(4):206. doi: <https://doi.org/10.1007/S11914-015-0270-3>
42. Asenjo-Bueno A, Alcalde-Estévez E, El Assar M, et al. Hyperphosphatemia-Induced Oxidant/Antioxidant Imbalance Impairs Vascular Relaxation and Induces Inflammation and Fibrosis in Old Mice. *Antioxidants.* 2021;10(8):1308. doi: <https://doi.org/10.3390/antiox10081308>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Маганева Ирина Сергеевна**, врач-эндокринолог [Irina S. Maganeva, MD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ul'yanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0067-3622>; eLibrary SPIN: 2575-3091; e-mail: maganeva.ira@yandex.ru

Еремкина Анна Константиновна, к.м.н., ведущий научный сотрудник [Anna K. Eremkina, MD, PhD, leading research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6667-062X>; eLibrary SPIN: 8848-2660; e-mail: a.lipatenkova@gmail.com

Милютин Анастасия Павловна [Anastasiia P. Miliutina, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9462-8522>; eLibrary SPIN: 6392-5111; e-mail: oa11111998@gmail.com

Мартынов Сергей Андреевич, д.м.н. [Sergey A. Martynov, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2257-3224>; eLibrary SPIN: 6231-2450; e-mail: smartynov@inbox.ru

Северина Анастасия Сергеевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник [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

Салимханов Рустам Халилович [Rustam Kh. Salimkhanov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8694-9679>; eLibrary SPIN: 3988-3140; e-mail: rustam.salimkhanov@gmail.com

Евлоева Мадина Иссаевна [Madina I. Yevloyeva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6009-9872>; eLibrary SPIN: 4887-5455; e-mail: madevis_6@mail.ru

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

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

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Маганева И.С., Еремкина А.К., Милютин А.П., Мартынов С.А., Северина А.С., Салимханов Р.Х., Евлоева М.И., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В., Мокрышева Н.Г. Структура минеральных и костных нарушений у пациентов с хронической болезнью почек 5 диализной стадии с учетом наличия или отсутствия сахарного диабета 1 типа // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №6. — С. 512-522. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12958>

TO CITE THIS ARTICLE:

Maganeva IS, Eremkina AK, Miliutina AP, Martynov SA, Severina AS, Salimkhanov RH, Evloeva MI, Shamkhalova MS, Shestakova MV, Mokrysheva NG. The structure of mineral and bone disorders in patients with chronic kidney disease of the 5th dialysis stage, taking into account the presence or absence of a diagnosis of type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus.* 2022;25(6):512-522. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12958>

ВЛИЯНИЕ СТРУКТУРИРОВАННОЙ ПРОГРАММЫ НЕФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ НА УРОВЕНЬ ГЛИКИРОВАННОГО ГЕМОГЛОБИНА И МАССУ ТЕЛА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ



© В.В. Ли^{1*}, Е.Д. Даленов¹, Л.К. Дзеранова², С.В. Ким³, А.В. Базарова¹, С.К. Тарджибаева¹, Н.В. Сливкина¹, И.С. Ким³

¹Медицинский университет Астана, Астана, Республика Казахстан

²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

³Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, Актобе, Республика Казахстан

ОБОСНОВАНИЕ. Немедикаментозное лечение — неотъемлемая часть терапии всех пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2). Ввиду многих факторов, несмотря на высокий уровень доказательности эффективности данного вида лечения диабета, пациенты и врачи склонны недооценивать или пренебрегать такими эффективными методами управления течением болезни. Поэтому продолжается разработка новых эффективных программ нефармакологического лечения, адаптированных под особенности конкретной системы здравоохранения.

ЦЕЛЬ. Изучить влияние 24-недельной структурированной программы нефармакологического лечения на снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и массы тела у пациентов среднего возраста с компенсированным СД2, принимающих метформин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Было разработано двухгрупповое рандомизированное контролируемое исследование в параллельных группах со слепой оценкой результатов. Пациенты с установленным диагнозом СД2 в стадии компенсации ($HbA_{1c} \leq 7\%$) в возрасте 45–59 лет, принимавшие метформин, были рандомизированы для получения либо стандартного нефармакологического лечения СД2, предусмотренного клиническим протоколом Казахстана (контрольная группа), либо курс нефармакологического лечения по разработанной авторами структурированной программе, основными принципами которой явились диетотерапия, физическая реабилитация, обучение самоконтролю заболевания под руководством эндокринолога, диетолога и врача лечебной физкультуры (группа вмешательства). Продолжительность вмешательства составила 24 нед. Первичными исходами были уровень HbA_{1c} , масса тела. Вторичные исходы: артериальное давление, окружность талии, индекс инсулинорезистентности (HOMA-IR), липидный профиль: общий холестерин, липопротеиды высокой и низкой плотности, триглицериды. Показатели исхода участников обеих групп оценивались на первоначальном уровне, через 12 и 24 нед после рандомизации. Исследование зарегистрировано на ClinicalTrials.gov NCT04632823.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В исследование были включены 200 пациентов, в соответствии с протоколом завершили исследование 67 человек: группа вмешательства — 33, контрольная группа — 34. Через 24 нед наблюдения пациенты в группе вмешательства показали значимое снижение HbA_{1c} с 6,34 до 6,22%, $p < 0,001$, в группе контроля уровень HbA_{1c} значимо не изменился: с 6,54 до 6,53% ($p = 0,703$). За период наблюдения пациенты обеих групп значимо снизили массу тела, однако в группе вмешательства снижение произошло в большей степени значимо: медиана массы тела снизилась на 5,53% от исходного уровня, тогда как в контрольной — всего на 0,1%. Также в группе вмешательства значимо улучшились некоторые сердечно-сосудистые и метаболические показатели: систолическое и диастолическое артериальное давление, глюкоза, холестерин, HOMA-IR. Пациенты обеих групп показали значимое снижение окружности талии и инсулина. За период наблюдения в обеих группах уровни триглицеридов и липопротеинов низкой плотности значимо не изменились.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Применение структурированной программы нефармакологического лечения СД2 среди компенсированных пациентов среднего возраста, принимавших метформин, на протяжении 24 нед значительно снизило уровень HbA_{1c} и массу тела.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; модификация образа жизни; обучение; гликированный гемоглобин; масса тела

THE EFFECT OF A STRUCTURED NON-PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES ON GLYCATED HEMOGLOBIN AND BODY WEIGHT: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

© Viktoriya V. Li^{1*}, Yerbolat D. Dalenov¹, Larisa K. Dzeranova², Svetlana V. Kim³, Anna V. Bazarova¹, Saule K. Tarjibayeva¹, Nataliya V. Slivkina¹, Irina S. Kim³

¹Astana Medical University, Astana, Kazakhstan

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

³West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Kazakhstan



BACKGROUND: Non-pharmacological treatments are an integral part of the treatment of all patients with type 2 diabetes (T2D). However, due to many factors, doctors and patients themselves tend to underestimate or completely neglect such effective methods in managing the course of the disease. Despite the high level of evidence of the effectiveness of this type of treatment for T2D, every year scientists around the world continue to actively study the effect of various non-drug methods on the course of the disease.

AIM: To study the effect of a 24-week structured non-pharmacological treatment program on glycated hemoglobin reduction and weight loss in middle-aged patients with compensated T2D taking metformin.

MATERIALS AND METHODS: A two-group, randomized, parallel-group, blinded trial was designed. Patients with an established diagnosis of T2D in the stage of compensation ($HbA_{1c} \leq 7\%$), aged 45–59 years, taking metformin, were randomized to receive either standard non-pharmacological treatment of diabetes according to clinical protocol of T2D treatment in Kazakhstan, or an intensive course of non-pharmacological treatment according to a structured program developed by researchers. The duration of the intervention was 24 weeks. Primary outcomes were glycated hemoglobin, body weight. Secondary outcomes: blood pressure, waist circumference, insulin resistance index (HOMA-IR), lipid profile: total cholesterol, high and low density lipoproteins, triglycerides. The outcomes of the participants in both groups were assessed at baseline, 12 and 24 weeks after randomization. The study is registered with ClinicalTrials.gov NCT04632823.

RESULTS: The study included 200 patients, 67 patients completed the study: intervention group $n=33$, control group $n=34$. After 24 weeks of observation, patients in the intervention group showed a significant decrease in HbA_{1c} from 6.34% to 6.22%, $p<0.001$, while for the control group the level of HbA_{1c} remained the same at 6.5% ($p=0.703$). Patients in both groups significantly reduced body weight, however, the decrease in the intervention group was more significant: by 6.7% of the initial level, while in the control group, only 1.1%. LDL, triglycerides, cholesterol level, HOMA-IR² and diastolic blood pressure did not decline significantly in the control group. All biochemical characteristics except triglycerides and LDL decreased significantly in the intervention group.

CONCLUSION: The use of a structured program of non-pharmacological treatment of type 2 diabetes mellitus among compensated ($HbA_{1c} \leq 7\%$) middle-aged patients who took metformin significantly reduced body weight and glycated hemoglobin in 24 weeks.

KEYWORDS: type 2 diabetes; lifestyle modification; non-pharmacological treatment; glycated hemoglobin; body weight

ОБОСНОВАНИЕ

Сахарный диабет 2 типа (СД2), бесспорно, является неинфекционной пандемией XXI в. Ввиду высокой урбанизации, повышения калорийности питания, гиподинамии, увеличения продолжительности жизни, усовершенствования методов диагностики и лечения распространенность СД2 растет с каждым годом. Между тем, диабет значительно влияет на качество и продолжительность жизни, способен привести к инвалидизирующим состояниям и смертельным осложнениям [1].

Стремительно возрастающая заболеваемость СД2 в Республике Казахстан (РК) сделала его одним из национальных приоритетов системы здравоохранения страны. По оценкам Международной диабетической федерации (IDF) за 2019 г., каждый 16-й взрослый человек в РК болеет СД, при этом более трети (43%) всех больных имеют недиагностированный СД, а также высокий риск развития опасных и дорогостоящих осложнений. Распространенность СД в РК составляет 735,2 на 100 тыс. (6,2%) взрослого населения [2]. Абсолютное количество больных СД, по данным национального регистра СД в Казахстане, на ноябрь 2020 г. составляет 373 183 человека, из них 92% приходится на СД2 [3].

Достижение оптимального гликемического контроля — главный фактор сдерживания прогрессирования СД2. Гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) — основной маркер гликемического контроля. По рекомендациям Американской диабетической ассоциации, лицам с СД2 с целью безопасной терапии, обеспечивающей профилактику или замедление прогрессирования осложнений СД, необходимо стремиться достичь индивидуальных целей уровня HbA_{1c} в зависимости от возраста, ожидаемой продолжительности жизни, функциональной зависимости, наличия

атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) и риска тяжелой гипогликемии. Для большинства взрослых пациентов с СД2 адекватным является целевой уровень $HbA_{1c} < 7,0\%$ [4]. Ряд крупных исследований, в том числе ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) и ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Released Controlled Evaluation), позволяют сделать предположение, что нормализация уровня гликемии у больных СД2 ассоциирована с благоприятными отдаленными исходами.

Также необходимо отметить, что избыточная масса тела (МТ) и ожирение сопутствуют 85% случаев СД2 [5], поэтому коррекция МТ является важной задачей в терапии СД2, при этом клинически значимым является снижение МТ более 5%, так как ассоциируется не только с улучшением гликемического контроля, но и с положительным влиянием на факторы риска развития АССЗ: снижение инсулинорезистентности, артериального давления (АД), показателей липидного профиля [6]. Так, крупное исследование — Look AHEAD (Action for Health in Diabetes), задачей которого было оценить влияние интенсивного изменения образа жизни на сердечно-сосудистую смертность у пациентов с СД2 и ожирением, показало, что в группе интенсивного вмешательства чаще наблюдалось снижение МТ более чем на 5% как через год, так и через 8 лет наблюдения. Снижение МТ позволило уменьшить выраженность дислипидемии, улучшить показатели углеводного обмена и АД [7].

Помимо вышеуказанных показателей, для клинического ведения СД2 необходим мониторинг метаболических маркеров, таких как АД, липидный профиль, поскольку гипертония, ожирение и дислипидемия являются хорошо известными факторами риска АССЗ и наиболее часто встречаются у больных СД2.

Оптимальный метод эффективного изменения образа жизни — комплексные программы, включающие рациональное питание, увеличение физической активности, обучение пациентов и самоконтроль заболевания [8]. Одной из первых таких структурированных программ по изменению образа жизни для пациентов с СД2, доказавших свою клиническую эффективность, явилась программа Why WAIT (Weight Achievement and Intensive Treatment), разработанная в Диабетическом центре Джослина, США [9]. Учитывая ее высокую эффективность в отношении снижения МТ, улучшения клинических и метаболических показателей в течение длительного периода времени, а также экономическую эффективность, в Российской Федерации (РФ) была создана и валидирована программа «Жизнь легка» с аналогичными принципами, но с учетом особенностей российской популяции и традиции обучения больных СД2 в РФ, которая также показала высокую эффективность [10].

Несмотря на актуальность проблемы, в Казахстане отсутствуют собственные адаптированные структурированные программы нефармакологического лечения с доказанной клинической эффективностью вмешательств. По результатам анкетирования, среди пациентов с СД2 отмечалась низкая удовлетворенность получаемой немедикаментозной терапией и реабилитацией [11]. Школы диабета недостаточно обеспечивают необходимый уровень знаний пациентов о заболевании, важности изменения образа жизни и самоконтроля, также отмечается крайне редкое вовлечение пациентов с СД2 в повторные обучающие программы. Необходимо отметить национальные особенности в питании и пищевом поведении популяции Казахстана: ввиду исторически сложившейся культуры кочевников и преимущественных занятий скотоводством, в рационе типичной казахстанской семьи присутствует избыточное количество красного мяса жирных сортов, практически отсутствует рыба, недостаточно употребляются свежие овощи, фрукты, зелень, кроме того, характерны привычный гиперкалораж рациона, склонность к вечерним приемам пищи и частым застольям. Свой отпечаток наложило и климато-географическое положение страны: резко континентальный климат (особенно выраженный в северных регионах страны, где проводилось исследование), преимущественно степная зона, удаленность от морей и океанов. Также необходимо отметить преимущественное преобладание городского населения над сельским, склонность к гиподинамии, отсутствие массовой популяризации спорта и здорового образа жизни в стране. Указанные факторы требуют учета в составлении рекомендаций по питанию и физической активности для больных СД2 с целью повышения приверженности к соблюдению рекомендаций программы. Настоящее исследование направлено на устранение этих ограничений путем разработки собственной структурированной программы нефармакологического лечения пациентов с СД2, учитывающей национальные, климато-географические и социальные особенности РК.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить влияние 24-недельной структурированной программы нефармакологического лечения на снижение уровня HbA_{1c} и массы тела у пациентов среднего возраста с компенсированным СД2 ($HbA_{1c} < 7,0\%$), принимающих метформин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование проходило в медицинском центре «Центр профилактической медицины и продления жизни» в г. Астане, РК. Клиническая база относится к кафедре профилактической медицины и нутрициологии «Медицинского университета Астана».

Время исследования. Исследование проводилось с декабря 2018 г. по октябрь 2020 г.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

В данном исследовании популяция состояла из граждан Казахстана с клинически диагностированным СД2.

Критерии включения: женский и мужской пол, возраст 45–59 лет (средний возраст согласно классификации Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ)), $HbA_{1c} < 7\%$ согласно данным амбулаторной карты больного, индекс массы тела (ИМТ) ≥ 26 кг/м², прием препаратов метформина, согласие на участие и подписанное информированное согласие пациента.

Критерии исключения: диабет другого типа; беременность; прием других сахароснижающих препаратов, прием препаратов, влияющих на массу тела, инвалидизирующие состояния (слепота, отсутствие конечностей, нарушение функции суставов 2–3-й степени, парезы, параличи и пр.), а также любые состояния, не позволяющие пациенту выполнять комплекс физических упражнений, тяжелое течение и/или декомпенсация других сопутствующих заболеваний, неконтролируемая артериальная гипертензия, заключение офтальмолога о запрете на выполнение комплекса физических упражнений.

Критерии прекращения участия в исследовании: невыполнение протокола исследования, развитие нежелательных явлений: повышение уровня $HbA_{1c} \geq 7\%$, развитие макрососудистых осложнений СД, развитие гипогликемических состояний на фоне физических нагрузок.

Пациенты могли отозвать информированное согласие и прекратить участие в исследовании в любое время по любой причине, в том числе по причине развития нежелательных явлений.

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

Процесс набора проходил в два этапа. Первый — отбор пациентов двух городских поликлиник и одного частного медицинского центра г. Астаны с диагнозом СД2 согласно критериям включения и исключения по данным амбулаторных карт. Второй этап включал предложение принять участие в исследовании, при получении согласия пациента производились осмотр и дополнительный скрининг: измеряли показатели роста, массы тела, АД, окружности талии, HbA_{1c} , гликемии натощак, инсулина, липидного профиля. Все подходящие участники были отобраны для рандомизации.

Дизайн исследования

Одноцентровое интервенционное динамическое проспективное (период участия каждого пациента в исследовании составлял 24 нед) одновыборочное контролируемое рандомизированное слепое для наблюдателей исследование. Рандомизация состояла из случайной

выборки блоков с фиксированными размерами блоков 2 или 4. Стратификация не использовалась. Статистик, не знающий о распределении участников по группам, генерировал случайную последовательность распределения, использовались сгенерированные компьютером случайные числа. Распределение было скрыто от других исследователей, пока не произошла рандомизация.

Исследование зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov под регистрационным номером NCT04632823.

Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)

Контрольная группа получала обычные процедуры лечения диабета и принимала метформин. Лечение основано на клиническом протоколе диагностики и лечения СД2 Министерства здравоохранения РК [12]. Врачи назначали диету, рекомендовали физическую нагрузку с учетом возможного влияния на сердечно-сосудистую систему, добровольные занятия лечебной физкультурой, которые проводились 2 раза в неделю по 30 мин в поликлиниках, и добровольные занятия по самоконтролю, которые проводились 1 раз в месяц продолжительностью 60 мин.

Группа вмешательства получала тот же уход, что и контрольная группа, плюс 24 нед немедикаментозного лечения, включающего нижеследующее.

- Диетическое вмешательство: индивидуальные и групповые консультации, помощь в составлении меню и определении калорийности рациона, ведение дневника питания.
- Физическое воздействие: дозированная индивидуально подобранная программа физических упражнений по валеокинетическому методу. Валеокинетика — это методика, включающая в себя комплекс и определенную последовательность аэробных и анаэробных физических упражнений, выполняемых под ритмичную музыку. В валеокинетике используются обычные, хорошо известные и повсеместно используемые упражнения, в том числе из шейпинга, аэробики, йоги, зумбы и пр. Однако в валеокинетике подобран комплекс упражнений, одновременно вовлекающий в тренировочный процесс максимально возможное количество мышц организма, включая мелкие. Также главной особенностью методики является то, что все упражнения, за исключением разминочных, проводятся в исходном горизонтальном положении тела (лежа на спине, на животе, на боку) и стоя на четвереньках, дыхание во время занятий — преимущественно носовое, обязательно использование музыки. Для проведения занятий и последующего самостоятельного применения нужны лишь коврик и источник музыки, таким образом, появляется возможность продолжать и ежедневно использовать не только групповые занятия под руководством инструктора, но и самостоятельно заниматься в домашних условиях без дополнительных финансовых затрат.
- Обучение: комплексное обучение самоконтролю, изучение теоретических основ самоэффективности и мотивационные лекции по изменению уровня физической активности, просветительская работа о необходимости отхождения от традиционно сложившихся стереотипов пищевого поведения.

Многопрофильная команда, включающая диетолога, эндокринолога и врача физиотерапии (лечебную физкультуру), разработала программу вмешательства. Пациенты экспериментальной группы посещали клинический центр для занятий 3 раза в неделю в течение 24 нед подряд. Во время каждого визита пациенты получали 10-минутную групповую консультацию диетолога и 45-минутную программу упражнений с использованием валеокинеки под наблюдением врача лечебной физкультуры. Максимальное количество человек в группе вмешательства составляло 50, чтобы каждому участнику было уделено достаточно внимания. Пациент выбывал из исследования после пропуска 3 сеансов подряд.

Оценку медицинских показателей пациентов обеих групп проводили в начале, через 12 и 24 нед от включения в исследование.

Методы

Данные о возрасте, уровне HbA_{1c} , ИМТ, получаемых сахароснижающих препаратах, сопутствующей патологии были получены из амбулаторных карт пациентов. Пациентов, удовлетворяющих критериям включения, приглашали на внеплановый прием к эндокринологу по телефону. При согласии участвовать в исследовании и после подписания добровольного информированного согласия пациенту измеряли клинические (рост, вес, окружность талии (ОТ), систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) АД) и биохимические показатели (HbA_{1c} , глюкоза натощак, инсулин, общий холестерин (ОХ), холестерин липопротеидов высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП), триглицериды (ТГ)).

Для соответствия критерию однородности выборки и исключения влияния на основные исходы медикаментозного лечения были отобраны пациенты определенного возраста (45–59 лет), в одном компенсаторном диапазоне гликемии, находящиеся на монотерапии метформином. Метформин является приоритетным препаратом, если показатель $HbA_{1c} < 7\%$, кроме того, он является препаратом, нейтральным в отношении изменения МТ. Препараты для лечения ожирения в данном исследовании не применялись. Чтобы свести к минимуму риск систематической ошибки, пациенты обеих групп не изменяли заранее заданные цели лечения и алгоритмы, дозировки и сами препараты, влияющие на уровень липидов и АД, эндокринолог-исследователь следил за стандартизацией в группах.

Основные исходы исследования: снижение МТ на 5% и более по сравнению с исходным уровнем, уровня HbA_{1c} . Дополнительные исходы: уменьшение других антропометрических показателей (ИМТ, ОТ), снижение уровня АД, улучшение показателей липидного профиля (снижение уровней ОХ, ЛПНП, ТГ, повышение ЛПВП).

Клинические параметры измерялись следующими инструментами: измерение МТ с помощью медицинских напольных весов «МАССА-К» серии ВЭМ-150, модель ВЭМ-150, Россия; АД — электронным тонометром OMRON M2 Classic (HEM-7122-LRU), OMRON Healthcare Co. Ltd., Япония.

Биохимические исследования крови (глюкоза, инсулин, HbA_{1c} , холестерин (ХС), ЛПНП, ЛПВП, ТГ) проводили на биохимическом анализаторе Architect c8000 (Abbott Diagnostics, Abbott park, IL, США) стандартными наборами фирмы.

Статистический анализ

Для проведения статистического анализа использовался пакет статистических программ IBM® SPSS® Statistics version 19.0, США. Для качественных переменных использовался Chi-square; все количественные данные прошли проверку на нормальность распределений количественных переменных (Shapiro–Wilk test); к нормально распределенным переменным применялся двухфакторный дисперсионный анализ ANOVA, а к остальным — критерии Friedman test и Mann–Whitney U-test. Дисперсионный анализ ANOVA требовал равенства дисперсий, что было проверено с помощью Leuven's test, для повторных измерений проверялась также сферичность (Mauchley Sphericity Test, если $p < 0,05$, применялась поправка Huynh-Feldt). Уровень значимости был установлен на уровне $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен на заседании локального Этического комитета НАО «Медицинский университет Астана», протокол №4 от 20 декабря 2018 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ

За период наблюдения в исследование были включены 269 человек, которые соответствовали критериям включения. 54 человека отказались от участия в рандомизированном клиническом исследовании, а 15 пациентов были исключены после медицинского осмотра и дообследования (рис. 1).

Ослепленный статистик рандомизировал 200 человек на контрольную и экспериментальную группы. Максимальное количество человек в группе могло составить 50 за занятие из-за ограниченности количества специалистов вмешательства и вместимости помещения для физических занятий. Из когорты первого сеанса (50 человек в контрольной группе и 50 в группе вмешательства) 67 человек завершили полный цикл 24-недельного периода исследования. 33 человека были исключены из исследования из-за отсутствия наблюдения, отсутствия интереса и времени, а также некоторых заболеваний, упомянутых в критериях исключения (рис. 1). Когорта второй сессии была полностью

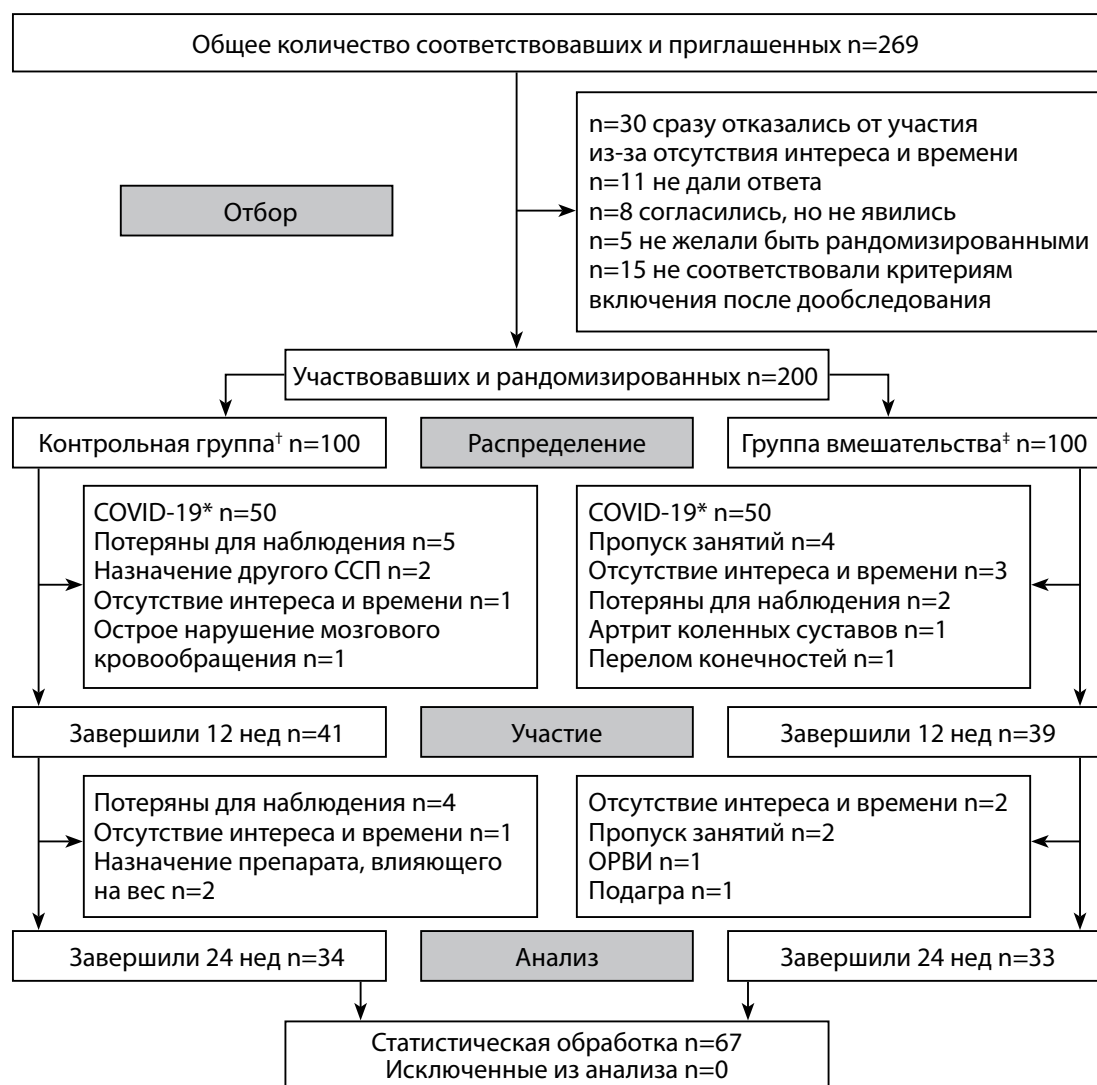


Рисунок 1. CONSORT Flow Diagram участия в исследовании. Блок-схема участия в исследовании (CONSORT flowchart).

Примечание. ССП — сахароснижающий препарат; ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция.

† стандартное лечение.

‡ структурированная программа нефармакологического лечения.

* причины, связанные с пандемией COVID-19: ограничение на передвижение граждан из групп риска, заболевание, смерть.

Таблица 1. Характеристики пациентов (n=67)

Характеристика	Группа вмешательства	Группа контроля	P-значение
N	33	34	-
Мужчины, n (%)	11 (33,3)	11 (32,4)	1,0 ³
Женщины, n (%)	22 (66,7)	22 (66,6)	1,0 ³
Длительность СД2 ² , годы	1,0 (2)	1,0 (2)	0,934 ⁵
Возраст ¹ , годы	52,9±4,4	53,9±4,3	0,336 ⁴
Рост ¹ , м	1,7±0,1	1,7±0,1	0,342 ⁴
Вес ¹ , кг	92,8±9,3	94,9±9,7	-
Вес ² , кг	90,4 (14)	93,9 (14)	0,254 ⁵
ИМТ ² , кг/м ²	33,51 (3,45)	33,2±2,4	0,531 ⁵
Окружность талии ² , м	0,96 (0,17)	1,04 (0,14)	0,404 ⁵
САД ¹ , мм рт.ст.	133,39±8,07	133,76±7,63	0,847 ⁴
ДАД ² , мм рт.ст.	84 (7)	84 (6,25)	0,748 ⁵
HbA _{1c} ¹ , %	6,43±0,27	6,5±0,3	-
HbA _{1c} ² , %	6,34 (0,48)	6,54 (0,61)	0,328 ⁵
Глюкоза натощак ¹ , ммоль/л	6,73±0,27	6,75±0,32	0,783 ⁴
Инсулин ² , мкЕд/мл	29,9 (6)	28,6 (3,75)	0,233 ⁵
НОМА-IR ²	9,02	8,55	0,518 ⁵
ОХ ² , ммоль/л	6,34 (1,66)	6,215 (1,72)	0,965 ⁵
ТГ ² , ммоль/л	3,62 (1,11)	3,905 (0,75)	0,201 ⁵
ЛПВП ¹ , ммоль/л	0,6±0,13	0,56±0,13	0,198 ⁴
ЛПНП ² , ммоль/л	5,1 (1,63)	5 (1,86)	0,721 ⁵

Примечание. СД2 — сахарный диабет 2 типа, ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, НОМА-IR — гомеостатическая модель для оценки резистентности к инсулину (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), ОХ — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности. Для нормально распределенных количественных переменных рассчитывались: ¹среднее ± стандартное отклонение, ⁴Т-критерий Стьюдента; для количественных переменных, не распределенных нормально, рассчитывались: ²медиана (межквартильный размах), ⁵критерий Манна-Уитни; для качественных переменных использовался ³Хи-квадрат.

исключена из-за пандемии COVID-19, строгой изоляции и социальных ограничений.

Медицинские и социальные характеристики участников описаны в табл. 1. Пациенты контрольной группы и группы вмешательства существенно не различаются ни по одному из показателей. Мужчин в обеих группах было 11, женщин в контрольной группе — 23, в группе вмешательства — 22. Средний возраст составил 53–54 года, средняя продолжительность СД2 в обеих группах до начала исследования — 1 год. Исходный процент HbA_{1c} в контрольной группе составил 6,54, а в группе вмешательства — 6,34, и они значимо не различались (p=0,329). Такая же тенденция наблюдается и по другой интересующей нас переменной — ИМТ, для контрольной группы — 33,2 кг/м² и для экспериментальной группы — 33,5 кг/м² (p=0,532).

Результаты статистической обработки полученных данных всех участников, завершивших исследование по протоколу, представлены в табл. 2 и 3. В результате проверки нормальности распределений количественных переменных переменные САД (мм рт.ст.), глюкоза натощак (ммоль/л), ЛПВП (ммоль/л) были распределены нормально во всех 3 точках наблюдения, к ним применялся критерий ANOVA для повторных измерений.

Структурированная программа немедикаментозного лечения, применявшаяся в экспериментальной груп-

пе, статистически значимо снижала уровень гликемии натощак как через 12, так и через 24 нед исследования, в то время как показатели САД и уровень ЛПВП значимо снизились лишь через 24 нед (табл. 2). При этом в контрольной группе не отмечалось значимых изменений ни по одному из показателей (рис. 2).

Показатели веса (кг), ИМТ (кг/м²), окружности талии (м), ДАД (мм рт.ст.), инсулина (мкЕд/мл), HbA_{1c} %, НОМА-IR, ХС (ммоль/л), ТГ (ммоль/л), ЛПНП (ммоль/л) не были распределены нормально, к ним применялись тесты Фридмана и Манна-Уитни.

МТ, ИМТ и ОТ значимо изменились как при межгрупповом, так и внутригрупповом сравнении (табл. 3). В конце периода исследования средний ИМТ для контрольной и экспериментальной групп составил 32,9 и 30 кг/м² соответственно (p=0,001). Исходно медиана МТ в группе вмешательства и контрольной группе составляла 90,4 и 93,9 кг соответственно. Через 6 мес после начала вмешательства медиана МТ в группе вмешательства снизилась на 5,53% от исходной и составила 85,4 кг, в то время как в контрольной группе масса изменилась незначительно — на 0,1%, до 93,8 кг. Показатели ДАД, НОМА-IR, HbA_{1c}, уровни ОХ, ТГ и ЛПНП в контрольной группе за период наблюдения существенно не изменились. С другой стороны, все показатели, за исключением уровней ТГ и ЛПНП, значительно снизились в группе вмешательства (рис. 3, 4).

Таблица 2. Динамика показателей систолического артериального давления, глюкозы натощак, липопротеидов высокой плотности (результаты двухфакторного дисперсионного анализа с повторными измерениями ANOVA)

Показатели	Группа			
	вмешательства Mean±SD	P-значение	контроля Mean±SD	P-значение
САД, мм рт.ст.	133,39±8,07	0,065	133,76±7,63	1,000
САД, мм рт.ст., через 12 нед	129,36±6,95		133,03±7,06	
САД, мм рт.ст.	133,39±8,07	0,038	133,76±7,63	0,975
САД, мм рт.ст., через 24 нед	129±5,88		132±7,36	
Глюкоза натощак, ммоль/л	6,73±0,27	0,003	6,75±0,32	1,000
Глюкоза натощак, ммоль/л, через 12 нед	6,52±0,25		6,73±0,34	
Глюкоза натощак, ммоль/л	6,73±0,27	<0,001	6,75±0,32	1,000
Глюкоза натощак, ммоль/л, через 24 нед	6,47±0,21		6,78±0,28	
ЛПВП, ммоль/л	0,6±0,13	0,777	0,56±0,13	1,000
ЛПВП, ммоль/л, через 12 нед	0,63±0,12		0,56±0,11	
ЛПВП, ммоль/л	0,6±0,13	0,021	0,56±0,13	1,000
ЛПВП, ммоль/л, через 24 нед	0,68±0,12		0,56±0,11	

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности.

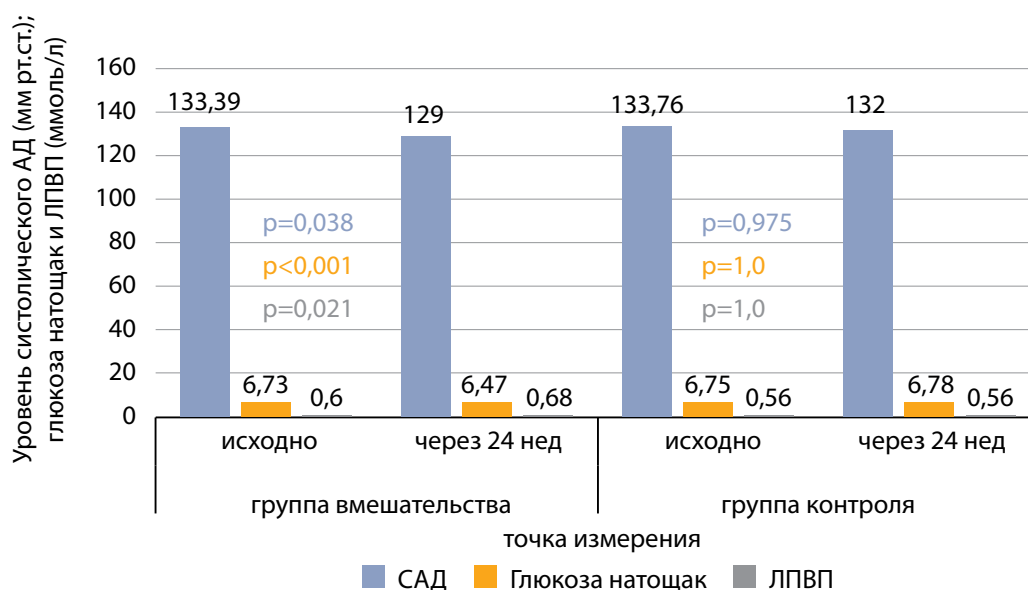


Рисунок 2. Изменение нормально распределенных показателей систолического артериального давления, глюкозы натощак, липопротеидов высокой плотности исходно и через 24 недели интервенции в группах вмешательства и контроля.

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности.

Среднее значение HbA_{1c} в контрольной группе за период наблюдения не изменилось ($Me=6,54$ и $p=0,703$), а в группе вмешательства снизилось статистически значимо — с $6,34$ до $6,22\%$ ($p<0,001$). Сниженное среднее значение HbA_{1c} как через 3, так и через 6 мес заметно отличалось от контрольной группы, $p=0,019$ и $p=0,003$ соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании оценивалось влияние 24-недельного курса структурированного немедикаментозного лечения на медицинские показатели пациентов с СД2, принимающих метформин. Исходные характеристики обеих групп статистически не отличались, что

свидетельствует об эффективной рандомизации. Программа, которая охватывала диету, физическую активность и обучение, значимо снизила показатели HbA_{1c} , уровня глюкозы натощак, ОХ, ХС ЛПВП, САД и ДАД, индекса НОМА-IR в группе вмешательства по сравнению с контрольной группой. С другой стороны, показатели ТГ и ХС ЛПНП значительно не изменились в обеих группах. Обращает внимание, что в обеих группах значимо снизились показатели МТ, ИМТ, ОТ и инсулина.

Репрезентативность выборок

Отбор пациентов производился из 3 медицинских учреждений, два из которых — городские поликлиники, третье — частный медицинский центр. Критерии исключения не включали какие-либо социально-

Таблица 3. Динамика антропометрических, гемодинамических, гормональных и биохимических показателей

Показатели		Группа вмешательства Me (IQR)	тест Фридмана р	Группа контроля Me (IQR)	тест Фридмана р	Тест Манна-Уитни р
МТ, кг	исходные данные	90,4 (14)	<0,001	93,9 (14)	0,008	0,254
	через 3 мес	86,6 (12,6)		94,7 (13,6)		0,006
	через 6 мес	85,4 (12,4)		93,8 (14,5)		0,001
ИМТ, кг/м ²	исходные данные	33,51 (3,45)	<0,001	33,205 (3,04)	0,001	0,531
	через 3 мес	31,47 (3,285)		32,91 (2,95)		0,006
	через 6 мес	31,09 (3,38)		32,875 (3,18)		0,001
ДАД, мм рт.ст	исходные данные	84 (7)	0,002	84 (6,25)	0,861	0,748
	через 3 мес	82 (6)		84,5 (7)		0,016
	через 6 мес	83 (4)		84 (5,25)		0,033
ОТ, м	исходные данные	0,96 (0,17)	<0,001	1,04 (0,14)	0,004	0,404
	через 3 мес	0,95 (0,17)		1,035 (0,14)		0,108
	через 6 мес	0,94 (0,17)		1,025 (0,15)		0,052
Инсулин мкЕд/мл	исходные данные	29,9 (6)	<0,001	28,6 (3,75)	0,007	0,233
	через 3 мес	28,1 (5)		27,95 (4,03)		0,697
	через 6 мес	27,7 (5)		28,45 (3,88)		0,221
НОМА-IR	исходные данные	9,02 (2,265)	<0,001	8,55 (1,74)	0,327	0,518
	через 3 мес	8,32 (1,81)		8,43 (1,98)		0,194
	через 6 мес	8,16 (1,58)		8,485 (1,63)		0,034
HbA _{1c} , %	исходные данные	6,34 (0,48)	<0,001	6,54 (0,61)	0,703	0,328
	через 3 мес	6,25 (0,34)		6,49 (0,5)		0,019
	через 6 мес	6,22 (0,32)		6,535 (0,59)		0,003
ОХ, ммоль/л	исходные данные	6,34 (1,66)	<0,001	6,215 (1,72)	0,334	0,965
	через 3 мес	6,3 (1,41)		6,25 (1,53)		0,404
	через 6 мес	6,2 (1,3)		6,26 (1,51)		0,377
ТГ, ммоль/л	исходные данные	3,62 (1,11)	0,124	3,905 (0,75)	0,237	0,201
	через 3 мес	3,62 (1,15)		3,92 (0,75)		0,044
	через 6 мес	3,5 (1,13)		4 (0,62)		0,017
ЛПНП, ммоль/л	исходные данные	5,1 (1,63)	0,124	5 (1,86)	0,811	0,721
	через 3 мес	5,1 (1,56)		5,16 (1,69)		0,212
	через 6 мес	4,92 (1,55)		5,06 (1,77)		0,111

Примечание: МТ — масса тела; ИМТ — индекс массы тела; ДАД — диастолическое артериальное давление; ОТ — объем талии; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; ОХ — общий холестерин; ТГ — триглицериды; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности.

экономические факторы, чтобы сделать выборку более репрезентативной. Целью исследования было изучить влияние структурированного немедикаментозного лечения на пациентов среднего возраста, поэтому был выбран возрастной диапазон, отнесенный ВОЗ к категории «средний возраст». По данным регистра СД2 в РК, 36% всех больных СД2 составляют мужчины [3]. В текущем исследовании доля мужчин составляет 32–33%, что соответствует соотношению по стране.

Сопоставление с другими публикациями

Комплексное влияние диеты, физической активности и обучения в различных комбинациях на биохимический состав крови и МТ у больных СД2 многократно изучались ранее в других странах с большими

размерами выборки. Различные исследователи из Канады, Японии и Испании изучали влияние различных методик физических упражнений на медицинские характеристики пациентов в течение 6–12 мес и обнаружили, что уровень HbA_{1c} и МТ значительно снизились в группе вмешательства по сравнению с контрольной [13–17]. Это согласуется с результатами настоящей работы. Другие исследования показали эффективное влияние применения различных вариантов диетотерапии на основные показатели метаболического контроля при СД2 [16, 17]. Необходимость применения методов самоконтроля и обучения больных также доказала свою эффективность среди пациентов с СД2 и значительно повышала уровень приверженности проводимых программ [18–20].

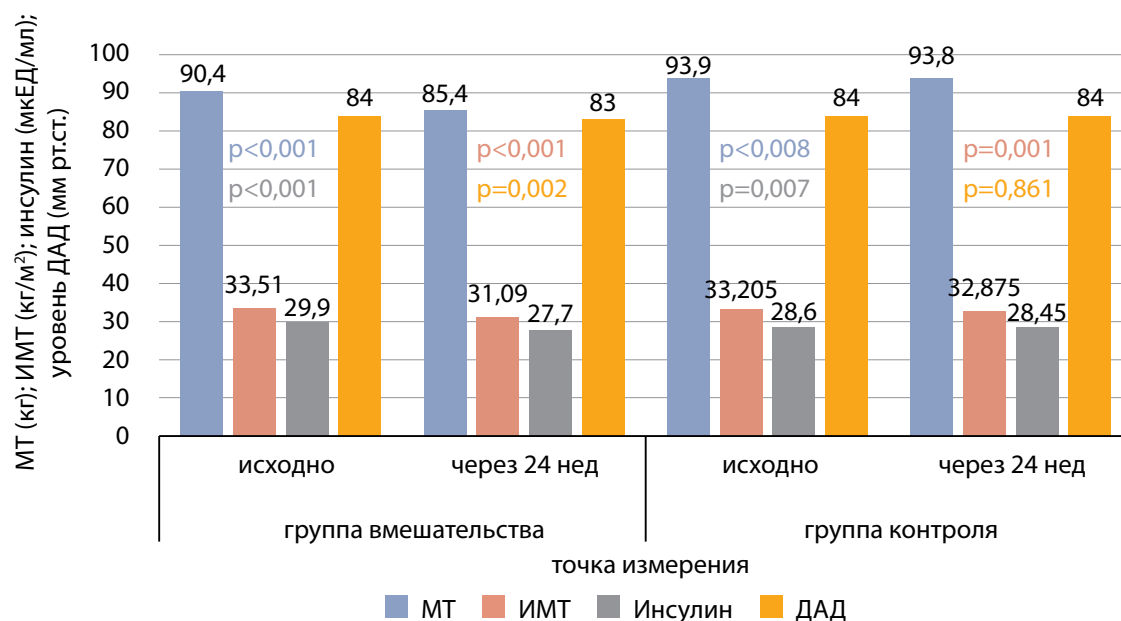


Рисунок 3. Изменение ненормально распределенных показателей массы тела, индекса массы тела, инсулина, диастолического артериального давления исходно и через 24 недели интервенции в группах вмешательства и контроля.

Примечание: MT — масса тела; ИМТ — индекс массы тела; ДАД — диастолическое артериальное давление.

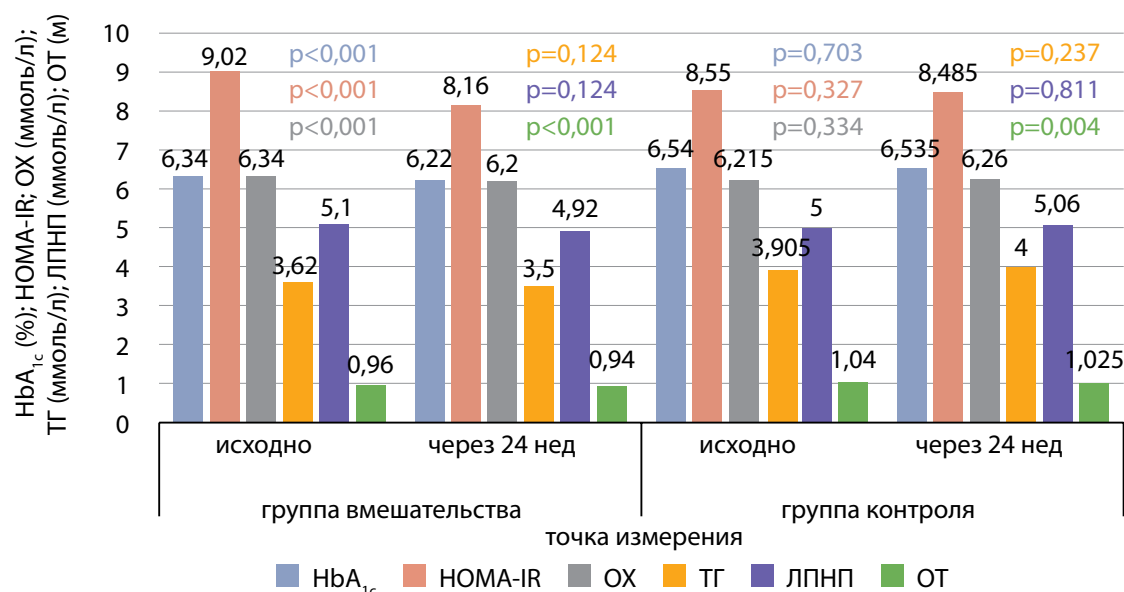


Рисунок 4. Изменение ненормально распределенных показателей гликированного гемоглобина, HOMA-IR, общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности и окружности талии исходно и через 24 недели интервенции в группах вмешательства и контроля.

Примечание: HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; ОХ — общий холестерин; ТГ — триглицериды; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ОТ — объем талии.

Однако одним из самых масштабных с точки зрения количества вовлеченных пациентов и длительности наблюдения среди множества проведенных исследований в области влияния изменения образа жизни на контроль течения болезни, бесспорно, является программа Why WAIT [9]. Соединенные Штаты Америки — одна из первых в мире стран с развитой системой здравоохранения, столкнувшаяся с проблемой морбидного ожирения, поэтому, несмотря на то, что исследование было начато более 20 лет назад, его результаты и выводы не потеряли свою актуальность и сопоставимы с нашим исследованием по основному параметру — снижению МТ более 5%. Однако в программе Why WAIT отсутствовала группа контроля, что затрудняет сравнение программы с другими аналогичными программами. Российским аналогом подобной комплексной про-

граммы стала валидированная для жителей России программа «Жизнь легка», проведенная как многоцентровое исследование с группой контроля и более персонализированным подходом к выбору физических нагрузок [10]. Обращает на себя внимание высокая комплаентность пациентов: почти все вовлеченные пациенты смогли завершить исследование, что является одним из главных отличий от проведенного нами исследования. Однако ограничением в проведенном в России исследовании является отсутствие рандомизации. Также не принимался во внимание тип фармакологической терапии СД2, что могло повлиять на полученные результаты. В своем исследовании мы постарались устранить данные ограничения, однако ввиду мировых форс-мажорных ограничений, связанных с пандемией COVID-19, не в полной мере удалось реализовать

достаточную выборку пациентов. Сильной стороной нашей программы вмешательства можно также назвать максимальную персонализацию рациональной диетотерапии для пациентов с СД2 с учетом национальных и климато-географических особенностей Казахстана, что, по мнению авторов, должно повысить уровень приверженности нефармакологическому лечению пациентов в долгосрочной перспективе, а также использование доступного вида физической активности, не требующей дополнительных финансовых затрат и дающей возможности заниматься дома в любую погоду, персонализировать объем физической нагрузки количеством повторений и общим разнообразием упражнений.

Результаты проведенного исследования сопоставимы с аналогичными исследованиями, подразумевающими активное вмешательство в изменение образа жизни больных с избыточной МТ и СД2, что позволяет рекомендовать дальнейшее более расширенное изучение разработанной структурированной программы и внедрение ее в практическое здравоохранение РК.

Клиническая значимость результатов

По данным информационной системы «Национальный регистр сахарного диабета» МЗ РК, заболеваемость СД в РК в 2018–2020 гг. увеличилась на 12,1% [3]. Несмотря на то что существует несколько вариантов фармакологического лечения, немедикаментозное лечение, которое включает диетические привычки и физическую активность, должно быть выбрано в качестве первого варианта лечения. Введенная здесь программа вмешательства оказалась превосходящей гликемический контроль и ИМТ, а также улучшила другие биохимические маркеры пациентов. Результаты данного исследования могут быть использованы для усовершенствования клинического протокола диагностики и лечения СД2 в Казахстане.

Ограничения исследования

Завершенное исследование имеет ряд ограничений. В связи с пандемией COVID-19 100 рандомизированных пациентов, соответствовавших критериям включения и исключения, начавших программу, не смогли завершить свое участие. Соответственно, их данные не включались в статистическую обработку. К началу 2022 г. в Казахстане все еще действуют постановления, рекомендуемые избегать мест массового скопления людей пациентам из групп риска. Также обращает на себя внимание целесообразность разделения пациентов на группы с выделением европеоидной и азиатской популяций из-за различий рекомендаций по целевому значению ИМТ. Необходимо отметить, что участники опытной и контрольной групп не были сопоставимы по дозе принимаемого метформина, а также группы не были стандартизированы по другим принимаемым фармакологическим препаратам, влияющим на АД и параметры липидного спектра, что могло повлиять на результаты программы вмешательства.

К ограничениям проведенного исследования можно также отнести включение в программу только жителей столицы из-за ограниченной доступности программы очного вмешательства одним городом.

Направления дальнейших исследований

Это исследование вызывает озабоченность по поводу одной из самых серьезных проблем общественного

здравоохранения не только в Казахстане, но и во всем мире. Хотя размер выборки в каждой группе составлял более 30 человек, увеличение числа участников могло повысить репрезентативность и значимость представленной структурированной программы немедикаментозного лечения. Дальнейшие исследования могут быть проведены с привлечением большего количества участников из разных областей Казахстана, сопоставлены дозы метформина, а также антигипертензивная и липидснижающая терапии в экспериментальной и контрольной группах, разделение групп на европеоидную и азиатскую популяции. По результатам проведенного исследования очевидно требуются дальнейшее изучение и изыскание альтернативных путей повышения приверженности пациентов к изменению образа жизни, активному участию в управлении собственным заболеванием и долгосрочному соблюдению рекомендаций программы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Это первое исследование в Казахстане, в котором представлено влияние структурированной программы немедикаментозного лечения на пациентов с СД2. Программа охватывала аспекты диеты, самоконтроля и физической активности, что способствовало улучшению гликемического контроля и снижению МТ. Проспективное рандомизированное клиническое исследование показало, что через 6 мес оба медицинских показателя значительно снизились в группе вмешательства по сравнению с контрольной.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено по инициативе авторов. Частично за счет средств гранта Министерства образования и науки РК «Разработка и внедрение системы повышения качества жизни граждан за счет профилактики заболеваний и оптимизации питания в зависимости от периода жизни» на 2018–2020 гг.

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

Участие авторов. Ли В.В., Даленов Е.Д. — получение клинических данных, проведение занятий с пациентами в исследовании, составление текста рукописи; Ким С.В., Ким И.С. — существенный вклад в концепцию исследования, статистическая обработка результатов исследования и их интерпретация, редактирование текста рукописи; Тарджибаева С.К., Сливкина Н.В. — получение данных исследования: проведение занятий с пациентами, редактирование текста рукописи; Дзеранова Л.К., Базарова А.В. — концепция и дизайн исследования, интерпретация результатов исследования, редактирование и окончательное утверждение 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 главному врачу ГКП на ПХВ «Городская поликлиника №4» г. Астаны С.А. Шаймерденову, главному врачу ГКП на ПХВ «Городская поликлиника №5» г. Астаны А.Ж. Табулдиной за содействие в наборе пациентов для участия в исследовании, главному врачу медицинского центра «Центр профилактической медицины и продления жизни» Мухамеджанову А.Е. за предоставление помещений для проведения занятий с пациентами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Marx N. Neue ESC-Leitlinie 2019 „Diabetes, Prädiabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen“. *Herz*. 2019;44(8):684-687. doi: <https://doi.org/10.1007/s00059-019-04860-8>
- IDF Diabetes Atlas 9th edition 2019. EUROPE. [Internet]. *EUROPE*. Available from: www.diabetesatlas.org [cited 20/11/2022].
- Электронный национальный регистр сахарного диабета республики Казахстан. [Elektronnyi natsional'nyi registr sakhnogo diabeta respubliki Kazakhstan. (In Russ.)]. Доступно по: <https://www.eisz.kz/login?ReturnUrl=%2F> [ссылка активна на 25.02.2022].
- Johnson EL, Feldman H, Butts A, et al. Standards of Medical Care in Diabetes — 2019 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes*. 2019;37(1):11-34. doi: <https://doi.org/10.2337/CD18-0105>
- Colosia A, Khan S, Palencia R. Prevalence of hypertension and obesity in patients with type 2 diabetes mellitus in observational studies: a systematic literature review. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther*. September 2013;327. doi: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S51325>
- Wing RR, Lang W, Wadden TA, et al. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(7):1481-1486. doi: <https://doi.org/10.2337/DC10-2415>
- Baum A, Scarpa J, Bruzelius E, et al. Targeting weight loss interventions to reduce cardiovascular complications of type 2 diabetes: a machine learning-based post-hoc analysis of heterogeneous treatment effects in the Look AHEAD trial. *lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(10):808-815. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30176-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30176-6)
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: Клинические рекомендации (Вып. 9) // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №51. — С.1-144. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(51):1-144. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM22151>
- Hamdy O. Diabetes weight management in clinical practice—the why WAIT model. *US Endocrinol*. 2008;4(2):49-54. doi: <https://doi.org/10.17925/USE.2008.04.2.49>
- Motkova SI, Savelyeva LV, Rudina LM, et al. Multidisciplinary lifestyle management approach in patients with type 2 diabetes mellitus in real clinical practice. Results of application “Life is easy” programme in Russia. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(2):115-126. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10001-7670>
- Ли В.В., Базарова А.В., Даленов Е.Д., Ким С.В. Влияние нефармакологических методов лечения сахарного диабета 2 типа на удовлетворенность лечением и психологическую тревожность пациентов // *Валеология: Здоровье, Болезнь, Выводение*. — 2020 — №3. — С. 72-75. [Li VV, Bazarova AV, Dalenov ED, Kim SV. Influence of non-pharmacological methods of treatment of type 2 diabetes on satisfaction with therapy and psychological anxiety of patients. *Valeology: Health — Illness — recovery*. 2020;3:72-75. (In Russ.)].
- Клинический протокол диагностики и лечения «Сахарный диабет 2 типа» (одобрен Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 2 июля 2020 г. протокол № 103). [Klinicheskii protokol diagnostiki i lecheniia «Sakharnyi diabet 2 tipa» (odobren Ob»edinennoi komissiei po kachestvu meditsinskikh uslug Ministerstva zdравookhraneniia Respubliki Kazakhstan ot 2 iul'ia 2020 g. protokol № 103). (In Russ.)]. Доступно по: https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=34449785&pos=6;-108#pos=6;-108 [Ссылка активна на 03.03.2022].
- Larose J, Sigal RJ, Khandwala F, et al. Associations between physical fitness and HbA1c in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2011;54(1):93-102. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1941-3>
- Ferrer-García JC, Sánchez López P, Pablos-Abella C, et al. Beneficios de un programa ambulatorio de ejercicio físico en sujetos mayores con diabetes mellitus tipo 2. *Endocrinol Nutr*. 2011;58(8):387-394. doi: <https://doi.org/10.1016/J.ENDONU.2011.05.010>
- Okada S, Hiuge A, Makino H, et al. Effect of exercise intervention on endothelial function and incidence of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *J Atheroscler Thromb*. 2010;17(8):828-833. doi: <https://doi.org/10.5551/JAT.3798>
- Kahleova H, Matoulek M, Malinska H, et al. Vegetarian diet improves insulin resistance and oxidative stress markers more than conventional diet in subjects with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2011;28(5):549-559. doi: <https://doi.org/10.1111/J.1464-5491.2010.03209.X>
- Stenvers DJ, Schouten LJ, Jurgens J, et al. Breakfast replacement with a low-glycaemic response liquid formula in patients with type 2 diabetes: a randomised clinical trial. *Br J Nutr*. 2014;112(4):504-512. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114514001123>
- Schauer PR, Mingrone G, Ikramuddin S, Wolfe B. Clinical Outcomes of Metabolic Surgery: Efficacy of Glycemic Control, Weight Loss, and Remission of Diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39(6):902-911. doi: <https://doi.org/10.2337/DC16-0382>
- Steven S, Hollingsworth KG, Al-Mrabeh A, et al. Very Low-Calorie Diet and 6 Months of Weight Stability in Type 2 Diabetes: Pathophysiological Changes in Responders and Nonresponders. *Diabetes Care*. 2016;39(5):808-815. doi: <https://doi.org/10.2337/DC15-1942>
- Rothberg AE, McEwen LN, Kraftson AT, et al. Very-low-energy diet for type 2 diabetes: an underutilized therapy? *J Diabetes Complications*. 2014;28(4):506-510. doi: <https://doi.org/10.1016/J.JDIACOMP.2014.03.014>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Ли Виктория Валерьевна**, PhD докторант [Viktoriya V. Li, PhD student]; адрес: Республика Казахстан, 010010, Астана, ул. Оленты, д. 11 [address: 11 Olenty street, 010010 Astana, Kazakhstan]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7582-490X>; Researcher ID: AET-0524-2022; e-mail: liviktoria0509@gmail.com

Даленов Ерболат Дербисалиевич, д.м.н., профессор [Yerbolat D. Dalenov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7009-583X>; e-mail: dalenov.e@amu.kz

Дзеранова Лариса Константиновна, д.м.н, главный научный сотрудник [Larisa K. Dzeranova, MD, PhD, chief research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-4619>; e-mail: dzeranovalk@yandex.ru

Ким Светлана Валентиновна, к.м.н., доцент [Svetlana V. Kim, PhD, Associate Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0145-9150>; Researcher ID: AAN-1692-2022; Scopus Author ID 57428997700; eLibrary SPIN: 8830-4181; e-mail: kurmangalieva.kim@mail.ru

Базарова Анна Викентьевна, к.м.н., доцент [Anna V. Bazarova, PhD, Associate Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6518-7174>; e-mail: bazarova.a@gmail.com

Тарджибаева Сауле Кенесбековна, к.м.н., доцент [Saule K. Tardjibayeva, PhD, Associate Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4150-7997>; eLibrary SPIN: 8715-3774; e-mail: sauletard@gmail.com

Сливкина Наталья Владимировна, д.м.н., профессор [Nataliya V. Slivkina, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8165-0114>; e-mail: cardio_slivkina@mail.ru

Ким Ирина Сергеевна, PhD докторант [Irina S. Kim, PhD student]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0304-3156>; Researcher ID: AAN-1715-2022; Scopus Author ID: 57217194142; e-mail: irina.kim.90@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Ли В.В., Даленов Е.Д., Дзеранова Л.К., Ким С.В., Базарова А.В., Тарджибаева С.К., Сливкина Н.В., Ким И.С. Влияние структурированной программы нефармакологического лечения на уровень гликированного гемоглобина и массу тела у больных сахарным диабетом 2 типа: рандомизированное контролируемое исследование // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №6. — С. 523-534. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12882>

TO CITE THIS ARTICLE:

Li VV, Dalenov YD, Dzeranova LK, Kim SV, Bazarova AV, Tarjibayeva SK, Slivkina NV, Kim IS. The effect of a structured non-pharmacological treatment of type 2 diabetes on glycated hemoglobin and body weight: a randomized controlled trial. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(6):523-534. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12882>

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПЕРЕКРЕСТКИ



© О.В. Цыганкова^{1,2}, Н.Е. Евдокимова^{1*}, В.В. Веретюк², Л.Д. Латынцева¹, А.С. Аметов³

¹Научно-исследовательский институт терапии и профилактической терапии — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск

²Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск

³Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва

Инсулинорезистентность, являющаяся фундаментальным патогенетическим фактором предиабета, тесно связана с абдоминальным ожирением, с одной стороны, и развитием сердечно-сосудистых заболеваний, хронической сердечной недостаточности (ХСН), — с другой. Патогенетическая роль инсулинорезистентности многогранна и заключается в акселерации атеросклероза, формировании гипертрофии миокарда левого желудочка, в том числе через механизмы, не зависящие от артериального давления, а также развитии его диастолической дисфункции. Последняя является отправной точкой для старта ХСН с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ).

По сравнению с пациентами с ХСН со сниженной фракцией выброса наличие ХСНсФВ определяет большую частоту госпитализаций не в связи с декомпенсацией сердечной недостаточности, а из-за сопутствующих заболеваний, таких как дестабилизация течения артериальной гипертензии, декомпенсация сахарного диабета 2 типа, курация которых в целом оказывает большее влияние с точки зрения улучшения прогноза. Таким образом, у пациентов с предиабетом и ХСНсФВ коррекция инсулинорезистентности как первопричины и триггера кардиометаболических нарушений потенциально может улучшить не только показатели инсулин-глюкозного гомеостаза, но и параметры диастолической функции миокарда. Данный литературный обзор посвящен накопленному опыту применения метформина как «стратегического» антидиабетического препарата при ХСНсФВ и рассмотрению потенциально новых точек его приложения в роли протектора сердечно-сосудистой системы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инсулинорезистентность; сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; предиабет; абдоминальное ожирение; метформин

INSULIN RESISTANCE AND HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION. PATHOGENETIC AND THERAPEUTIC CROSSROADS

© Oksana V. Tsygankova^{1,2}, Natalia E. Evdokimova^{1*}, Varvara V. Veretyuk², Lyudmila D. Latyntseva¹, Aleksander S. Ametov³

¹Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Insulin resistance, which is a fundamental pathogenetic factor of prediabetes, is closely associated with abdominal obesity on the one hand and the development of cardiovascular diseases, heart failure (HF), on the other. The pathogenetic role of insulin resistance is multifaceted and consists in the acceleration of atherosclerosis, the formation of left ventricular myocardial hypertrophy, including through mechanisms that do not depend on blood pressure, as well as the development of its diastolic dysfunction. The latter is the starting point for starting HF with preserved ejection fraction (HFpEF).

Compared with patients with HF with reduced ejection fraction, the presence of HFpEF determines a higher frequency of hospitalizations not due to decompensation of heart failure, but due to concomitant diseases, such as destabilization of the course of arterial hypertension, decompensation of type 2 diabetes mellitus, curative of which, in general, has a greater impact in terms of improving prognosis. Thus, in patients with prediabetes and HFpEF, the correction of insulin resistance as the underlying cause and trigger of cardiometabolic disorders can potentially improve not only insulin-glucose homeostasis, but also the parameters of myocardial diastolic function. This literature review is devoted to the accumulated experience of using metformin as a «strategic» antidiabetic drug in HFpEF and considering potential new points of its application as a protector of the cardiovascular system.

KEYWORDS: insulin resistance; heart failure with preserved ejection fraction; prediabetes; abdominal obesity; metformin

ВВЕДЕНИЕ

Проблемы хронической сердечной недостаточности (ХСН) приобретают все большую значимость в связи с возрастающим распространением сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), результирующих ее развитием, а также воздействием на миокард различных метаболических факторов, ожирения, эндокринных дисфункций, вклад которых нарастает лавинообразно, а также цитотоксических лекарственных препаратов, промышленных поллютантов. Выделение в актуальных клинических рекомендациях в рамках ХСН инструментальных фенотипов с сохраненной, умеренно сниженной и низкой фракцией выброса (ФВ) позволяет ранжировать доказательную базу и выделить группы пациентов с предпочтительными стратегиями медикаментозного вмешательства, направленными на достижение 6 целей лечения пациентов с ХСН и, прежде всего, снижение общей смертности [1]. В структуре ХСН все больший интерес в последние годы уделяется изучению ХСН с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) левого желудочка (ЛЖ), что обусловлено как широкой распространенностью, так и трудностями диагностики этого состояния. Риск смерти у пациентов с ХСНсФВ возрастает с увеличением бремени сопутствующих заболеваний [2]. Отдельного внимания заслуживает тот факт, что, в отличие от ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (ХСНнФВ), при которой общепринятые алгоритмы лечения могут значительно улучшить прогноз, при ХСНсФВ этого не наблюдается, возможно, в связи с недостаточно изученными звеньями патогенеза данного процесса и гетерогенностью пациентов [3, 4].

Роль сопутствующей патологии при ХСНсФВ, в частности, нарушений углеводного обмена (НУО), абдоминального ожирения, в последние годы широко обсуждается с позиций выделения особого фенотипа ХСН у таких пациентов [1]. Действительно, инсулинорезистентность, являющаяся ключевым патогенетическим драйвером предиабета, тесно связана с абдоминальным ожирением, с одной стороны, и коррелирует с развитием ХСН, прежде всего с ХСНсФВ, — с другой [5]. Метформин как классический инсулинсенситайзер может назначаться на протяжении всего континуума дисгликемии, выполняя плейотропную роль кардиоваскулярного протектора. В то же время, несмотря на обилие данных нерандомизированных, наблюдательных протоколов, регистров, в досье препарата отсутствуют рандомизированные плацебо-контролируемые исследования, изучающие его эффекты у пациентов с предиабетом и ХСНсФВ. Освещению накопленного пула данных по данной проблематике, а также нерешенных, острых вопросов кардиометаболических патогенетических перекрестков инсулинорезистентности и ХСН и посвящен настоящий обзор.

РОЛЬ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА

Пациенты с ХСН являются уязвимой группой в плане развития НУО: сахарного диабета 2 типа (СД2) и предиабета [6]. Так, по разным источникам, СД2 встречается у пациентов с ХСН в 12–46% случаев [7, 8]. В ходе исследования PARADIGM-HF среди 8399 больных с ХСНнФВ II–IV функ-

циональных классов (NYHA) распространенность латентных НУО оказалась весьма значительной, составив 38%: впервые выявленный предиабет — 25% и СД2 de novo — 13% [9]. Аналогичным образом, высокая распространенность предиабета была продемонстрирована у пациентов с ХСНнФВ в исследовании S.V. Arnold и соавт. (2019), что также было связано с худшими кардиологическими исходами по сравнению с теми, кто имел нормогликемию [10]. Стоит отметить, что о распространенности НУО среди больных ХСНсФВ известно гораздо меньше. Результаты исследования PARAGON-HF, опубликованные в 2021 г., позволили изучить частоту встречаемости СД2 и предиабета в большой многонациональной когорте пациентов с ХСНсФВ [11]. Из 4796 обследованных 2388 (49,8%) страдали СД2, у 334 (14% «диабетической» когорты) диагноз был установлен впервые. Кроме того, 874 пациента (18% общего количества) составили лица с предиабетом. Только 1534 (32,2%) имели нормальный уровень гликированного гемоглобина. Известно, что наличие НУО увеличивает риск смерти и госпитализаций в связи с декомпенсацией течения ХСН как при ХСНнФВ, так и при ХСНсФВ [12]. Помимо этого, верна и обратная зависимость — предиабет или СД2 эскалируют риски развития ХСН [13].

Наличие НУО ассоциировано с высокой распространенностью таких значимых факторов риска ХСН, как артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) [14]. У половины пациентов с СД2 в возрасте старше 40 лет возникает по меньшей мере одно ССЗ [15]. Вместе с тем уже с этапа недиабетической гипергликемии фиксируются структурные изменения миокарда [12, 16]. Таким образом, НУО и ХСН — два хронических сопутствующих взаимоотношающихся состояния, которые не могут рассматриваться как две отдельные сущности, обсуждаемые изолированно. Наблюдаемая коморбидность НУО и ХСН может быть объяснена посредством нескольких механизмов. НУО влияют на метаболизм глюкозы и жирных кислот в миокарде [17], что ведет к накоплению триглицеридов в кардиомиоцитах и, через механизмы липотоксичности, — к ухудшению сократимости [18, 19], увеличивается внутриклеточная концентрация кальция [20], ускоряется развитие коронарного атеросклероза [21], микрососудистой дисфункции [22, 23], нейрогормональной дисрегуляции [17, 22], увеличивается сердечный фиброз [12]. Множественное сочетание этих патофизиологических аномалий увеличивает риск развития сердечной дисфункции и добавляет нагрузку на уже обремененный миокард. В то же время пациенты с ХСН характеризуются нарушенным метаболизмом глюкозы и высокими показателями резистентности к инсулину, что еще более увеличивает риск развития несостоятельности миокарда [18]. В связи с этим ключевая роль в континууме ХСН и НУО многими авторами отдается инсулинорезистентности [12, 18, 22].

Важный механизм, посредством которого гипергликемия может способствовать развитию ХСН, связан с повышенной выработкой конечных продуктов гликирования (рис. 1) [12]. Подвергшиеся гликированию белки и углеводы взаимодействуют со специфическими рецепторами конечных продуктов гликирования и активируют их, запуская выработку активных форм кислорода, которые, в свою очередь, вызывают воспаление как в миокарде, так и в микроциркуляторном русле, инициируя

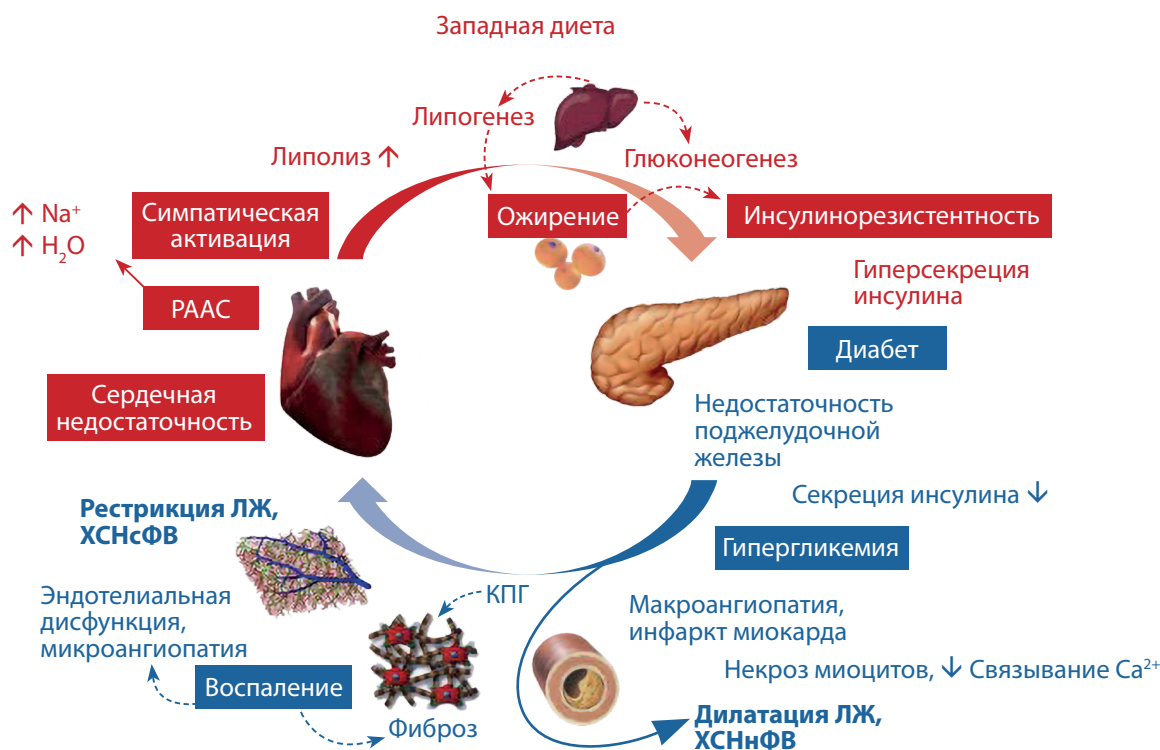


Рисунок 1. Порочный круг между нарушениями углеводного обмена и хронической сердечной недостаточностью (адаптировано по E. Braunwald [12]).

Примечание: РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система; ЛЖ — левый желудочек; ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса; КПГ — конечные продукты гликирования.

и поддерживая процессы эндотелиальной дисфункции. Самоподдерживающиеся процессы окислительного стресса и воспаления приводят к апоптозу кардиомиоцитов [17], дисфункции митохондрий, в результате чего снижается выработка аденозинтрифосфата, выполняющего основную энергетическую роль в клетке, снижается поглощение кальция саркоплазматическим ретикуломом, что уменьшает силу сокращения сердца, то есть формируется и закрепляется отрицательный инотропный эффект [21]. Высокие концентрации конечных продуктов гликирования приводят и к органическим изменениям — развивается интерстициальный фиброз миокарда. Все эти факторы в совокупности определяют высокие риски развития ХСНсФВ [17]. С другой стороны, патогенез ХСНсФВ тесно связан и с классическими путями развития ХСН — активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, приводящей к задержке ионов натрия и воды, а также симпатической нервной системы, стимулирующей липолиз, что в сочетании с диетой «по западному образцу» и ожирением приводит к инсулинорезистентности или усугубляет уже имеющуюся, тем самым замыкая порочный круг [12].

Важно понимать, что механизмы формирования эндотелиальной дисфункции (сосудистое ремоделирование, накопление висцеральной (в т.ч. периваскулярной) жировой ткани, гипергликемия) начинают реализовываться задолго до развития СД2, уже на стадии инсулинорезистентности и предиабета [9, 16]. Ряд авторов описывают инсулинорезистентность как автономный, независимый от ранее установленных фактор риска развития ХСН [24, 25]. Все это дает возможность рассматривать снижение чувствительности к инсулину как патогенетическую мишень в лечении пациентов с НУО и ХСНсФВ.

ВИСЦЕРАЛЬНОЕ ОЖИРЕНИЕ КАК ОСНОВНОЕ ЗВЕНО В ЦЕПИ РАЗВИТИЯ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА

В последние 10 лет появилось множество публикаций, свидетельствующих о том, что ожирение является важным причинным фактором развития ХСНсФВ, увеличивая эти риски более чем на 50%, поскольку оно привносит дополнительные патофизиологические механизмы, которые не наблюдаются у пациентов с ХСНсФВ и нормальным весом (рис. 2) [26, 27].

При ХСНсФВ, когда систолическая функция сохранена, но растяжимость сердца нарушена из-за воспаления и/или фиброза, задержка натрия и увеличение объема плазмы приводят к переполнению сердца кровью, а не к его дилатации [28]. У пациентов с висцеральным ожирением высокие концентрации адипокинов усиливают передачу сигналов через лептиновые рецепторы, что и способствует ретенции натрия за счет прямого действия на почечные каналцы, увеличения активности ренальных симпатических нервов и стимуляции выработки альдостерона, вызывая тем самым гиперактивность неприлизина на фоне потери уравновешивающих эффектов натрийуретических пептидов (рис. 3) [28–30]. Эти сложные нейрогуморальные взаимодействия приводят к увеличению объема плазмы, а также к неблагоприятному ремоделированию желудочков и фиброзу сердца [31]. В свою очередь, повышенная активность альдостерона и неприлизина, ассоциированная с ожирением, способствует адипогенезу и дисфункции адипоцитов, замыкая петлю положительной обратной связи [32].

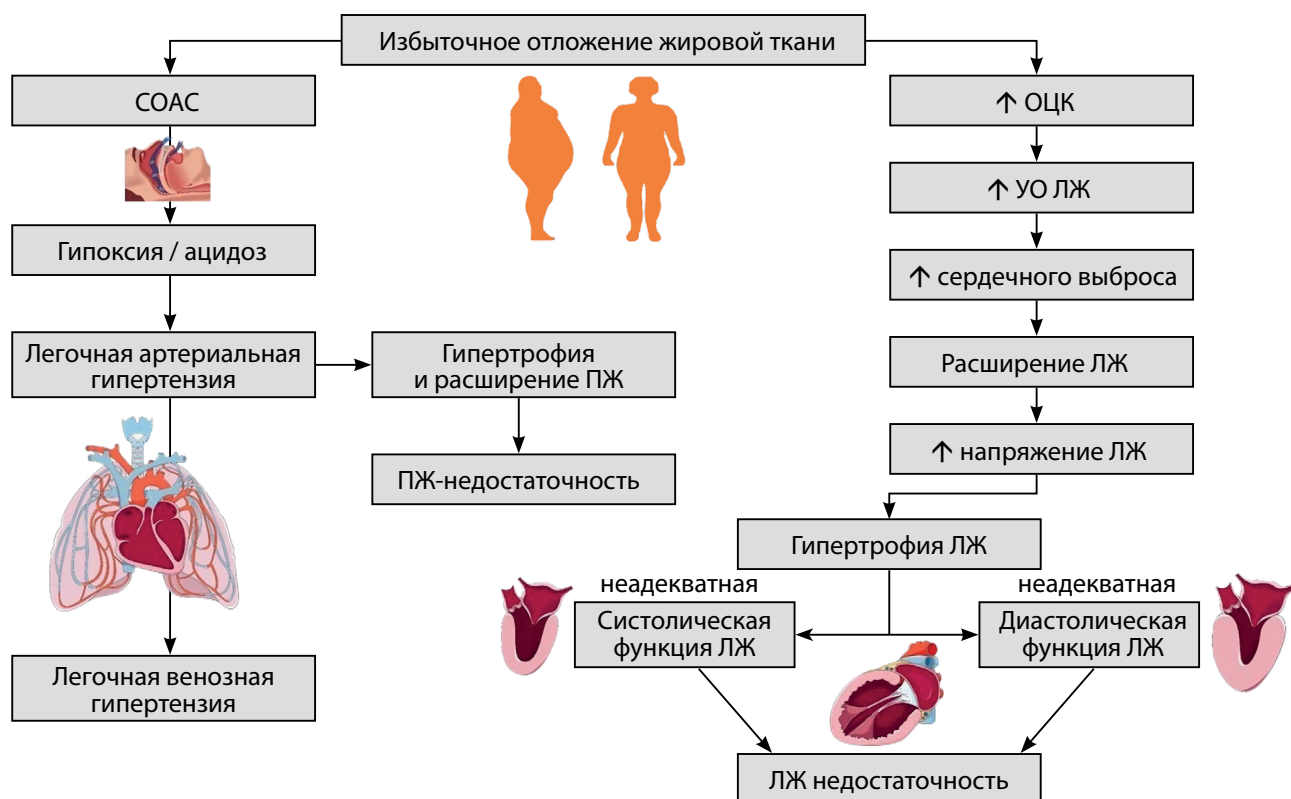


Рисунок 2. Механизмы развития легочной гипертензии и хронической сердечной недостаточности у пациентов с ожирением (адаптировано по W. Paulus et al. [2]).

Примечания: ОЦК — объем циркулирующей крови; УО — ударный объем; ЛЖ — левый желудочек; ПЖ — правый желудочек; СОАС — синдром обструктивного апноэ сна.

Результаты крупного наблюдательного исследования E.J. Rhee и соавт. (2020) показали связь между ожирением, гликемическим статусом и развитием ХСН. В рамках этого протокола 9 720 220 корейцев без ХСН, прошедшие Национальный скрининг здоровья, наблюдались в течение 6,3 года [34]. Участники с нарушенной толерантностью к глюкозе и СД2 показали значительно повышенный риск развития ХСН с любой ФВ ЛЖ (в 1,08 и 1,86 раза соответ-

ственно) по сравнению с участниками с нормогликемией. Вероятность развития ХСН была еще более высокой у пациентов с дефицитом массы тела (индекс массы тела (ИМТ) <18,5 кг/м²) и ожирением II степени в сравнении с теми, кто имел нормальный ИМТ. Кроме того, все большее внимание исследователей уделяется не самому факту наличия ожирения, а качественному составу и распределению жировой ткани в организме человека.

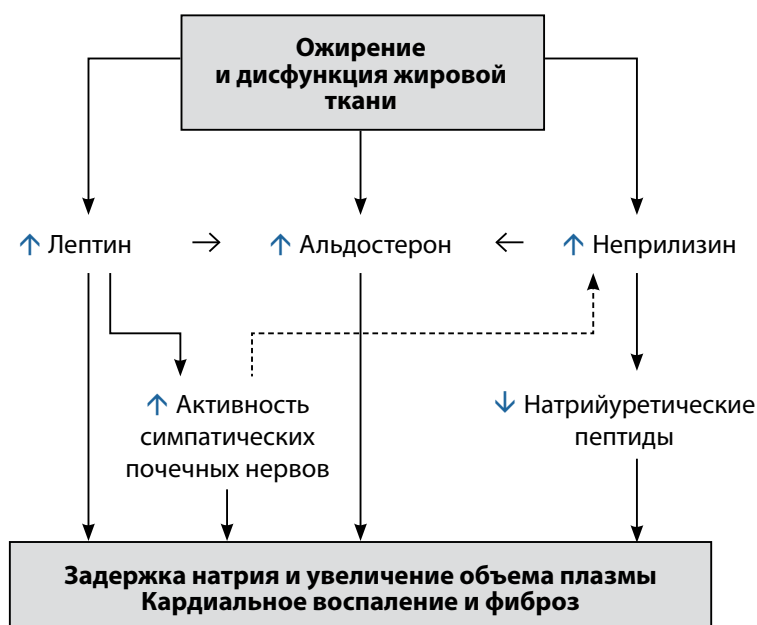


Рисунок 3. Ожирение и роль оси «лептин-альдостерон-неприлизин» в патогенезе хронической сердечной недостаточности (адаптировано по M. Packer [33]).

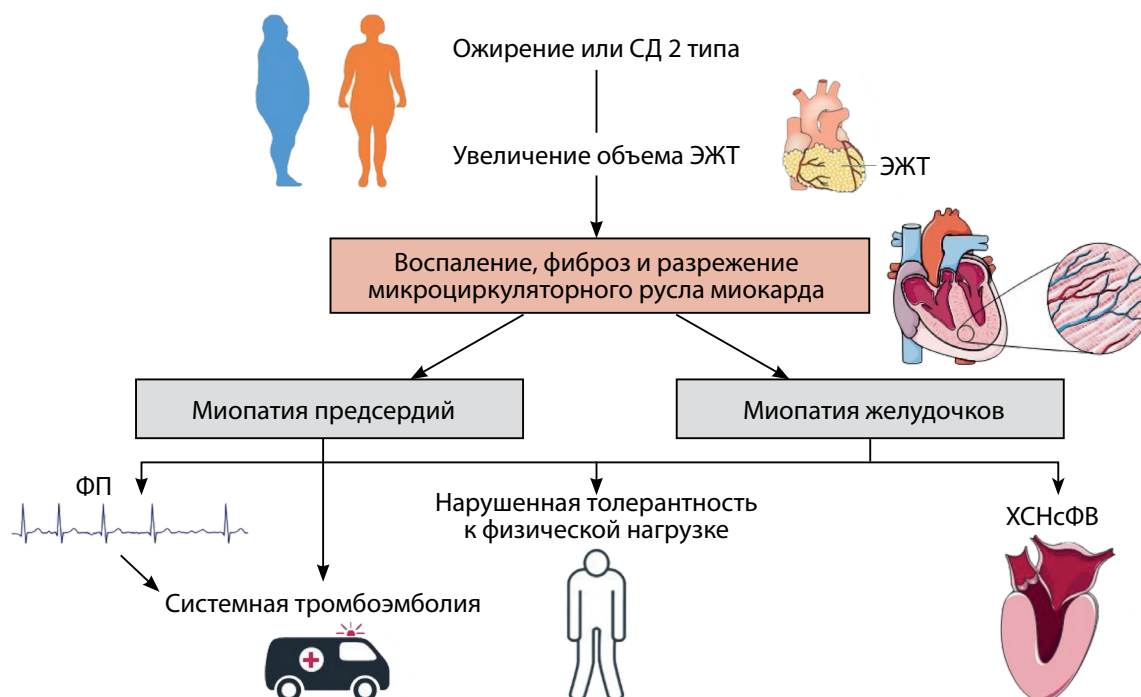


Рисунок 4. Механизмы развития и клинические эффекты миопатии предсердий и желудочков при ожирении (адаптировано по M. Packer [44]).

Примечание: СД — сахарный диабет; ЭЖТ — эпикардальная жировая ткань; ФП — фибрилляция предсердий; ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

Избыточное накопление интраабдоминального жира, независимо от массы тела, ведет к дислипидемии, инсулинорезистентности, АГ, увеличивает риск ИБС, ХСН, в том числе ХСНсФВ [35–37]. В продольном многоэтническом когортном исследовании (MESA Study) его величина, измеренная с помощью компьютерной томографии (КТ), предсказывала скорректированный риск госпитализаций по поводу ХСНсФВ, но не ХСНнФВ [38]. Избыточное количество висцерального жира может повышать риск развития ХСНсФВ даже среди тех, кто не имеет избыточного веса или ожирения, что актуализирует ограничения стандартной антропометрии [36]. Исследования, посвященные влиянию редукции интраабдоминального жира на параметры диастолической дисфункции, предотвращение новых случаев развития или госпитализаций, связанных с ухудшением течения ХСНсФВ, при литературном поиске нами не найдены.

Эпикардальная жировая ткань (ЭЖТ) — это стратегическое депо висцерального жира, экспрессирующее рецепторы глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), которое считают изменяемым кардиометаболическим фактором риска и терапевтической целью [39]. ЭЖТ можно измерить путем количественной оценки толщины эпикардального жира с использованием неинвазивных методов визуализации, которые включают двумерную трансторакальную эхокардиографию [40], КТ [41] и магнитно-резонансную томографию (МРТ), обеспечивающую максимальную воспроизводимость измерений по объему и толщине ЭЖТ [42]. В настоящее время особое внимание уделяется величине ЭЖТ при ХСНсФВ, поскольку выявлена связь данного показателя с параметрами диастолической дисфункции ЛЖ [43]. На рис. 4 продемонстрирована связь между метаболическими нарушениями, в частности, увеличенным объемом ЭЖТ, и развитием миопатии желудочков и предсердий, приводящей к формированию фибрилляции предсердий (ФП) и ХСНсФВ [44]. Таким образом, по сравнению с вели-

чиной подкожного жира, скопление висцерального жира в депо (в том числе интраабдоминальном и эпикардальном) привносит больший вклад в увеличение рисков, ассоциированных с ХСНсФВ, и требует модификации в рамках единой стратегии кардиометаболического здоровья.

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТФОРМИНА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И НАРУШЕНИЯМИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Первоначально диастолическая дисфункция была основной мишенью исследований патогенетических аспектов ХСНсФВ. Не оспаривая ее центральную роль, в последние годы выявлено множество других значимых механизмов, таких как эндотелиальная дисфункция, аномальное сердечно-сосудистое сопряжение, потокзависимая и опосредованная физической нагрузкой коронарная вазодилатация, хронотропная недостаточность, легочная гипертензия, повышенное отложение коллагена в миокарде, хроническое низкоэнергетическое воспаление (повышенные уровни интерлейкина (ИЛ)-1, ИЛ-6 и фактора некроза опухоли (ФНО)-α плазмы) [4, 5, 45]. В поддержании системного воспаления принимают участие также С-реактивный белок (СРБ), фактор дифференцировки роста-15 и растворимая форма белка — супрессора онкогенности-2 (sST2), которые ряд исследователей считают возможными маркерами степени нарушения диастолической функции [46–48].

Метформин, который, несмотря на появление инновационных молекул, согласно рекомендациям ведущих мировых экспертных сообществ, продолжает оставаться базисным сахароснижающим препаратом, долгие годы, «по следам» UKPDS, выступал в качестве своеобразного эталона макрососудистой протекции. В то же время

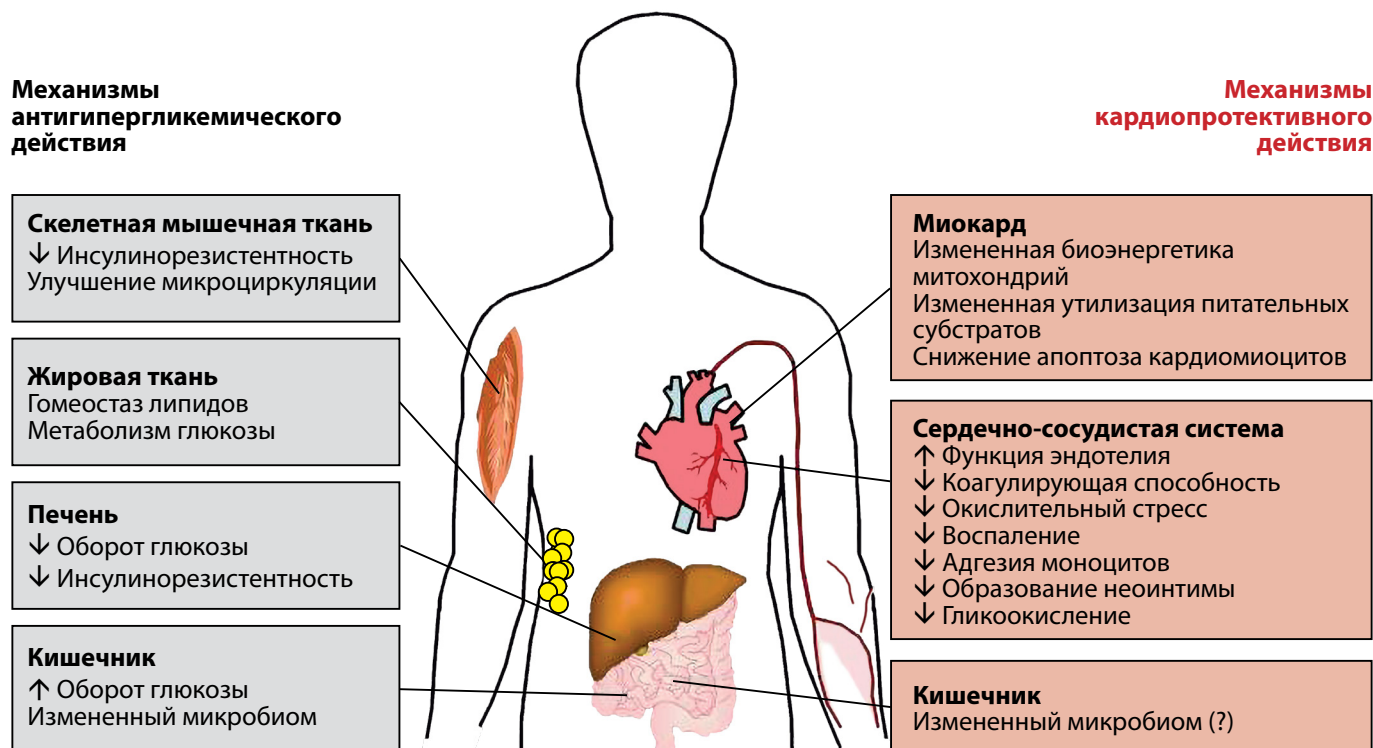


Рисунок 5. Механизмы антигипергликемического и кардиопротективного действия метформина (адаптировано по G. Scherthaner, et al. [49]).

многоплановость его метаболических эффектов вкупе с высоким уровнем безопасности привлекают внимание в свете потенциального воздействия препарата на множественные механизмы патогенеза ХСНсФВ (рис. 5) [49]. Так, ряд публикаций посвящен системным противовоспалительным эффектам бигуанида. В частности, в исследовании З.А. Шаенко и соавт. (2015) терапия метформином в дозе 1500–2500 мг в сутки в сочетании с пиоглитазоном у пациентов с ИБС и СД2 в течение 6 мес привела к статистически значимому снижению уровней ФНО- α (с $4,89 \pm 2,00$ до $2,23 \pm 0,90$ пг/мл, $p < 0,001$) и ИЛ-6 (с $5,08 \pm 2,37$ до $1,98 \pm 0,80$ пг/мл, $p = 0,013$) [50]. В крупное мультицентровое исследование BARI 2D были включены 2368 человек с ИБС и СД2. Среди пациентов, рандомизированных в группу лечения метформином и/или тиазолидиндионом, в течение пятилетнего периода наблюдения отмечались статистически значимо более низкие значения СРБ, фибриногена и ингибитора активатора плазминогена-1 в сравнении с теми, кто получал препараты сульфонилмочевины или меглитиниды при сопоставимом уровне контроля гликемии [51].

У пациентов с ожирением и предиабетом без ССЗ в исследовании С. Sardu и соавт. (2018) на фоне терапии метформином в дозе 850 мг 2 раза в день на протяжении года было продемонстрировано статистически значимое снижение таких воспалительных маркеров плазмы, как ИЛ-6, ФНО- α , СРБ и нитротирозин [52]. Кроме того, в группе принимающих метформин наблюдалась инверсия патологического ремоделирования сердца и сосудистой стенки в сравнении с группой тех, кто принимал плацебо: уменьшение толщины комплекса интима-медиа сонной артерии ($1,01 \pm 0,15$ против $0,86 \pm 0,15$ мм), межжелудочковой перегородки ($14 \pm 2,5$ против $10,5 \pm 2$ мм), задней стенки ЛЖ ($11 \pm 1,5$ против 8 ± 1 мм), массы миокарда ЛЖ ($192,5 \pm 49,5$ против $133,2 \pm 37,6$ г) и индекса работоспособности миокарда (MPI) ($0,58 \pm 0,03$ против $0,38 \pm 0,02$), $p < 0,05$.

Важно отметить, что положительные гуморальные и метаболические эффекты при приеме метформина также связаны с повышением уровня адипонектина и подавлением продукции лептина и резистина, что было продемонстрировано в исследовании P.V. Dlugda и соавт. (2021) [53]. Помимо описанных влияний, действие препарата распространяется на баланс иммунных клеток жировой ткани. Выделяют 2 типа макрофагов: M1- и M2-фенотипы, различающиеся по экспрессии поверхностных маркеров и профилю вырабатываемых цитокинов [54]. Метформин снижает содержание провоспалительного фенотипа M1, ответственного за выработку ИЛ-6 и ФНО- α , и увеличивает количество макрофагов M2-фенотипа, вырабатывающих противовоспалительные цитокины, таких как ИЛ-10, трансформирующий фактор роста- β . Показано, что сдвиг содержания макрофагов в сторону преобладания провоспалительного M1-фенотипа в конечном итоге нарушает проведение сигналов инсулина [55].

A.R. Cameron и соавт. (2016) в опыте с гепатоцитами здоровых животных показали, что метформин подавлял воспалительную реакцию, ингибируя экспрессию хемокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, CXCL1 и CXCL2 [56]. С целью подтверждения его противовоспалительного эффекта в популяции лиц с ХСН и нормальным углеводным обменом теми же авторами было проведено рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, включающее 33 пациентов. Через 4 мес в группе ежедневного приема метформина в дозе 2000 мг наблюдалось значимое снижение ИМТ и таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-2, CCL11, CCL22 и CXCL12. Таким образом, положительное влияние на «метавоспаление» можно рассматривать как один из механизмов, обеспечивающих кардиопротективное влияние данного препарата, что может сыграть значимую роль в терапии пациентов с ХСНсФВ [57]. Безусловно, необходимы дальнейшие исследования для успешной трансляции этих данных в кардиологию и другие отрасли клинической медицины.

Возвращаясь к роли висцеральных эктопических жировых депо в развитии ХСН, интересно отметить, что A. Elsanhoury и соавт. (2021) выделяют особый фенотип ХСНсФВ с увеличенным содержанием ЭЖТ, поскольку она может обострять воспаление миокарда и усиливать фибротические процессы посредством различных локальных паракринных и вазокринных сигналов [58]. Кроме того, чрезмерно большая прослойка ЭЖТ вызывает механическую нагрузку на сердце через перикардальное ограничение [40]. Одним из лекарственных препаратов, доказавших свою эффективность по снижению содержания ЭЖТ, является метформин. Это продемонстрировано, в том числе, в недавнем исследовании M. Ziyrek и соавт. (2019), в котором стандартная монотерапия метформином в течение 3 мес в дозе 1000 мг 2 раза в сутки снизила толщину ЭЖТ (оценивалась эхокардиографическим методом) у пациентов с впервые выявленным СД2 (толщина ЭЖТ исходно $5,07 \pm 1,33$ мм; через 3 мес терапии — $4,76 \pm 1,32$ мм, $p < 0,001$) [59]. Кроме того, ИМТ также статистически значительно снизился ($28,27 \pm 2,71$ против $27,29 \pm 2,10$ кг/м², $p < 0,0001$). Исследования, посвященные применению метформина при предиабете с позиций изменения ЭЖТ, в доступной нам литературе отсутствуют. Точный механизм этого влияния до конца не ясен, однако исследователи склоняются к уже установленным метаболическим эффектам препарата, в частности, перестройке обменных процессов в сторону окисления жиров и усиления термогенеза [28, 59, 60].

Ингибирование активированной оси лептин-альдостерон-неприлизин также представляет собой новую перспективную цель в терапии ХСНсФВ, особенно при наличии ожирения. В недавнем проспективном исследовании C. Sardu и соавт. (2021) авторы оценили влияние терапии метформином (прием препарата как минимум в течение 6 мес до процедуры аортокоронарного шунтирования (АКШ)) на уровни лептина, сиртуина-6 и натрийзависимых котранспортеров глюкозы (SGLT2) в перикоронарной жировой ткани у лиц с предиабетом, перенесших АКШ по поводу острого инфаркта миокарда, в сравнении с подобными пациентами без сахароснижающей терапии [61]. У тех, кто не принимал бигуанид, в перикоронарном жире наблюдались более высокие уровни SGLT2 и лептина ($p < 0,05$). Кроме того, пациенты на метформине продемонстрировали более низкий уровень серьезных нежелательных сердечно-сосудистых событий (MACE – англ. major adverse cardiovascular events) через 12 мес наблюдения (развитие ССЗ (ИБС, заболевания периферических артерий, инсульт/транзиторная ишемическая атака, процедура реваскуляризации), госпитализация по поводу СН и ишемических сердечно-сосудистых событий, $p < 0,01$). В этой связи исследователи предложили использовать терапию метформином в качестве регулятора экспрессии оси SGLT2/лептин в перикоронарном жире с целью улучшения клинических исходов у пациентов с предиабетом, перенесших АКШ.

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании MET-REMODEL авторы изучили влияние метформина на гипертрофию миокарда ЛЖ у пациентов с ИБС, инсулинорезистентностью и/или предиабетом [62]. Инсулинорезистентность оценивалась по индексу инсулинорезистентности натошак (FIRI), рассчитываемому по формуле: $FIRI = \text{глюкоза натошак} \times \text{инсулин натошак} / 25$, значения $FIRI \geq 2,7$ свидетельствовали о ее наличии. В исследование были включены 68 пациентов, средний воз-

раст 65 ± 8 лет, которые были распределены в две группы: пациенты 1-й группы получали метформин по 1000 мг 2 раза в день (при непереносимости доза могла быть снижена до 1000 мг в день), а 2-й — плацебо. За 12 мес наблюдения метформин статистически значимо снизил массу миокарда ЛЖ, оцениваемую с помощью МРТ и стандартизированную по росту пациента ($-2,71 \pm 2,31$ г/м^{1,7}), по сравнению с группой, принимавшей плацебо ($-1,34 \pm 2,65$ г/м^{1,7}; $p = 0,033$), абсолютная средняя разница составила $-1,37$ (95% ДИ $-2,63$ — $-0,12$). Кроме того, было отмечено положительное влияние препарата на такие параметры, как масса миокарда ЛЖ ($p = 0,032$), масса тела ($p = 0,001$), толщина подкожно-жировой клетчатки, оцениваемая методикой МРТ ($p = 0,024$), офисное систолическое артериальное давление ($p = 0,022$) и концентрация тиобарбитуровой кислоты — биомаркера окислительного стресса ($p = 0,04$).

Принципиально важным рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым исследованием, которое посвящено влиянию метформина пролонгированного высвобождения на «твердые» конечные точки — сердечно-сосудистые исходы у пациентов с установленным атеросклеротическим ССЗ и предиабетом, является VA-IMPACT [63]. Планируемый период наблюдения пациентов составляет 4,5 года, а расширенная первичная конечная точка тестирует гипотезу о том, влияет ли терапия метформином на смертность, частоту развития несмертельного инфаркта миокарда, инсульта, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии, обострения ХСН и реваскуляризацию коронарных артерий у данной категории пациентов. Вследствие пандемии COVID-19 и рекомендаций регуляторных органов, осуществляющих надзор за исследованиями, с марта 2020 г. скрининг пациентов был временно приостановлен [63]. В продолжающемся рандомизированном двухфакторном плацебо-контролируемом исследовании DANHEART оценивается влияние метформина и сочетания гидралазина с изосорбида динитратом на клинические исходы у 1500 пациентов с СД2 и ХСНсФВ [49]. Доза метформина составляет 2000 мг в сутки (1000 мг в сутки при расчетной скорости клубочковой фильтрации 35 – 60 мл/мин/1,73 м²) в течение 4 лет. Первичной конечной точкой является комбинация случаев смерти и госпитализаций по поводу ХСН, инфаркта миокарда или инсульта, результаты ожидаются к середине 2023 г. В то же время крупные протоколы, изучающие частоту госпитализаций по поводу ХСН, уровни натрийуретических пептидов у пациентов с предиабетом и ХСНсФВ на фоне терапии метформином, не проводятся и, согласно доступным литературным источникам, не планируются.

В рекомендации ESC/EACTS по диагностике и лечению пациентов с ФП (2020 г.) отражена роль метформина как препарата, ассоциирующегося с низким долгосрочным риском развития ФП у пациентов с СД2 [64]. В этой связи привлекают внимание результаты исследования Chang S.H. и соавт. (2014), в которое были включены 645 710 пациентов из Национальной программы медицинского страхования Тайваня с 1999 по 2010 гг., проанализировавшего влияние приема метформина на развитие ФП у пациентов с впервые выявленным СД2 без предшествующей сахароснижающей терапии [65]. В группе пациентов, принимавших метформин, при сравнении с группой получавших прочую сахароснижающую терапию была выявлена более низкая частота ФП ($p < 0,001$),

которая сохраняла статистическую значимость при поправке на возраст, пол и наличие сопутствующих заболеваний. Возможным объяснением данного эффекта может быть работа, выполненная на культуре клеток предсердий мышей HL-1, где авторы выявили протективный эффект бигуанида на ключевые триггеры развития ФП: степень индуцированного электрокардиостимуляцией миолиза и продукции активных форм кислорода [66]. Принимая во внимание роль ФП как причины формирования ХСН, в т.ч. ХСНсФВ, представляется перспективным изучение дополнительных возможностей применения метформина с целью первичной и вторичной профилактики ФП у пациентов с ранними стадиями НУО.

Снижение массы тела как стратегия уменьшения числа эпизодов ФП и симптомов также закреплена в рекомендации ESC/EACTS 2020 г. (класс рекомендаций IIA, уровень доказательности — B) [64]. Метформин обладает положительным влиянием на динамику массы тела, что, в том числе, обусловлено коррекцией инсулинорезистентности. Так, терапия препаратом в дозе 1000 мг в сутки в течение 6 мес в открытом неконтролируемом исследовании у пациентов с метаболическим синдромом и АГ 1-й степени в возрасте от 30 до 60 лет привела к достоверному снижению веса с $98,4 \pm 3,66$ до $94,9 \pm 3,43$ кг ($p < 0,001$), отношение окружности талии к окружности бедер снизилось с $0,94 \pm 0,04$ до $0,92 \pm 0,04$ ($p < 0,001$). Всем пациентам проводилась оценка объема висцерального жира методом КТ и измерялся индекс висцерального жира при помощи биоэлектрического импеданса. Наряду с уменьшением антропометрических показателей зафиксировано снижение индекса висцерального жира с $14,8 \pm 0,97$ до $13,1 \pm 0,9$ ($p = 0,003$) и объема висцерального жира с 6122 ± 256 до 6109 ± 258 мм³ ($p = 0,005$) [67].

Предметом исследования R.Ladeiras-Lopes и соавт. (2021) было изучение влияния метформина на показатели метаболического синдрома и диастолической функции у пациентов без СД2 [68]. Были включены 49 пациентов в возрасте от 40 до 65 лет, которые в ходе рандомизации были распределены на 2 группы: в 1-й рекомендовалась модификация образа жизни, а во 2-й — аналогичный подход в сочетании с приемом метформина 1000 мг 2 раза в день, длительность наблюдения составила два года. Согласно полученным результатам, прием бигуанида значительно улучшил пиковую скорость раннего диастолического наполнения (Е) в трех временных точках (6, 12 и 24 мес). Стоит отметить, что данный эффект не зависел от статуса предиабета, изменения

индекса массы миокарда ЛЖ и ФВ ЛЖ, однако был более выражен при большем снижении массы тела. Помимо этого, прием метформина был ассоциирован со статистически значимым снижением индекса НОМА (абсолютная средняя разница $-2,43$, $p = 0,030$) через 12 мес, а также значительным снижением массы тела через 6 мес (абсолютная средняя разница $-2,47$ кг, $p = 0,015$) и окружности талии во всех временных точках (абсолютная средняя разница $-5,79$ см через 24 мес, $p = 0,008$).

Механизм снижения массы тела на фоне применения метформина во многом обусловлен его непосредственным влиянием на центральную нервную систему [54]. Преодолев гематоэнцефалический барьер, он активизирует нейроны в дугообразных ядрах гипоталамуса, тем самым стимулируя продукцию анорексигенного нейромедиатора проопиомеланокортина, и ингибирует нейроны, ответственные за выработку орексигенных нейромедиаторов: агутин-подобного белка и нейропептида Y. Кроме того, прием метформина связан с повышением нейрональной активности не только гипоталамуса, но и других областей головного мозга, задействованных в контроле пищевого поведения, например, в миндалине, прилежащих ядрах, ядрах одиночного тракта, области агеа постrema [53]. В свете новой патогенетической оси развития ожирения: кишечник/блуждающий нерв/гипоталамус интересна еще одна метаболическая страта действия метформина — плейотропизм в отношении микробиоты желудочно-кишечного тракта. Метаболиты, выделяемые кишечными бактериями, играют важную роль в контроле массы тела, стимулируя выделение гормонов насыщения, контролируя метаболизм липидов, влияя на передачу сигналов инсулина [69]. Кроме того, под влиянием метформина подавляется секреция гормона голода — грелина — в желудке, за счет этого увеличивается содержание ГПП-1, обладающего анорексигенным эффектом на уровне центральной нервной системы [70].

Отдельная важная глава в «послужном списке» метформина, касающемся начальных этапов диабетического континуума, представлена 3-летним исследованием Diabetes Prevention Program (DPP) и ставшим его продолжением Diabetes Prevention Program Outcomes Study (DPPOS) [71]. Участникам, получавшим метформин в протоколе DPP и имевшим показания для пролонгации лечения в соответствии с текущими рекомендациями, было предложено продолжить терапию в прежней дозе — 850 мг 2 раза в день (рис. 6) [72]. Терапия плацебо,

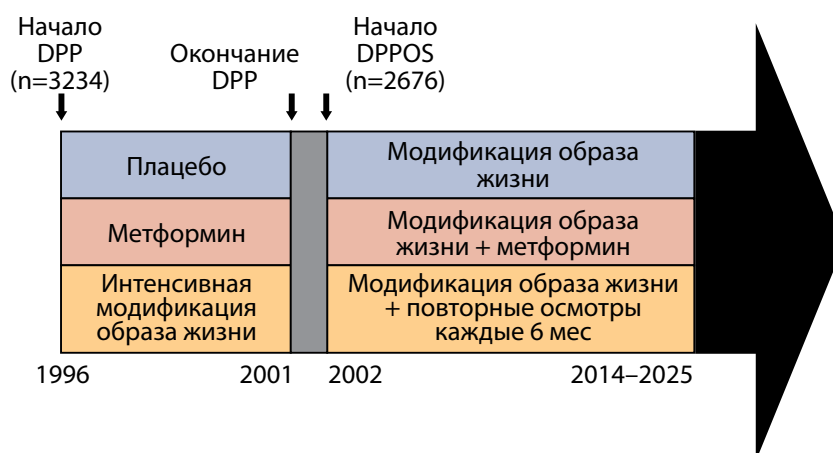


Рисунок 6. Дизайн исследований DPP и DPPOS (адаптировано по J.W. Apolzan, et al. [72]).

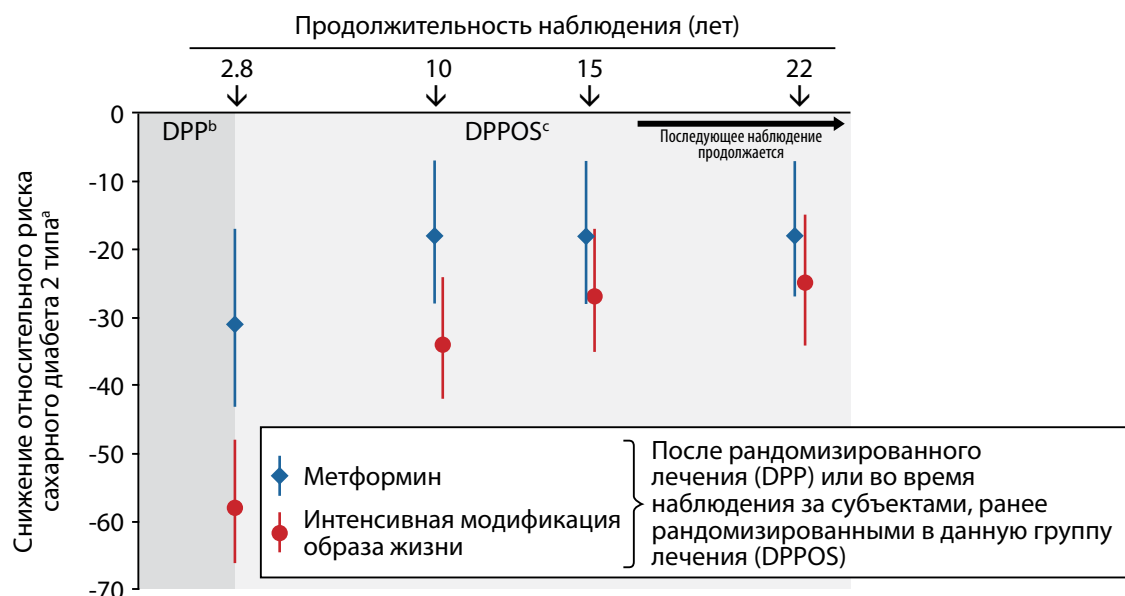


Рисунок 7. Снижение риска развития сахарного диабета 2 типа в исследовании DPP в течение последующего 22-летнего наблюдения в рамках DPPOS.

^a По сравнению с плацебо (DPP) или субъектами, ранее рандомизированными для плацебо (DPPOS). ^b Рандомизированная фаза.

^c Эпидемиологическое наблюдение. Столбцы — 95% доверительный интервал. Все пары измерений были сделаны в одни и те же моменты времени

(адаптировано по U. Hostalek et al. [75]).

ранее применяемая в DPP, была прекращена у пациентов исследования DPPOS. Все пациенты, как соблюдающие рекомендации «стандартной» модификации образа жизни, так и его «интенсивного» изменения, дополнительно прошли обучение по немедикаментозным мероприятиям профилактики СД2. Тем, кто ранее был рандомизирован в группу интенсивного поведенческого вмешательства, при пролонгации наблюдения метформин также не назначался и каждые 6 мес проводилась дополнительная поддержка изменения поведенческой стратегии в виде консультирования в клинике. В DPPOS были включены 88% пациентов популяции DPP: 589 человек из группы интенсивного поведенческого вмешательства, 599 пациентов из группы метформина, которые продолжили прием препарата, и 605 участников из группы плацебо, которым, соответственно, не инициировали прием бигуанида при отсроченном наблюдении [71].

Результаты 15-летнего наблюдения за популяцией DPPOS были опубликованы в 2015 г. [73], однако данные за 22-летний период были доложены только на конгрессе Американской диабетической ассоциации в 2020 г. и до настоящего момента не представлены в виде полнотекстовой статьи [74]. Замедление конверсии предиабета в СД2 по-прежнему сохраняется у пациентов, принимавших метформин исходно и в последующем, при наблюдении в течение 15 и 22 лет. Так, по сравнению с группой, получавшей в рамках DPP плацебо, снижение заболеваемости СД2 в когорте пациентов, получавших ранее и продолживших принимать метформин, составило 18% в обеих временных точках, а в группе интенсивной модификации образа жизни — 27 и 25% соответственно (рис. 7) [75]. Таким образом, долгосрочная профилактика СД возможна при соблюдении стратегии интенсивного немедикаментозного вмешательства, но ее эффективность со временем в некоторой степени уменьшается. Анализ 15-летнего наблюдения DPPOS показал, что метформин был особенно эффективен в про-

филактике СД у женщин с гестационным СД в анамнезе, у пациентов с исходно более выраженными значениями гликемии натощак и уровнем гликированного гемоглобина 6,0–6,4% [73].

Через 22 года наблюдения не было выявлено статистически значимых микрососудистых или макроваскулярных преимуществ, связанных с любым видом вмешательств. Однако профилактика СД как таковая была связана со снижением риска развития заболеваний глаз (на 57%), почек (на 37%) и сердечно-сосудистых заболеваний (на 39%) [76]. Ранее, по результатам 14-летнего наблюдения, у 2029 участников программы DPPOS изучалась выраженность коронарного кальциноза с использованием КТ — оценивали индекс коронарного кальциноза и тяжесть коронарного кальциноза (CAC), полученную из логарифмически преобразованной оценки индекса коронарного кальция ($\log(\text{CAC}+1)$), а также факта наличия ($\text{CAC}>0$) или отсутствия коронарного кальциноза в целом. Параметры тяжести коронарного кальциноза были достоверно ниже у мужчин, принимающих метформин, по сравнению с пациентами без такой терапии (с поправкой на возраст средняя тяжесть CAC: 39,5 против 66,9, $p=0,04$; факт наличия коронарного кальциноза: 75% против 84% соответственно, $p=0,02$). При этом в многофакторном анализе антиатерогенный эффект метформина у лиц мужского пола не зависел от демографических, антропометрических или метаболических факторов, наличия/отсутствия статинотерапии, а также развития СД2 в будущем, что еще раз демонстрирует многогранность кардиопротективных эффектов препарата [77].

Поскольку снижение массы тела является важной детерминантой профилактики развития СД, в DPPOS этот параметр также оценивался. Во время основной фазы наблюдения (протокол DPP) средняя потеря массы тела была выше в группе активной интенсификации образа жизни в сравнении с другими группами,

но сохранение долгосрочной потери веса с 6-го по 15-й год наблюдения в DPPOS было наибольшим для тех, кто принимал метформин [78]. Результаты 22-летнего наблюдения, касающиеся снижения массы тела, еще предстоит проанализировать после их официальной публикации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Не вызывает сомнений, что ХСНсФВ у пациентов с предиабетом и абдоминальным ожирением — значимая проблема XXI в. Имеющиеся клинические данные и патогенетические предпосылки позволяют предположить множественные плейотропные эффекты метформина на различные структурно-функциональные параметры сердечно-сосудистой системы, в том числе у лиц с начальными этапами континуума дисгликемии и ХСНсФВ. К сожалению, вопросы подхода к его назначению при сочетании данных патологий с позиций кардиометаболической протекции остаются открытыми и малоизученными, хотя сегодня имеются доказательства защиты сердечно-сосудистой системы при использовании метформина, продемонстрированные в рандомизированных клинических наблюдательных и экспериментальных исследованиях, суммированных нами выше. Более того, метформин пытается удержать лидерские позиции у пациентов с СД2, текущее исследование SMARTTEST (NCT03982381) — его первое непосредственное сравнение с ингибитором SGLT2 по влиянию на сердечно-сосудистые исходы, финал которого будет известен в 2024 г. [49].

Учитывая патогенетическую роль инсулинорезистентности в развитии как НУО, ожирения, так и ХСН, влияние гипергликемии на ухудшение прогноза в отношении ССЗ, а также доказанную кардиобезопасность и эффективность метформина у пациентов с СД2, существует необходимость более детального изучения возможностей его использования в качестве патогенетического и, возможно, болезнь-модифицирующего агента у пациентов с ХСНсФВ в сочетании с предиабетом и абдоминальным ожирением, используя лабораторные, инструментальные и клинические маркеры ее эволюции.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа частично выполнена по Государственному заданию в рамках бюджетной темы №122031700094-5.

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

Участие авторов. Цыганкова О.В. — концепция и дизайн статьи, анализ литературы, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; Евдокимова Н.Е. — анализ литературы, написание статьи; Веретюк В.В. — редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; Латынцева Л.Д. — редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; Аметов А.С. — редактирование текста, 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

1. Цыганкова О.В., Веретюк В.В. Фенотипические кластеры пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и промежуточной фракцией выброса: новые данные и перспективы // *Российский кардиологический журнал*. — 2021. — Т. 26. — №4. — С. 4436. [Tsygankova OV, Veretyuk VV. Phenotypic clusters in heart failure with preserved and mid-range ejection fraction: new data and perspectives. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4436. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4436>
2. Paulus W, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):263-271. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.092>
3. Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. // *Российский кардиологический журнал*. — 2020. — Т. 25. — №11. — С. 4083. [Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083>
4. Драпкина О.М., Палаткина Л.О. Новые акценты в изучении патогенеза хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: фокус на маркеры воспаления // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. — 2014. — Т. 10. — №3. — С. 317-321. [Drapkina OM, Palatkina LO. New emphases on the study of the pathogenesis of chronic heart failure with preserved ejection fraction: focus on inflammatory markers. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(3):317-321. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2014-10-3-317-321>
5. Pfeffer MA, Shah AM, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction In Perspective. *Circ Res*. 2019;124(11):1598-1617. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.313572>
6. Вайсберг А.Р., Тарловская Е.И., Фомин И.В., и др. Нарушения углеводного обмена у пациентов с хронической сердечной недостаточностью по данным локального регистра // *Российский кардиологический журнал*. — 2021. — Т. 26. — №3. — С. 4330. [Vaisberg AR, Tarlovskaya EI, Fomin IV, et al. Carbohydrate metabolism disorders in patients with heart failure: data from the local registry. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(3):4330. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4330>
7. Юрьева М.Ю., Дворяшина И.В. Значение гипергликемии и вариабельности гликемии у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности в зависимости от выраженности нарушений углеводного обмена // *Кардиология*. — 2017. — Т. 57. — №54. — С.38–46. [Yuryeva MYu, Dvoryashina IV. Prognostic value of glycemic variability in patients with decompensated chronic heart failure and diabetes mellitus. *Kardiologiya*. 2017;57(54):38-46. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18087/cardio.2403>
8. Ather S, Chan W, Bozkurt B, et al. Impact of Noncardiac Comorbidities on Morbidity and Mortality in a Predominantly Male Population with Heart Failure and Preserved versus Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(11):998-1005. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.11.040>
9. Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS, et al. Risk related to pre-diabetes mellitus and diabetes mellitus in heart failure with reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2016;9:e002560. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002560>
10. Arnold SV, de Lemos JA, Rosenson RS, et al. GOULD Investigators. Use of Guideline-Recommended Risk Reduction Strategies Among Patients With Diabetes and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2019;140(7):618-620. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041730>
11. Jackson AM, Rørth R, Liu J, et al. Diabetes and pre-diabetes in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(3):497-509. doi: <https://doi.org/10.1002/ehf.2403>
12. Braunwald E. Diabetes, heart failure, and renal dysfunction: The vicious circles. *Prog Cardiovasc Dis*. 2019;62(4):298-302. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2019.07.003>

13. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 Рекомендации ESC/EASD по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям // *Российский кардиологический журнал*. — 2020. — Т. 25. — №4. — С. 3839. [Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(4):3839. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3839>
14. Платонов Д.Ю., Костюк Т.А., Брандт А.И., Цыганкова О.В. Комплексная оценка профилактического поведения в отношении сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска их развития у больных гипертонической болезнью и хронической ишемической болезнью сердца // *Профилактическая медицина*. — 2012. — Т. 15. — №1. — С. 26-31. [Platonov DYu, Kostjuk TA, Brandt AI, Tsygankova OV. Comprehensive evaluation of preventive behavior related to cardiovascular diseases and their risk factors in patients with hypertensive disease and chronic coronary heart disease. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2012;15(1):26-31. (In Russ.)].
15. 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>
16. Барбараш О.Л., Воевода М.И., Галстян Г.Р., и др. Предиабет как междисциплинарная проблема: определение, риски, подходы к диагностике и профилактике сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых осложнений // *Российский кардиологический журнал*. — 2019. — Т. 24. — №4. — С. 83-91. [Barbarash OL, Voevoda MI, Galstyan GR, et al. Pre-diabetes as an interdisciplinary problem: definition, risks, approaches to the diagnostics and prevention of type 2 diabetes and cardiovascular complications. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(4):83-91. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-4-83-91>
17. Ritchie RH, Abel ED. Basic Mechanisms of Diabetic Heart Disease. *Circ Res*. 2020;126(11):1501-1525. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.315913>
18. Saotome M, Ikoma T, Hasan P, et al. Cardiac insulin resistance in heart failure: the role of mitochondrial dynamics. *Int J Mol Sci*. 2019;20(14):3552. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20143552>
19. Goldberger JJ, Trent CM, Schulze PC. Lipid metabolism and toxicity in the heart. *Cell Metab*. 2012;15(6):805-812. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.04.006>
20. Lu T, Forgetta V, Yu OHY, et al. Polygenic risk for coronary heart disease acts through atherosclerosis in type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):12. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-020-0988-9>
21. Diaz-Juarez J, Suarez JA, Dillmann WH, et al. Mitochondrial calcium handling and heart disease in diabetes mellitus. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2021;1867(1):165984. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2020.165984>
22. Tentolouris A, Eleftheriadou I, Tzeravini E, et al. Endothelium as a therapeutic target in diabetes mellitus: From basic mechanisms to clinical practice. *Curr Med Chem*. 2020;27(7):1089-1131. doi: <https://doi.org/10.2174/0929867326666190119154152>
23. Попыхова Э.Б., Степанова Т.В., Лагутина Д.Д., и др. Роль сахарного диабета в возникновении и развитии эндотелиальной дисфункции // *Проблемы Эндокринологии*. — 2020. — Т. 66. — №1. — С. 47-55. [Popykhova EB, Stepanova TV, Lagutina DD, et al. The role of diabetes in the onset and development of endothelial dysfunction. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(1):47-55. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12212>
24. Wong AK, AlZadjali MA, Choy AM, et al. Insulin resistance: a potential new target for therapy in patients with heart failure. *Cardiovasc Ther*. 2008;26(3):203-213. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1755-5922.2008.00053.x>
25. Wong AK, Struthers AD, Choy AM, et al. Insulin sensitization therapy and the heart: focus on metformin and thiazolidinediones. *Heart Fail Clin*. 2012;8(4):539-550. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2012.06.002>
26. Pandey A, LaMonte M, Klein L, et al. Relationship Between Physical Activity, Body Mass Index, and Risk of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(9):1129-1142. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.081>
27. Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А., и др. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний» // *Ожирение и метаболизм*. — 2021. — Т. 18. — №1. — С. 5-99. [Dedov II, Shestakova MV, Melnichenko GA, et al. Interdisciplinary clinical practice guidelines «Management of obesity and its comorbidities». *Obesity and metabolism*. 2021;18(1):5-99. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12714>
28. Obokata M, Reddy YNV, Pislaru SV, et al. Evidence Supporting the Existence of a Distinct Obese Phenotype of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2017;136(1):6-19. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026807>
29. Bentley-Lewis R, Adler GK, Perlstein T, et al. Body Mass Index Predicts Aldosterone Production in Normotensive Adults on a High-Salt Diet. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(11):4472-4475. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1088>
30. Vatutin NT, Shevel'yok AN. Relationship between blood aldosterone and somatometric parameters in patients with chronic heart failure and preserved ejection fraction of left ventricle. *Clin Med (Russian Journal)*. 2016;94(4):265-269. doi: <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2016-94-4-265-269>
31. Borlaug BA, Carter RE, Melenovsky V, et al. Percutaneous pericardial resection: a novel potential treatment for heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2017;10(4):e003612. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.0036>
32. Achike FI, To N-HP, Wang H, Kwan C-Y. Obesity, metabolic syndrome, adipocytes and vascular function: A holistic viewpoint. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2011;38(1):1-10. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2010.05460.x>
33. Packer M. Leptin-Aldosterone-Neprilysin Axis. *Circulation*. 2018;137(15):1614-1631. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032474>
34. Rhee EJ, Kwon H, Park SE, et al. Associations among Obesity Degree, Glycemic Status, and Risk of Heart Failure in 9,720,220 Korean Adults. *Diabetes Metab J*. 2020;44(4):592-601. doi: <https://doi.org/10.4093/dmj.2019.0104>
35. Liu L, Feng J, Zhang G, et al. Visceral adipose tissue is more strongly associated with insulin resistance than subcutaneous adipose tissue in Chinese subjects with pre-diabetes. *Curr Med Res Opin*. 2018;34(1):123-129. doi: <https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1364226>
36. Rao VN, Fudim M, Mentz RJ, et al. Regional adiposity and heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(9):1540-1550. doi: <https://doi.org/10.1002/ehfj.1956>
37. Gruzdeva O, Borodkina D, Uchasova E, et al. Localization of fat depots and cardiovascular risk. *Lipids Health Dis*. 2018;17(1):218. doi: <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0856-8>
38. Rao VN, Zhao D, Allison MA, et al. Adiposity and incident heart failure and its subtypes. *JACC Heart Fail*. 2018;6(12):999-1007. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.07.009>
39. Аметов А.С., Цыганкова О.В. Комплексная метаболическая протекция как современная стратегия управления сахарным диабетом 2 типа // *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. — 2021. — Т. 10. — № 2. — С. 93-104. [Ametov AS, Tsygankova OV. Complex metabolic protection as a modern strategy for the management of type 2 diabetes mellitus. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2021;10(2):93-104. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-2-93-104>
40. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: A review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(12):1311-1319. doi: <https://doi.org/10.1016/j.echo.2009.10.013>
41. Nakazato R, Shmilovich H, Tamarappoo BK, et al. Interscan reproducibility of computer-aided epicardial and thoracic fat measurement from noncontrast cardiac CT. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2011;5(3):172-179. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2011.03.009>
42. Doesch C, Streitner F, Bellm S, et al. Epicardial adipose tissue assessed by cardiac magnetic resonance imaging in patients with heart failure due to dilated cardiomyopathy. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21:E253-E261. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.20149>
43. Nagy E, Jermendy AL, Merkely B, et al. Clinical importance of epicardial adipose tissue. *Arch Med Sci*. 2017;13(4):864-874. doi: <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.63259>
44. Packer M. Do most patients with obesity or type 2 diabetes, and atrial fibrillation, also have undiagnosed heart failure? A critical conceptual framework for understanding mechanisms and improving diagnosis and treatment. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(2):214-227. doi: <https://doi.org/10.1002/ehfj.1646>

45. Hanna A, Frangogiannis NG. Inflammatory cytokines and chemokines as therapeutic targets in heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2020;34(6):849-863. doi: <https://doi.org/10.1007/s10557-020-07071-0>
46. Mitic VT, Stojanovic DR, Deljanin Ilic MZ, et al. Cardiac remodeling biomarkers as potential circulating markers of left ventricular hypertrophy in heart failure with preserved ejection fraction. *Tohoku J Exp Med.* 2020;250(4):233-242. doi: <https://doi.org/10.1620/tjem.250.233>
47. Kuster N, Huet F, Dupuy AM, et al. Multimarker approach including CRP, sST2 and GDF-15 for prognostic stratification in stable heart failure. *ESC Heart Fail.* 2020;7(5):2230-2239. doi: <https://doi.org/10.1002/ehf2.12680>
48. Sardu C, Pieretti G, D'Onofrio N, et al. Inflammatory cytokines and SIRT1 levels in subcutaneous abdominal fat: relationship with cardiac performance in overweight pre-diabetics patients. *Front Physiol.* 2018;9(12):1311-1319. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01030>
49. Scherthaner G, Brand K, Bailey CJ. Metformin and the heart: Update on mechanisms of cardiovascular protection with special reference to comorbid type 2 diabetes and heart failure. *Metabolism.* 2022;130(12):155160. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155160>
50. Шаенко З.А., Расин М.С. Эффективность и безопасность метформина и пиоглитазона у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа // *Международный эндокринологический журнал.* — 2015. — №2. — С. 66-70. [Shaenko ZA, Rasin MS. Effektivnost' i bezopasnost' metformina i pioglitazona u pacientov s ishemicheskoy bolezn'yu serdca i saharnym diabetom 2-go tipa. *Mezhdunarodnyj endokrinologicheskij zhurnal.* 2015;2:66-70. (In Russ.)].
51. Sobel BE, Hardison RM, Genuth S, et al. BARI 2D Investigators. Profibrinolytic, antithrombotic, and antiinflammatory effects of an insulin-sensitizing strategy in patients in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial. *Circulation.* 2011;124(6):695-703. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.014860>
52. Sardu C, Pieretti G, D'Onofrio N, et al. Inflammatory cytokines and SIRT1 levels in subcutaneous abdominal fat: relationship with cardiac performance in overweight pre-diabetics patients. *Front Physiol.* 2018;9(4):3-17. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01030>
53. Dlugda PV, Nkambule BB, Mazibuko-Mbeje SE, et al. Adipokines as a therapeutic target by metformin to improve metabolic function: A systematic review of randomized controlled trials. *Pharmacol Res.* 2021;163(4):105219. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105219>
54. Романцова Т.И., Сыч Ю.П. Иммунометаболизм и метавоспаление при ожирении. // *Ожирение и метаболизм.* — 2019. — Т. 16. — №4. — С. 3-17. [Romantsova TR, Sych YuP. Immunometabolism and metaflammation in obesity. *Obesity and metabolism.* 2019;16(4):3-17. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12218>
55. Caslin HL, Bhanot M, Bolus WR, et al. Adipose tissue macrophages: Unique polarization and bioenergetics in obesity. *Immunol Rev.* 2020;295(1):101-113. doi: <https://doi.org/10.1111/imr.12853>
56. Cameron AR, Morrison VL, Levin D, et al. Anti-inflammatory effects of metformin irrespective of diabetes status. *Circ Res.* 2016;119(5):652-665. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308445>
57. Nesti L, Natali A. Metformin effects on the heart and the cardiovascular system: A review of experimental and clinical data. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017;27(8):657-669. doi: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2017.04.009>
58. Elsanhoury A, Nelki V, Kelle S, et al. Epicardial fat expansion in diabetic and obese patients with heart failure and preserved ejection fraction—A specific HFpEF phenotype. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8(4):105219. doi: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.720690>
59. Ziyrek M, Kahraman S, Ozdemir E, et al. Metformin monotherapy significantly decreases epicardial adipose tissue thickness in newly diagnosed type 2 diabetes patients. *Rev Port Cardiol (Engl Ed).* 2019;38(6):419-423. doi: <https://doi.org/10.1016/j.repc.2018.08.010>
60. Kristófi R, Eriksson JW. Metformin as an anti-inflammatory agent: a short review. *J Endocrinol.* 2021;251(2):R11-R22. doi: <https://doi.org/10.1530/JOE-21-0194>
61. Sardu C, D'Onofrio N, Torella M, et al. Metformin therapy effects on the expression of sodium-glucose cotransporter 2, leptin, and SIRT6 levels in pericardial fat excised from pre-diabetic patients with acute myocardial infarction. *Biomedicines.* 2021;9(8):904. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9080904>
62. Mohan M, Al-Talabany S, McKinnie A, et al. Metformin regresses left ventricular hypertrophy in normotensive patients with coronary artery disease without type 2 diabetes mellitus — the met-remodel trial. *Heart.* 2018;104:A6. doi: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-BCS.6>
63. Investigation of metformin in pre-diabetes on atherosclerotic cardiovascular outcomes (VA-IMPACT). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02915198> [cited February 2022].
64. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. Рекомендации ESC 2020 по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с европейской ассоциацией кардиоторакальной хирургии (EACTS) // *Российский кардиологический журнал.* — 2021. — Т. 26. — №9. — С. 4701. [Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(9):4701. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4701>
65. Chang S-H, Wu L-S, Chiou M-J, et al. Association of metformin with lower atrial fibrillation risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based dynamic cohort and in vitro studies. *Cardiovasc Diabetol.* 2014;13(1):123. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-014-0123-x>
66. Yeh Y-H, Kuo C-T, Lee Y-S, et al. Region-specific gene expression profiles in the left atria of patients with valvular atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2013;10(3):383-391. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2012.11.013>
67. Иванов К.П., Мычка В.Б., Масенко В.П. Влияние метформина на множественные факторы сердечно-сосудистого риска // *Эффективная фармакотерапия.* — 2012. — №33. — С. 4-8. [Ivanov KP, Mychka VB, Masenko VP. Vliyaniye metformina na mnozhestvennye faktory serdechno-sosudistogo riska. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2012;33:4-8. (In Russ.)].
68. Ladeiras-Lopes R, Sampaio F, Leite S, et al. Metformin in non-diabetic patients with metabolic syndrome and diastolic dysfunction: the MET-DIME randomized trial. *Endocrine.* 2021;72(3):699-710. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02687-0>
69. Дедов И.И., Романцова Т.И., Шестакова М.В. Рациональный подход к терапии пациентов с СД2 и ожирением: итоги Всероссийской наблюдательной программы «АВРОРА» // *Ожирение и метаболизм.* — 2018. — Т. 15. — №4. — С. 48-58. [Dedov II, Romantsova TI, Shestakova MV. Rational approach to patients treatment with type 2 diabetes and obesity: results of the All-Russian observational program «AURORA». *Obesity and metabolism.* 2018;15(4):48-58. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet10076>
70. Zhang Q, Hu N. Effects of Metformin on the Gut Microbiota in Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther.* 2020;13(3):5003-5014. doi: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S286430>
71. Diabetes Prevention Program Outcomes Study (DPPOS). Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/show/NCT00038727> [cited February 2022].
72. Apolzan JW, Venditti EM, Edelstein SL, et al; Diabetes Prevention Program Research Group. Long-Term Weight Loss With Metformin or Lifestyle Intervention in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Ann Intern Med.* 2019;170(10):682-690. doi: <https://doi.org/10.7326/M18-1605>. Erratum in: *Ann Intern Med.* 2020;173(6):508.
73. Zhang Q, Hu N. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(11):866-875. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00291-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00291-0)
74. American Diabetes Association. New data from Diabetes Prevention Program Outcomes Study shows persistent reduction of type 2 diabetes development over 22-year average follow-up. 2020. Available from: <https://www.diabetes.org/newsroom/press-releases/2020/new-data-from-diabetes-prevention-program-outcomes-study-shows-persistent-reduction-of-t2d-development-over-22-year-average-follow-up> [cited February 2022].
75. Hostalek U, Campbell I. Metformin for diabetes prevention: update of the evidence base. *Curr Med Res Opin.* 2021;37(10):1705-1717. doi: <https://doi.org/10.1080/03007795.2021.1955667>

76. Busko M. DPPOS at 22 years: 'diabetes prevention is possible' long term. *Medscape Diabetes & Endocrinology*. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/932876> [cited February 2022].
77. Goldberg RB, Aroda VR, Bluemke DA, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Effect of Long-Term Metformin and Lifestyle in the Diabetes Prevention Program and Its Outcome Study on Coronary Artery Calcium. *Circulation*. 2017;136(1):52-64. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025483>
78. Nathan DM, Knowler WC, Edelstein S, et al. Long-term Effects of Metformin on Diabetes Prevention: Identification of Subgroups That Benefited Most in the Diabetes Prevention Program and Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care*. 2019;42(4):601-608. doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-1970>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Евдокимова Наталья Евгеньевна**, аспирант [Natalia E. Evdokimova, PhD student]; адрес: Россия, 630089, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1 [address: 175/1 B. Bogatkova street, 630089 Novosibirsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3772-1058>; Researcher ID: AAQ-2766-2021; Scopus Author ID: 57219415522; eLibrary SPIN: 6411-5230; e-mail: evdokimova1735.nsk@gmail.com

Цыганкова Оксана Васильевна, д.м.н., профессор [Oksana V. Tsygankova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0207-7063>; Researcher ID: AAZ-2192-2020, Scopus Author ID: 16835397600, eLibrary SPIN: 1817-4484; e-mail: oksana_c.nsk@mail.ru

Веретюк Варвара Васильевна [Varvara V. Veretyuk]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1530-3106>; Researcher ID: T-9586-2017, Scopus Author ID: 57208568882, eLibrary SPIN: 1718-1649; e-mail: varvara.veretyuk@gmail.com

Латынцева Людмила Дмитриевна, к.м.н. [Lyudmila D. Latyntseva, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1913-5231>; eLibrary SPIN: 8647-6536; e-mail: ludmilanov2010@mail.ru

Аметов Александр Сергеевич, д.м.н., профессор [Aleksander S. Ametov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7936-7619>; eLibrary SPIN: 9511-1413; e-mail: endocrine.nmo@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Цыганкова О.В., Евдокимова Н.Е., Веретюк В.В., Латынцева Л.Д., Аметов А.С. Инсулинорезистентность и хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса. Патогенетические и терапевтические перекрестки // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №6. — С. 535-547. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12916>

TO CITE THIS ARTICLE:

Tsygankova OV, Evdokimova NE, Veretyuk VV, Latyntseva LD, Ametov AS. Insulin resistance and heart failure with preserved ejection fraction. Pathogenetic and therapeutic crossroads. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(6):535-547. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12916>

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

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

Преимущества лечения в Институте диабета
ФГБУ НМИЦ эндокринологии

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

Принцип максимальной органопroteкции / максимально
эффективные методы лечения при минимальной травматизации

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

Отдел прогнозирования и инноваций диабета

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

Отделение эпидемиологии и регистра сахарного диабета

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

Отделение диабетической ретинопатии и офтальмохирургии

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



Действуем

ДИАБЕТА

и его осложнений с использованием
высокотехнологичных методов медицинской
помощи

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



Отдел кардиологии и сосудистой хирургии

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



Отделение диабетической стопы

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



Отделение диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации

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

на опережение!

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

Эндокринологическая помощь в домашних условиях



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

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

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

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

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



В домашних условиях пациентам проводятся:

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

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

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

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

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ — МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ В ЗАЩИТЕ СЕРДЦА ОТ ИШЕМИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ?



© Д.С. Кондратьева*, С.А. Афанасьев, Э.Ф. Муслимова

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр, Томск

Негативное влияние сахарного диабета (СД) на сердечно-сосудистую систему подтверждено многочисленными клиническими исследованиями. Однако существуют экспериментальные исследования, в которых показано повышение устойчивости сердца к ишемическим и реперфузионным повреждениям у животных с СД. Этот феномен характеризуется меньшим размером зоны инфаркта, лучшим сохранением сократительной функции миокарда, меньшей частотой возникновения ишемических и реперфузионных аритмий. Предполагается, что на определенной стадии развития СД формируется «метаболическое окно», при котором метаболические изменения на клеточном уровне запускают адаптивные механизмы, способствующие повышению жизнеспособности кардиомиоцитов. Опубликованные данные подтверждают, что выраженность защитного действия, индуцированного СД, сопоставима, а в некоторых случаях даже превышает эффект феномена preconditioning. Признается, что механизмы, обеспечивающие защиту сердца от ишемических и реперфузионных повреждений на фоне СД, являются универсальными и связаны с модуляцией антиоксидантной системы, факторов апоптоза, провоспалительных цитокинов, а также сигнальных систем, обеспечивающих выживаемость клеток. Одним из основных патогенетических факторов при СД является гипергликемия, однако при стрессе она выполняет роль адаптивного механизма, направленного на удовлетворение повышенной потребности в энергии в патологических условиях. На определенном этапе СД гипергликемия становится пусковым механизмом развития защитных эффектов и активирует не только сигнальные пути, но и перестройку энергетического метаболизма, что позволяет поддерживать продукцию аденозинтрифосфата на достаточном уровне для сохранения жизнедеятельности клеток сердца в условиях ишемии/реперфузии. Возможно, повышенный уровень глюкозы, сопровождающийся активацией инсулиннезависимых механизмов поступления ее в клетки, а также доступностью этого энергетического субстрата, будет способствовать лучшему восстановлению энергопродукции в клетках сердца после инфаркта, что, в свою очередь, существенно снизит степень повреждения миокарда и будет способствовать сохранению сократительной функции сердца. Выявление условий и механизмов кардиопротекторного феномена, индуцированного СД, позволит моделировать метаболическое состояние, при котором реализуется защита клеток сердца от повреждающих факторов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; кардиопротекция; метаболическое preconditioning, ишемические и реперфузионные повреждения; гипергликемия, энергетический метаболизм

DIABETES MELLITUS — METABOLIC PRECONDITIONING IN PROTECTING THE HEART FROM ISCHEMIC DAMAGE?

© Dina S. Kondratieva*, Sergey A. Afanasiev, Elvira F. Muslimova

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

The negative impact of diabetes mellitus (DM) on the cardiovascular system has been confirmed by numerous clinical studies. However, there are experimental studies that show an increase in the resistance of the heart to ischemic and reperfusion damage in animals with DM. This phenomenon is characterized by a smaller size of the infarct zone, better preservation of the contractile function of the myocardium, and a lower incidence of ischemic and reperfusion arrhythmias. It is assumed that at a certain stage in the development of DM, a “metabolic window” is formed, in which metabolic alterations at the cellular level trigger adaptive mechanisms that increase the viability of cardiomyocytes. Published data confirm that the magnitude of the protective effect induced by DM is comparable to, and in some cases even exceeds, the effect of the preconditioning phenomenon. It is recognized that the mechanisms that protect the heart from ischemic and reperfusion damage against the background of DM are universal and are associated with the modulation of the antioxidant system, apoptosis factors, pro-inflammatory cytokines, and signaling systems that ensure cell survival. The one of the main pathogenic factor in DM is hyperglycemia, but under stress it plays the role of an adaptive mechanism aimed at meeting the increased energy demand in pathological conditions. Probably, at a certain stage of DM, hyperglycemia becomes a trigger for the development of protective effects and activates not only signaling pathways, but also the restructuring of energy metabolism, which makes it possible to maintain ATP production at a sufficient level to maintain the vital activity of heart cells under ischemia/reperfusion conditions. It is possible that an increased level of glucose, accompanied by the activation of insulin-independent mechanisms of its entry into cells, as well as the availability of this energy substrate, will contribute to a better restoration of energy production in heart cells after a infarction, which, in turn, will significantly reduce the degree of myocardial damage



and will help preserve the contractile function of the heart. Identification of the conditions and mechanisms of the cardioprotective phenomenon induced by DM will make it possible to simulate the metabolic state in which the protection of cardiomyocytes from damaging factors is realized.

KEYWORDS: *diabetes mellitus; cardioprotection; metabolic preconditioning, ischemic and reperfusion injury; hyperglycemia, energy metabolism*

Высокая распространенность сахарного диабета (СД) среди населения во всем мире определяет его лидирующее место в структуре социально значимых заболеваний. Эта патология имеет огромную значимость и как самостоятельная нозологическая форма, и при полиморбидных состояниях. При этом именно СД в значительной степени определяет течение коморбидности и исход основной патологии. В связи с чем изучение особенностей течения коморбидных с СД заболеваний, эффективности медикаментозной терапии, а также ближайший и отдаленный прогнозы становятся все более значимой задачей. Большинство клинических исследований подтверждают негативное влияние СД на течение и исход сердечно-сосудистых заболеваний. Как показали многочисленные проспективные клинические исследования, наличие СД многократно повышает риск возникновения неблагоприятных как краткосрочных, так и долгосрочных сердечно-сосудистых исходов [1–3]. При этом до недавнего времени считалось, что риск возникновения коронарных событий у пациентов с СД даже без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний уже сопоставим с теми, кто имеет историю кардиоваскулярных нарушений [4]. Однако анализ результатов клинических исследований [5–7] и метаанализ [8] показали, что пациенты с СД без значимых факторов риска имеют такой же или более низкий риск возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, чем пациенты с ишемической болезнью сердца без диабета. При этом такой фактор риска, как стрессовая гипергликемия, у пациентов с СД, имеющих в анамнезе острый инфаркт миокарда (ИМ), не вызывает увеличения частоты риска смерти, в отличие от больных с острым ИМ без диабета [9]. Значимое влияние на риск смерти у пациентов с СД оказывает возраст. Так, у больных СД старшего возраста (старше 60 лет у мужчин и 55 лет у женщин) смертность была выше в 2 раза, однако у пациентов более молодого возраста наличие СД не влияло на уровень смертности [10]. Возможно, на начальной стадии развития СД возникает «метаболическое окно» — состояние внутриклеточного метаболизма, когда умеренная гипергликемия способствует сохранению метаболических и, в результате этого, функциональных свойств миокарда. Это предположение во многом подтверждают экспериментальные исследования, в которых показано повышение устойчивости сердца к ишемическим и реперфузионным повреждениям на фоне СД [11–13] или сохранение сократительных свойств миокарда при сочетанном формировании постинфарктного кардиосклероза и СД [14, 15]. Вышеуказанные данные демонстрируют неоднозначность влияния СД на формирование патологического состояния при сердечно-сосудистых заболеваниях. Возможно, при определенных условиях СД способствует активации защитных механизмов организма, снижающих повреждающее воздействие неблагоприятных факторов. Известно, что центральное место среди кардиопротективных воздействий занима-

ют феномены пре- и посткондиционирования миокарда. Однако феномен защитного действия, инициируемый СД, пока не нашел своего места в кардиопротекции. Остается неясным, каковы его механизмы, в чем сходство и различие этого эффекта с феноменами пре- и посткондиционирования, существует ли синергизм этих эффектов. Понимание кардиопротекторных механизмов СД и реализации их компенсаторно-адаптивных эффектов позволит найти эффективные способы поддержания функциональных возможностей миокарда после ишемических и реперфузионных воздействий. В настоящем обзоре на примере экспериментальных работ мы обсудили некоторые аспекты влияния СД на толерантность сердца к ишемическому воздействию, а также возможные механизмы этого эффекта.

ВЛИЯНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА НА СТРУКТУРНОЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЦА В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ

В отличие от большинства клинических исследований, доказывающих ухудшение прогноза кардиоваскулярных событий у пациентов с СД, результаты экспериментальных исследований не столь однозначны. Имеются данные как о негативном, так и положительном влиянии СД на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы. Противоречивость данных результатов исследований, выполненных на биологических моделях, вероятно, отражает различие в условиях моделирования диабета и длительности патологий, а также использовании видов животных, обладающих разной восприимчивостью к изменениям, инициируемым при развитии СД.

Моделирование СД как 1 типа (СД1), так и 2 типа (СД2) ожидаемо усугубляет повреждающее действие ИМ на сердце. Так, у крыс со стрептозотоцин-индуцированным диабетом размер ИМ был больше, чем у контрольных животных [16]. Не наблюдается положительный эффект СД на устойчивость сердца к ишемическим и реперфузионным повреждениям и у линейных диабетических животных, с мутацией в гене рецепторов лептина. Так, у мышей db/db после ишемии и 28-дневной реперфузии нарушения сократительной функции сердца (дилатация левого желудочка (ЛЖ), гипертрофия ЛЖ, размер ЛЖ) выражены в большей степени, чем у контрольных мышей [17]. У линии крыс (Zucker diabetic fatty) с инсулин-независимым СД размер ИМ после ишемии (30 мин) и реперфузии (24 ч) не имел различий в сравнении с контролем [18]. Постинфарктная сердечная недостаточность у диабетических крыс Goto-Kakizaki ассоциировалась с более выраженной гипертрофией кардиомиоцитов, интерстициальным фиброзом и устойчивым апоптозом кардиомиоцитов по сравнению с контрольной группой без диабета [19]. При этом функциональные показатели сердца после ИМ через 11 нед не имели значимых различий по сравнению с контролем, однако значимо нарушался обмен NO.

Вместе с тем результаты многих экспериментальных исследований свидетельствуют о наличии феномена парадоксального повышения устойчивости сердца лабораторных животных с СД к повреждающим действиям ишемии и реперфузии. Такой кардиопротекторный эффект характеризовался меньшим размером зоны инфаркта, лучшим сохранением сократительной функции миокарда, меньшей частотой возникновения ишемических и реперфузионных аритмий [11–14]. При анализе этих исследований обнаруживается ряд общих особенностей. Так, большинство исследований выполнено на молодых животных с инсулинзависимым, стрептозотоцин-индуцированным диабетом. У крыс с небольшим сроком СД размер ИМ был почти в 2 раза меньше, чем у контрольных особей, при этом частота возникновения аритмий была значительно ниже [20]. Более того, эти авторы отмечают, что у диабетических крыс на этой модели после формирования ИМ (ишемия/реперфузия) был более низкий уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и креатинфосфокиназы (КФК) (маркеры повреждения), чем в контроле, что подтверждает меньшую степень повреждения миокарда. Другой группой исследователей также было показано, что у крыс со стрептозотоцин-индуцированным диабетом размер ИМ был значительно меньше, при этом систолическая функция восстанавливалась более эффективно [21].

Экспериментальными исследованиями подтверждено, что немаловажное значение для формирования патологического состояния и, соответственно, исхода коморбидной патологии имеет длительность СД. Так, кардиопротекторные эффекты были выявлены в основном у животных с небольшим сроком СД. Однако в исследованиях B. Rodrigues и соавт. было показано, что формирование постинфарктного кардиосклероза у животных с хроническим диабетом (90 дней) сопровождалось меньшей степенью фибрирования миокарда, чем у животных без диабета. При этом авторы обнаружили, что на фоне диабета размер ИМ был меньше, а систолическая функция сердца лучше сохранялась, что сопровождалось увеличением экспрессии кальций-транспортирующих белков кардиомиоцитов. Однако такое сохранение функциональных и структурных показателей сердца не позволило улучшить выживаемость животных с хроническим СД [15].

Важное значение в кардиопротекторном эффекте, индуцируемом СД, имеет то, что он реализуется, даже когда СД моделируют в постинфарктный период. Так, в своих ранее опубликованных работах мы показали, что у крыс при индуцировании СД стрептозотоцином через 2 нед после коронароокклюзии сократительная функция изолированной папиллярной мышцы значительно не меняется в сравнении с интактными животными. При этом экспрессия Ca^{2+} -АТФ-азы саркоплазматического ретикулума (СР) кардиомиоцитов на фоне СД остается на уровне интактного контроля [22].

Большинство исследований, показавших повышение устойчивости сердца к повреждающим воздействиям, выполнено на модели СД1. Однако и на модели СД2 с использованием как генетической линии животных (Zucker diabetic fatty rat), так и крыс со спонтанно развивающимся СД (Goto-Kakizaki rat) также обнаружен эффект кардиопротекции. В частности, показано, что у крыс Goto-Kakizaki размер инфаркта был значительно меньше, чем

у контрольных животных после 45 мин ишемии и 24-часовой реперфузии [23]. При этом фракция выброса, показатели систолической и диастолической функций ЛЖ у этой же линии крыс были выше, чем у постинфарктного контроля. Интересные данные были получены при исследовании влияния острого ИМ на структурные и функциональные изменения крупных сосудов у крыс этой линии. Оказалось, что на фоне ранней и хронической стадий СД2 эндотелиальная функция аорты крыс Goto-Kakizaki сохраняется значимо лучше, чем у животных группы постинфарктного контроля [24]. При этом авторы работы отмечали, что СД2 был ассоциирован с сохраненной эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой вазорелаксацией.

Литературные данные убедительно показывают, что возраст животных имеет решающее значение в проявлении защитного эффекта СД. Этот вывод не противоречит заключению, сделанному нами по результатам анализа отдаленных результатов клинических наблюдений за пациентами с сочетанным развитием СД и ИБС [10]. В большинстве случаев для старых животных с СД показано повышение чувствительности миокарда к ишемическим и реперфузионным повреждениям, и при этом эффект кардиопротекции на фоне СД не наблюдается. Так, у старых мышей с метаболическими нарушениями размер ИМ и количество провоспалительных цитокинов после 40 мин ишемии и реперфузии больше, чем у животных соответствующего возраста без нарушений углеводного обмена [25]. У стареющих крыс Goto-Kakizaki наблюдалось повышение чувствительности к ишемии и реперфузии, снижались давление, развиваемое ЛЖ, и коронарный кровоток [26]. При этом энергетический метаболизм сохранялся на интактном уровне. В частности, уровень креатинфосфата и АТФ значимо не различался у диабетических крыс и контрольных животных. Однако отмечается, что развитие диабетической кардиомиопатии, изменение внутриклеточного транспорта ионов кальция и контрактильных белков кардиомиоцитов сопровождалось субклиническим нарушением как систолической, так и диастолической функций ЛЖ.

Данные литературы убедительно показывают, что на стадии формирования СД существует состояние, при котором активизируются механизмы, повышающие резистентность сердечной мышцы к ишемическому и реперфузионному воздействию. Противоречивость результатов исследований, показывающих как наличие, так и отсутствие кардиопротекторного эффекта СД, может свидетельствовать о том, что в эксперименте не всегда удается активировать это состояние. В связи с этим актуальным является выявление как пусковых механизмов, так и самой сигнальной цепочки, которые позволяют уверенно моделировать метаболическое состояние, при котором реализуется защитный механизм.

ВЛИЯНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА НА ЭФФЕКТЫ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ

Одним из эндогенных механизмов реализации кардиопротективных эффектов является феномен preconditionирования миокарда. Изучение природы этого феномена давно является предметом исследования многих научных групп, благодаря чему механизмы их

реализации в значительной степени раскрыты. Вопрос о том, насколько механизмы кардиопротекции, индуцируемые на фоне СД, могут быть сходны с механизмами preconditionирования, в настоящее время обсуждается.

Так, опубликованы данные, подтверждающие, что кардиопротекторный эффект ишемического preconditionирования реализуется на модели СД2 у молодых крыс Goto-Kakizaki, однако у стареющих животных на этой же модели эффект preconditionирования не был обнаружен [27]. Более того, в исследовании Y. Liu и соавт. показан синергизм кардиопротекторных эффектов preconditionирования и СД. Так, стрептозотоцин-индуцированный диабет у крыс приводит к снижению размера зоны инфаркта после 45-минутной ишемии и 2-часовой реперфузии с 57 до 37%, а в условиях preconditionирования (3 цикла по 5 мин ишемии) размер ИМ не более 6% [28]. В работах других исследователей показано, что для достижения эффекта preconditionирования у диабетических животных необходимо выполнить больше эпизодов воздействия ишемии. Так, на изолированном сердце у крыс Goto-Kakizaki только при проведении 3 циклов коротких эпизодов ишемии был получен эффект preconditionирования, приводящий к снижению размера ИМ [29]. Факт повышения порога достижения эффекта preconditionирования для диабетического миокарда был подтвержден и в работе других авторов [30]. Было показано, что preconditionирование гипероксией у диабетических крыс не влияло на размер ИМ, как это наблюдалось у контрольных животных [20]. Следует отметить, что эффект preconditionирования в этом исследовании приводил к снижению размера ИМ на 35%, тогда как моделирование СД — на 62%. В этой связи можно предположить, что эффект preconditionирования на фоне СД не мог реализоваться, поскольку его защитный механизм, возможно, реализовался уже при развитии самого СД. С другой стороны, такой показатель повреждения сердечной мышцы, как ЛДГ, в условиях preconditionирования у крыс без СД был выше, чем у диабетических крыс, при этом preconditionирование на фоне СД приводило к еще большему снижению уровня ЛДГ. Вероятно, кардиопротекторные эффекты диабета и preconditionирования могут суммироваться [20, 31]. В эксперименте на модели СД2 у крыс линии Zucker diabetic fatty эффекты preconditionирования сохранялись на стадиях пре-, раннего и позднего диабета [32]. Однако есть данные о том, что эффект preconditionирования у крыс с СД не был обнаружен [33].

МЕХАНИЗМЫ КАРДИОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ, ИНДУЦИРОВАННОГО САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, ПРИ КОМОРБИДНОМ ФОРМИРОВАНИИ ПАТОЛОГИИ

К настоящему времени большинство исследователей признают, что кардиопротекторные эффекты СД обеспечиваются активацией универсальных механизмов защиты клеток.

Было предложено несколько механизмов для объяснения кардиозащитного эффекта при СД на фоне высокого уровня глюкозы. Основные механизмы феномена протекторного действия СД могут быть связаны с увеличением экспрессии факторов, определяющих состояние антиоксидантной системы защиты, ферментов PI3K/Akt

сигнальных путей и, наоборот, со снижением экспрессии генов факторов апоптоза, провоспалительных цитокинов (TNF- α), профибриногенного трансформирующего фактора роста- β и α -актина-1 — маркера гипертрофии [34–37]. При СД с небольшим сроком заболевания в миокарде повышается экспрессия генов ферментов, нейтрализующих свободные радикалы [34].

Механизм запрограммированной гибели клеток (апоптоз) играет важную роль в патогенезе диабетической кардиомиопатии. Так, было показано, что экспрессии генов, кодирующих маркеры апоптоза (cidea, Trp53, Bax и каспаза 3), подавлялись в диабетических сердцах после острого ИМ [36]. В исследовании *in vitro* было обнаружено, что инкубация изолированных кардиомиоцитов в среде с повышенной концентрацией глюкозы способствует повышению устойчивости клеток сердца к индуцированному гипоксией апоптозу и некрозу, предотвращая накопление ионов кальция во время гипоксии. При этом в кардиомиоцитах усиливается экспрессия Bcl-2 и повышается инактивация Bad [37]. Как известно, гибель клеток сердца может вызвать компенсаторную гипертрофию клеток миокарда и репаративный фиброз [38]. Показано, что на фоне диабета после ИМ количество маркеров миокардиального фиброза (Mmp-2, ctgf и Grem-1), сердечной гипертрофии (myl-2 и acta1) и профибриногенного трансформирующего фактора роста- β снижается [36]. При этом наблюдаются положительный баланс регуляторных генов, связанных с запрограммированным выживанием клеток (антиапоптотический фактор Bcl-2, фактор выживания протеинкиназа B (Akt)), а также инактивация проапоптотических факторов (Bad, Bax), ограничение неадекватной экспрессии проангиогенного фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), снижение воспалительных цитокинов и увеличение использования глюкозы в качестве энергетического субстрата [36].

Известно, что в механизмах кардиопротекции значимую роль играет белок — АМФ-активируемая протеинкиназа, который регулирует энергосбережение в клетке. Вполне вероятно, что состояние энергетического метаболизма является существенной составляющей в реализации кардиопротекторного эффекта СД. Действительно, обнаружено, что СД сам по себе может приводить к активации АМФ-зависимой киназы [39]. На этом основании высказанное предположение представляется вполне обоснованным.

Хорошо известно, что огромное значение для нормального функционирования сердечной мышцы имеет ее достаточная энергообеспеченность. В нормальных условиях в кардиомиоцитах большая часть (60%) АТФ производится при окислении жирных кислот (ЖК) и небольшая часть (30–40%) — в процессе гликолиза [40]. Однако при хронической ишемии миокарда, в связи с недостаточным поступлением в клетки кислорода, происходит сдвиг процессов энергообразования от окисления ЖК к использованию в качестве энергетического субстрата глюкозы [41]. При СД, наоборот, энергетический метаболизм переключается исключительно на окисление ЖК для обеспечения потребности в АТФ [42]. Такая перестройка сопровождается резким подавлением процесса окисления глюкозы [43]. Для механической работы сердца имеет важное значение сохранение баланса в использовании и ЖК, и глюкозы

в качестве энергетических субстратов. Известно, что использование как ЖК, так и глюкозы в качестве субстратов для синтеза АТФ определяется поступлением этих субстратов в кардиомиоциты. Показано, что эти процессы зависят от функционирования специфических мембран-ассоциированных белков (CD36 для ЖК, GLUT1 и GLUT4 для глюкозы) [44, 45], а также их доступности для окисления в митохондриях [46]. Изменение баланса между использованием ЖК и глюкозы в качестве энергетического субстрата способно привести к нарушению функций сердца [47]. Сбалансированное соотношение субстратов, поступающих в клетку, является важным параметром, определяющим их использование для обеспечения энергией клеточных процессов. В случае предпочтительного использования одного субстрата перед другим существует риск того, что сердце будет подвергаться липо- или глюкотоксичности. Каждое из этих состояний уже само по себе вызывает серьезные нарушения функционирования сердца [48, 49].

Было обнаружено, что у нокаутированных мышей по гену *CD36* — трансмембранному переносчику ЖК — наблюдаются пониженное поглощение ЖК и повышенный захват глюкозы миокардом, что приводит к развитию гипертрофии сердца [50]. Животные с такой мутацией оказались менее уязвимы для развития резистентности к инсулину [51]. Высокая распространенность мутации гена *CD36* и/или дефицита экспрессии его белка характерна и для пациентов с наследственной гипертрофической кардиомиопатией [52]. В исследованиях J. Luiken и соавт. и S. Coort и соавт. показано, что в кардиомиоцитах крыс Zucker diabetic fatty переносчик ЖК CD36 чаще перемещался в сарколемму из внутриклеточных запасов [53, 54]. Такое изменение активности CD36 сопровождалось повышением скорости поглощения ЖК кардиомиоцитами и этерификации ЖК в триацилглицерины, что объясняет накопление триацилглицеринов в сердцах этих животных. Однако все эти метаболические изменения предупреждались в присутствии специфического ингибитора CD36 сульфо-N-сукцинимидил-олеата.

Изменение в доступности глюкозы, в частности, в результате нарушения работы переносчиков глюкозы, также приводит к дисфункции сердца. Было обнаружено, что селективная делеция инсулинозависимого переносчика глюкозы GLUT4 приводит к компенсаторному увеличению экспрессии инсулиннезависимого переносчика глюкозы GLUT1, что сопровождается развитием гипертрофии сердца [55]. Более того, формирование постинфарктной сердечной недостаточности у крыс ассоциировано с повышенной экспрессией белка GLUT1 [56]. Изменение в экспрессии GLUT4 способно влиять на формирование СД. Так, у гетерозиготных нокаутированных мышей по гену *GLUT4* наблюдалось уменьшение поглощения глюкозы кардиомиоцитами, что приводило к развитию инсулинорезистентности и, в итоге, к СД2 [57]. Эти данные свидетельствуют о том, что специфические белки, осуществляющие транспорт энергетических субстратов (ЖК и глюкозы), играют важную роль в регуляции энергетического метаболизма кардиомиоцитов при патологических состояниях. В связи с вышесказанным представляется вполне вероятным, что сохранение баланса в работе переносчиков энергетического субстра-

та в условиях сочетанного развития гипергликемии и хронической ишемии миокарда позволяет сохранять нормальную интенсивность метаболических процессов, связанных с синтезом макроэргических фосфатов и, соответственно, энергетической обеспеченностью кардиомиоцитов.

При СД снижается уровень GLUT4, при этом компенсаторно может увеличиваться экспрессия инсулиннезависимого переносчика глюкозы GLUT-1. Вполне вероятно, этот эффект может сохраняться и при сочетании развития патологий и даже иметь протекторное значение. Действительно, было обнаружено, что экспрессия транспортера глюкозы GLUT-1 в кардиомиоцитах диабетических животных на 15-й день после инфаркта была выше, чем у диабетических крыс без ишемических повреждений сердца [35]. Исследования показали, что поступление глюкозы с активацией GLUT-1 играет критическую кардиопротекторную роль в ответе миокарда на ишемию и увеличивает доставку глюкозы во время острого ИМ [58] и при прогрессировании сердечной недостаточности [56]. Считается, что повышенная экспрессия GLUT-1 может быть ключом к улучшению функции сердца, поскольку GLUT-1 может играть роль в увеличении поглощения глюкозы при ишемических состояниях [59]. Нормализация поступления и/или потребления энергетических субстратов играет важную роль в защите кардиомиоцитов от повреждающих факторов. Так, было обнаружено, что у крыс с СД на фоне постинфарктного кардиосклероза содержание ЛДГ (фермент гликолиза) и сукцинатдегидрогеназы (СДГ) (фермент цикла Кребса) сохраняются на уровне контрольных значений, в сравнении с особями с СД или с постинфарктным кардиосклерозом в отдельности. При этом уровень свободных ЖК в митохондриях не был таким высоким, как у животных с изолированными патологиями [60].

Другим механизмом восстановления сердца после ИМ может быть нормализация баланса про- и противовоспалительных цитокинов. Было обнаружено, что у диабетических животных после ИМ происходит снижение уровней TNF-α и IL-1β [36]. С другой стороны, передача сигналов IL-1β, которая имеет решающее значение для активации воспалительных и фиброгенных путей при постинфарктном ремоделировании, была повышена у крыс с диабетом, что свидетельствует о появлении другого стимула перед инфарктом.

В качестве механизмов, снижающих повреждающие воздействия ишемии, можно отметить и усиление ангиогенеза до и после моделирования экспериментального ИМ, сопровождающееся снижением процессов фиброза в условиях гипергликемии [15]. Большое значение в патогенезе развития ишемических повреждений имеет баланс активности симпатического звена вегетативной нервной системы. Так, было обнаружено, что у диабетических крыс сохраняется тоническая регуляция симпатической нервной системы, индуцированная инфарктом миокарда, при этом наблюдались повышение антиоксидантной защиты сердца и снижение активности прооксидантных ферментов [36].

Суммируя вышесказанное, можно отметить, что важную роль в кардиопротекторных эффектах СД играет активация сигнальных систем, способствующих

выживаемости клеток сердца. Однако и нарушение баланса в системе цитокиновой регуляции также способно оказать заметное влияние на реализацию кардиопротекторных эффектов СД. В частности, сдвиг баланса в сторону противовоспалительных цитокинов способствует сохранению функциональной активности клеток сердца. Кроме того, во многом определяющую роль в кардиопротекторном эффекте СД играет активация факторов, модифицирующих процессы энергообразования, возможно, связанных с повышением уровня глюкозы, а также ее доступности в качестве энергетического субстрата. Все рассмотренные механизмы являются элементами единой универсальной защитной системы, способствующей выживанию клеток в патологических условиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экспериментальные исследования вполне убедительно показывают, что СД может значимо снижать степень повреждения сердца при ишемии и реперфузии. При этом патологическое действие СД на органы и системы, в том числе и сердце, не вызывает сомнения. Однако есть все основания предполагать существование так называемого «метаболического окна», когда благодаря метаболическим перестройкам на уровне клеток запускаются адаптивные механизмы, способствующие снижению таких повреждающих воздействий, как ишемия и реперфузия. Выявление этих условий и механизмов их реализации позволит помочь многочисленным пациентам с СД снизить риск кардиогенных осложнений. На основании уже опубликованных данных можно ожидать, что выраженность защитного действия, индуцированного СД, будет сопоставима, а в некоторых случаях даже превышать эффект феномена прекодиционирования. Вероятно, механизмы этих двух феноменов не совсем идентичны. Несомненным фактом является то, что гипергликемия является стрессовым адаптивным механизмом, направленным на удовлетворение

повышенной потребности в энергии при патологических условиях на начальных этапах. Соответственно, пусковым механизмом развития защитных эффектов СД, скорее всего, является гипергликемия, которая активирует не только сигнальные пути, но и перестройку энергетического метаболизма, что позволяет поддерживать продукцию АТФ на достаточном уровне для сохранения жизнедеятельности клеток сердца в условиях ишемии. Возможно, повышенный уровень глюкозы, сопровождающийся активацией инсулиннезависимых механизмов поступления ее в клетки, и доступность этого энергетического субстрата будут способствовать лучшему восстановлению энергопродукции в клетках сердца после ИМ. Очевидно, что это позволит существенно снизить степень повреждения миокарда и сохранить сократительную функцию сердца. Одним из способов такого развития событий может быть таргетное воздействие на переносчики энергетических субстратов ЖК (CD36) или глюкозы (GLUT1). Возможно, активация самой сигнальной цепочки позволит смоделировать метаболическое состояние, при котором реализуется защита сердца от повреждающих факторов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено в рамках темы фундаментальных научных исследований по гос. заданию №122020300183-4.

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

Участие авторов. Кондратьева ДС. — разработка концепции и дизайн статьи, сбор и анализ материала, написание текста рукописи; Афанасьев С.А. — концепция, редактирование текста, утверждение финального варианта рукописи; Муслимова Э.Ф. — сбор и анализ материала. 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. Dauriz M, Mantovani A, Bonapace S, et al. Prognostic Impact of Diabetes on Long-term Survival Outcomes in Patients With Heart Failure: A Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2017;40(11):1597-1605. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-0697>
2. Sattar N, Rawshani A, Franzén S, et al. Age at Diagnosis of Type 2 Diabetes Mellitus and Associations With Cardiovascular and Mortality Risks. *Circulation*. 2019;139(19):2228-2237. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037885>
3. Larsson SC, Wallin A, Håkansson N, et al. Type 1 and type 2 diabetes mellitus and incidence of seven cardiovascular diseases. *Int J Cardiol*. 2018;262(4):66-70. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.03.099>
4. Häfner SM, Lehto S, Ronnemaa T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339(4):229-234. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199807233390404>
5. Bertolucci MC, Rocha VZ. Cardiovascular risk assessment in patients with diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2017;9(1):25. doi: <https://doi.org/10.1186/s13098-017-0225-1>
6. Mondesir FL, Brown TM, Muntner P, et al. Diabetes, diabetes severity, and coronary heart disease risk equivalence: REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS). *Am Heart J*. 2016;181(1):43-51. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2016.08.002>
7. Rana J, Liu JY, Moffet HH. Diabetes and Prior Coronary Heart Disease are Not Necessarily Risk Equivalent for Future Coronary Heart Disease Events. *J Gen Intern Med*. 2016;31(4):387-393. doi: <https://doi.org/10.1007/s11606-015-3556-3>
8. Bulughapitiya U, Siyambalapitiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2009;26(2):142-148. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2008.02640.x>
9. Luo G, Liu H, Luo S, et al. Fasting Hyperglycemia Increases In-Hospital Mortality Risk in Nondiabetic Female Patients with Acute Myocardial Infarction: A Retrospective Study. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:1-8. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/745093>
10. Гарганеева А.А., Кузелева Е.А., Борель К.Н., и др. Сахарный диабет 2 типа и острый инфаркт миокарда: прогностические варианты взаимодействия у пациентов разных возрастных групп // *Сахарный диабет*. — 2018. — Т. 20. — №1. — С. 15-25. [Garganeeva AA, Kuzheleva EA, Borel KN, et al. Type 2 diabetes mellitus and acute myocardial infarction: prognostic variants of interaction in patients of different age groups. *Diabetes mellitus*. 2018;20(1):15-25. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM8828>
11. Tonnesen PT, Hjortbak MV, Lassen TR, et al. Myocardial salvage by succinate dehydrogenase inhibition in ischemia-reperfusion injury depends on diabetes stage in rats. *Mol Cell Biochem*. 2021;476(7):2675-2684. doi: <https://doi.org/10.1007/s11010-021-04108-2>

12. Povlsen JA, Løfgren B, Dalgas C, et al. Protection against myocardial ischemia-reperfusion injury at onset of type 2 diabetes in Zucker diabetic fatty rats is associated with altered glucose oxidation. *PLoS One*. 2013;8(5):e64093. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064093>
13. Lim VG, Bell RM, Arjun S, et al. SGLT2 Inhibitor, canagliflozin, attenuates myocardial infarction in the diabetic and nondiabetic heart. *JACC Basic Transl Sci*. 2019;4(1):15-26. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacbs.2018.10.002>
14. Кондратьева Д.С., Афанасьев С.А., Реброва Т.Ю., и др. Ритмоинотропные реакции миокарда крыс с постинфарктным кардиосклерозом на фоне стрептозототин-индуцированного диабета // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. — 2009. — Т. 148. — №8. — С. 143-146. [Kondratieva DS, Afanasiev SA, Rebrova TY, et al. Rhythmoinotropic reactions in rats with postinfarction cardiosclerosis against the background of streptozotocin-induced diabetes. *Bull Exp Biol Med*. 2009;148(2):181-3. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.1007/s10517-009-0675-z>
15. Rodrigues B, Rosa KT, Medeiros A, et al. Hyperglycemia can delay left ventricular dysfunction but not autonomic damage after myocardial infarction in rodents. *Cardiovasc Diabetol*. 2011;10(1):26. doi: <https://doi.org/10.1186/1475-2840-10-26>
16. Malfitano C, de Souza Junior AL, Carbonaro M, et al. Glucose and fatty acid metabolism in infarcted heart from streptozotocin-induced diabetic rats after 2 weeks of tissue remodeling. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14(1):149. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-015-0308-y>
17. Greer JJ, Ware DP, Lefer DJ. Myocardial infarction and heart failure in the db/db diabetic mouse. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;290(1):H146-153. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00583.2005>
18. Wider J, Undyala VVR, Whittaker P, et al. Remote ischemic preconditioning fails to reduce infarct size in the Zucker fatty rat model of type-2 diabetes: role of defective humoral communication. *Basic Res Cardiol*. 2018;113(3):16. doi: <https://doi.org/10.1007/s00395-018-0674-1>
19. Vahtola E, Louhelainen M, Forstén H, et al. Sirtuin1-p53, forkhead box O3a, p38 and post-infarct cardiac remodeling in the spontaneously diabetic Goto-Kakizaki rat. *Cardiovasc Diabetol*. 2010;9(1):5. doi: <https://doi.org/10.1186/1475-2840-9-5>
20. Pourkhalili K, Hajizadeh S, Akbari Z, et al. Hyperoxic preconditioning fails to confer additional protection against ischemia-reperfusion injury in acute diabetic rat heart. *EXCLI J*. 2012;11:263-273.
21. Malfitano C, de Souza Junior AL, Carbonaro M, et al. Glucose and fatty acid metabolism in infarcted heart from streptozotocin-induced diabetic rats after 2 weeks of tissue remodeling. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14(1):149. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-015-0308-y>
22. Кондратьева Д.С., Афанасьев С.А., Канев А.Ф., Козлов Б.Н. Сохранение содержания Ca²⁺-АТФ-азы саркоплазматического ретикулума кардиомиоцитов в ишемизированном миокарде при небольшом сроке заболевания сахарным диабетом // *Российский кардиологический журнал*. — 2014. — Т. 116. — №12. — С. 59-63. [Kondratyeva DS, Afansyev SA, Kanev AF, Kozlov BN Maintenance of Ca²⁺-ATP-ase amount in sarcoplasmic reticulum cardiomyocytes in ischemic myocardium during short duration of diabetes mellitus course. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;12(12):59-63. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-12-59-63>
23. Korkmaz-Icöz S, Lehner A, Li S, et al. Mild Type 2 Diabetes Mellitus Reduces the Susceptibility of the Heart to Ischemia/Reperfusion Injury: Identification of Underlying Gene Expression Changes. *J Diabetes Res*. 2015;2015(1):1-16. doi: <https://doi.org/10.1155/2015/396414>
24. Korkmaz-Icöz S, Vater A, Li S, et al. Mild type 2 diabetes mellitus improves remote endothelial dysfunction after acute myocardial infarction. *J Diabetes Complications*. 2015;29(8):1253-1260. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.06.012>
25. Honda T, Kaikita K, Tsujita K, et al. Pioglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury in mice with metabolic disorders. *J Mol Cell Cardiol*. 2008;44(5):915-926. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jymcc.2008.03.004>
26. Desrois M, Clarke K, Lan C, et al. Upregulation of eNOS and unchanged energy metabolism in increased susceptibility of the aging type 2 diabetic GK rat heart to ischemic injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010;299(5):H1679-1686. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00998.2009>
27. Whittington HJ, Harding I, Stephenson CI, et al. Cardioprotection in the aging, diabetic heart: the loss of protective Akt signalling. *Cardiovasc Res*. 2013;99(4):694-704. doi: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvt140>
28. Liu Y, Thornton JD, Cohen MV, et al. Streptozotocin-induced non-insulin-dependent diabetes protects the heart from infarction. *Circulation*. 1993;88(3):1273-1278. doi: <https://doi.org/10.1161/01.cir.88.3.1273>
29. Tsang A, Hausenloy DJ, Mocanu MM, et al. Preconditioning the diabetic heart: the importance of Akt phosphorylation. *Diabetes*. 2005;54(8):2360-2364. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.8.2360>
30. Sivaraman V, Hausenloy DJ, Wynne AM, Yellon DM. Preconditioning the diabetic human myocardium. *J Cell Mol Med*. 2010;14(6B):1740-1746. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2009.00796.x>
31. Kristiansen SB, Pælestik KB, Johnsen J, et al. Impact of hyperglycemia on myocardial ischemia-reperfusion susceptibility and ischemic preconditioning in hearts from rats with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):66. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0872-7>
32. Hjortbak MV, Hjort J, Povlsen JA, et al. Influence of diabetes mellitus duration on the efficacy of ischemic preconditioning in a Zucker diabetic fatty rat model. *PLoS One*. 2018;13(2):e0192981. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192981>
33. Torregroza C, Gnaegy L, Raupach A, et al. Influence of Hyperglycemia and Diabetes on Cardioprotection by Humoral Factors Released after Remote Ischemic Preconditioning (RIPC). *Int J Mol Sci*. 2021;22(16):8880. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22168880>
34. Korkmaz-Icöz S, Lehner A, Li S, et al. Left ventricular pressure-volume measurements and myocardial gene expression profile in type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016;311(4):H958-H971. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00956.2015>
35. Malfitano C, Alba Loureiro TC, Rodrigues B, et al. Hyperglycaemia protects the heart after myocardial infarction: aspects of programmed cell survival and cell death. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(7):659-667. doi: <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfq053>
36. Malfitano C, Barboza CA, Mostarda C, et al. Diabetic hyperglycemia attenuates sympathetic dysfunction and oxidative stress after myocardial infarction in rats. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13(1):131. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-014-0131-x>
37. Mahalakshmi A, Kurian GA. Evaluating the impact of diabetes and diabetic cardiomyopathy rat heart on the outcome of ischemia-reperfusion associated oxidative stress. *Free Radic Biol Med*. 2018;118(1):35-43. doi: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.02.021>
38. Feng QZ, Zhao YS, Abdelwahid E. The role of Fas in the progression of ischemic heart failure: prohypertrophy or proapoptosis. *Coron Artery Dis*. 2008;19(7):527-534. doi: <https://doi.org/10.1097/MCA.0b013e3283093707>
39. Шляхто Е.В. Молекулярные и генетические аспекты сердечной недостаточности при сахарном диабете // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2012. — Т. 67. — №1. — С. 31-37. [Shlyakhto EV. Molecular and genetic aspects of heart failure in diabetic patients. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2012;67(1):31-37. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vramn.v67i1.107>
40. Taegtmeier H, Young ME, Lopaschuk GD, et al. Assessing Cardiac Metabolism: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ Res*. 2016;118(10):1659-1701. doi: <https://doi.org/10.1161/RES.0000000000000097>
41. Lopaschuk GD, Karwi QG, Tian R, et al. Cardiac Energy Metabolism in Heart Failure. *Circ Res*. 2021;128(10):1487-1513. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318241>
42. Fillmore N, Mori J, Lopaschuk GD. Mitochondrial fatty acid oxidation alterations in heart failure, ischaemic heart disease and diabetic cardiomyopathy. *Br J Pharmacol*. 2014;171(8):2080-2090. doi: <https://doi.org/10.1111/bph.12475>
43. Wang J, Song Y, Wang Q, et al. Causes and characteristics of diabetic cardiomyopathy. *Rev Diabet Stud*. 2006;3(3):108-117. doi: <https://doi.org/10.1900/RDS.2006.3.108>
44. Joost HG, Bell GI, Best JD, et al. Nomenclature of the GLUT/SLC2A family of sugar/polyol transport facilitators. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002;282(4):E974-E976. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00407.2001>

45. Glatz JFC, Nabben M, Young ME, et al. Re-balancing cellular energy substrate metabolism to mend the failing heart. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020;1866(5):1655-79. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2019.165579>
46. Hue L, Taegtmeyer H. The Randle cycle revisited: a new head for an old hat. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009;297(3):E578-E591. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00093.2009>
47. Chanda D, Luiken JJ, Glatz JF. Signaling pathways involved in cardiac energy metabolism. *FEBS Lett.* 2016;590(15):2364-2374. doi: <https://doi.org/10.1002/1873-3468.12297>
48. Joubert M, Manrique A, Cariou B, Prieur X. Diabetes-related cardiomyopathy: The sweet story of glucose overload from epidemiology to cellular pathways. *Diabetes Metab.* 2019;45(3):238-247. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2018.07.003>
49. Kim Y, Lim JH, Kim EN, et al. Adiponectin receptor agonist ameliorates cardiac lipotoxicity via enhancing ceramide metabolism in type 2 diabetic mice. *Cell Death Dis.* 2022;13(3):282. doi: <https://doi.org/10.1038/s41419-022-04726-8>
50. Coburn CT, Knapp FF, Febbraio M, et al. Defective uptake and utilization of long chain fatty acids in muscle and adipose tissues of CD36 knockout mice. *J Biol Chem.* 2000;275(42):32523-32529. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M003826200>
51. Goudriaan JR, Dahlmans VE, Teusink B, et al. CD36 deficiency increases insulin sensitivity in muscle, but induces insulin resistance in the liver in mice. *J Lipid Res.* 2003;44:2270-2277. doi: <https://doi.org/10.1194/jlr.M300143-JLR200>
52. Yamashita S, Hirano K, Kuwasako T, et al. Physiological and pathological roles of a multi-ligand receptor CD36 in atherogenesis: insights from CD36-deficient patients. *Mol Cell Biochem.* 2007;299(1-2):19-22. doi: <https://doi.org/10.1007/s11010-005-9031-4>
53. Coort SLM, Hasselbaink DM, Koonen DPY, et al. Enhanced sarcolemmal FAT/CD36 content and triacylglycerol storage in cardiac myocytes from obese Zucker rats. *Diabetes.* 2004;53(7):1655-1663. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.7.1655>
54. Luiken JJFP, Arumugam Y, Dyck DJ, et al. Increased rates of fatty acid uptake and plasmalemmal fatty acid transporters in obese Zucker rats. *J Biol Chem.* 2001;276(44):40567-40573. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M100052200>
55. Wende AR, Kim J, Holland WL, et al. Glucose transporter 4-deficient hearts develop maladaptive hypertrophy in response to physiological or pathological stresses. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2017;313(6):H1098-H1108. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00101.2017>
56. Rosenblatt-Velin N, Montessuit C, Papageorgiou I, et al. Postinfarction heart failure in rats is associated with upregulation of GLUT-1 and downregulation of genes of fatty acid metabolism. *Cardiovasc Res.* 2001;52(3):407-416. doi: [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(01\)00393-5](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(01)00393-5)
57. Bunner AE, Chandrasekera PC, Barnard ND. Knockout mouse models of insulin signaling: Relevance past and future. *World J Diabetes.* 2014;5(2):146-159. doi: <https://doi.org/10.4239/wjd.v5.i2.146>
58. Jiang H, Jia D, Zhang B, et al. Exercise improves cardiac function and glucose metabolism in mice with experimental myocardial infarction through inhibiting HDAC4 and upregulating GLUT1 expression. *Basic Res Cardiol.* 2020;115(3):28. doi: <https://doi.org/10.1007/s00395-020-0787-1>
59. Malfitano C, de Souza Junior AL, Irigoyen MC. Impact of conditioning hyperglycemic on myocardial infarction rats: Cardiac cell survival factors. *World J Cardiol.* 2014;6(6):449-454. doi: <https://doi.org/10.4330/wjcv.v6.i6.449>
60. Li C, Lu C, Zhao X, Chen X. Comparison between myocardial infarction and diabetes mellitus damage caused angiogenesis or energy metabolism. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(12):22371-22376.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Кондратьева Дина Степановна**, к.б.н., с.н.с. [Dina S. Kondratieva, PhD in Biology, senior research associate]; адрес: Россия, 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111а [address: 111a Kievskaja street, 634012 Tomsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4004-2497>; eLibrary SPIN: 4628-2021; e-mail: dina@cardio-tomsk.ru

Афанасьев Сергей Александрович, д.м.н., профессор [Sergey A. Afanasiev, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6066-3998>; eLibrary SPIN: 7625-0960; e-mail: tursky@cardio-tomsk.ru

Муслимова Эльвира Фаритовна, к.м.н., н.с. [Elvira F. Muslimova, PhD, research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7361-2161>; eLibrary SPIN: 4121-4198; e-mail: muslimovEF@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Кондратьева Д.С., Афанасьев С.А., Муслимова Э.Ф. Сахарный диабет — метаболическое preconditioning в защите сердца от ишемического повреждения? // *Сахарный диабет.* — 2022. — Т. 25. — №6. — С. 548-555. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12933>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kondratieva DS, Afanasiev SA, Muslimova EF. Diabetes mellitus — metabolic preconditioning in protecting the heart from ischemic damage? *Diabetes Mellitus.* 2022;25(6):548-555. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12933>

ПРЕДИКТОРЫ УСПЕХА ИЛИ НЕУДАЧИ В ДОСТИЖЕНИИ ЦЕЛЕЙ ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА НА БАЗАЛЬНОМ ИНСУЛИНЕ: ОБЗОР ИССЛЕДОВАНИЙ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ



© В.В. Климонтов

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

Базальный инсулин (БИ) — основная терапевтическая опция у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2), не достигших целевых значений гликемии на пероральных сахароснижающих препаратах и/или агонистах рецепторов глюкагоноподобного пептида-1. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что большинство больных СД2 не достигают индивидуальных целевых показателей гликемического контроля и на БИ. В данном обзоре проанализированы результаты исследований в реальной клинической практике, в которых оценивались предикторы успеха или неудачи терапии БИ у больных СД2. В ряде исследований продемонстрировано, что отсроченное начало инсулинотерапии с высоким уровнем гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) на старте лечения снижает вероятность достижения целевых значений гликемического контроля на БИ. Гипогликемия в первые недели или месяцы лечения БИ может являться ограничивающим фактором в достижении целей гликемического контроля и снижать приверженность лечению. Гларгин 300 Ед/мл и деглудек, длительно действующие аналоги инсулина II поколения, продемонстрировали больший потенциал в снижении уровня HbA_{1c} при меньшем риске гипогликемии по сравнению с другими БИ в исследованиях в условиях реальной клинической практики. В исследованиях DUNE, ATOS и других показан недостаток титрации дозы инсулина у больных СД2, нуждающихся в назначении или интенсификации лечения БИ. Низкая приверженность лечению (пропуск инъекций, неправильный выбор дозы, временное или постоянное прекращение введения инсулина), нарушения техники инъекций инсулина и формирование участков липогипертрофии в местах инъекций также являются широко распространенными проблемами, препятствующими достижению хорошего гликемического контроля у этих больных. Следовательно, обучение пациентов с акцентом на технику инъекций, принципы титрации дозы и профилактику гипогликемии, а также применение аналогов БИ II поколения повышают шансы на успех в достижении целей гликемического контроля больных СД2, начинающих лечение БИ или нуждающихся в интенсификации терапии БИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; инсулин; гликемический контроль; HbA_{1c} ; гипогликемия; исследования в реальной клинической практике

PREDICTORS OF SUCCESS AND FAILURE IN ACHIEVING GLYCEMIC CONTROL TARGETS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES ON BASAL INSULIN: REVIEW OF THE REAL-WORLD EVIDENCE STUDIES

© Vadim V. Klimontov

Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

Basal insulin (BI) is the main therapeutic option for patients with type 2 diabetes (T2D) who have not reached glycemic targets on oral antidiabetic drugs and/or glucagon-like peptide-1 receptor agonists. The results of epidemiological studies indicate that the majority of patients with T2D do not achieve the targeted parameters of glycemic control on BI in the real-world settings. In this review the results of real-world evidence studies assessing predictors of success or failure of BI therapy in patients with T2D are summarized. A number of studies have demonstrated that delayed initiation of insulin therapy with a high level of glycated hemoglobin A1c (HbA_{1c}) at the start of the treatment reduces achieving glycemic control targets on BI. Hypoglycemia in the first weeks or months of BI treatment may reduce the adherence and persistence to treatment and likelihood of achieving treatment targets. In real-world evidence studies, glargine 300 U/mL and degludec, the long-acting second-generation insulin analogues, have shown greater potential in reduction of HbA_{1c} levels with a lower risk of hypoglycaemia compared to other BIs. In the DUNE, ATOS, and some others studies, a lack of insulin dose titration in newly initiated BI users and those who needed treatment intensification was demonstrated. Poor treatment adherence and persistence (missed injections, incorrect dose selection, and temporary or permanent discontinuation of insulin therapy), deviations in insulin injection technique, and formation of lipohypertrophy at the injection sites are also common problems that prevent good glycemic control in these patients. Therefore, patient education with a focus on injection technique, dose titration and prevention of hypoglycemia, as well as the use of the second-generation BI analogs, increases the chances for achieving glycemic control targets in patients with T2D who initiate or need to intensify BI therapy.

KEYWORDS: type 2 diabetes; insulin; glycemic control; HbA_{1c} ; hypoglycemia; real-world evidence studies



ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 2 типа (СД2) — прогрессирующее заболевание с нарастающей дисфункцией β -клеток, требующее поэтапной интенсификации лечения для достижения оптимального контроля гликемии. Назначение базального инсулина (БИ) — одна из основных терапевтических опций в лечении СД2. В современных алгоритмах лечения БИ рекомендуется как начальный этап инсулинотерапии у больных СД2, не достигших целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) на фоне комбинированного лечения пероральными сахароснижающими препаратами и/или агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 [1, 2].

Аналоги БИ показали высокую эффективность в рандомизированных клинических исследованиях, позволяя многим больным достичь уровня $HbA_{1c} < 7\%$ [3, 4]. Однако в условиях реальной клинической практики (РКП) значительная доля пациентов с СД2 не достигает таких результатов. По данным Федерального регистра СД, около половины больных СД2 в России до начала пандемии COVID-19 имели уровень $HbA_{1c} > 7\%$, а у 8,8% пациентов данный показатель составлял $> 9\%$ [5]. В странах Западной Европы от 63,8 до 75,6% больных СД2 на инсулинотерапии имеют уровень $HbA_{1c} > 7\%$ [6]. В международном наблюдательном исследовании управления диабетом в РКП IDMP5 (International Diabetes Management Practices Study), при анализе данных 1484 больных СД2 на БИ, средний уровень HbA_{1c} составил 8,4%, а доля больных с $HbA_{1c} < 7\%$ — 20,3% [7].

Для врача, принимающего решение о назначении БИ, весьма важным является вопрос: какие факторы будут определять успех или неудачу лечения у конкретного пациента? В связи с этим особый интерес представляют результаты исследований, в которых оценивались факторы, влияющие на эффективность и безопасность лечения БИ. В данном обзоре представлены основные результаты таких исследований, выполненных в условиях РКП. Поиск литературы проведен по комбинациям ключевых слов “type 2 diabetes”, “basal insulin”, “glycemic control”, “real world data/evidence” (или эквивалентов на русском языке) в базах данных Pubmed/Medline, Web of Science, E-library, без ограничений по глубине поиска.

ГЛИКЕМИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ НА СТАРТЕ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ

Проблема неоправданно позднего назначения и недостаточной интенсификации инсулинотерапии у больных СД2 остается одной из наиболее актуальных в современной диабетологии. Пациенты с СД2 нередко стараются отсрочить начало лечения инсулином, опасаясь гипогликемии, набора массы тела, инъекций, необходимости более частого самоконтроля глюкозы крови или «зависимости» от инсулина. Врачебная «инерция» также имеет большое значение: она может объясняться недостатком времени на обучение больных, ресурсов, а также знаний о препаратах инсулина и способах его введения у врачей общей практики [8]. Ретроспективное когортное исследование, проведенное в Великобритании и включавшее 80 573 больных СД2, продемон-

стрировало значительную задержку в интенсификации лечения. Среднее время до назначения инсулина у пациентов с $HbA_{1c} > 7\%$ на фоне приема двух или трех пероральных сахароснижающих препаратов превышало 7,2 и 7,1 года соответственно. За время наблюдения (в среднем 7,3 года) терапия инсулином была назначена лишь 22% больных с уровнем $HbA_{1c} \geq 8\%$ на трех пероральных препаратах [9].

Ретроспективный анализ данных электронных медицинских карт 40 627 пациентов с СД2 из пяти европейских стран (Франция, Германия, Италия, Испания, Великобритания) и США показал, что большинство пациентов начинают лечение БИ, имея неудовлетворительные показатели гликемического контроля. Средний исходный уровень HbA_{1c} варьировал от 8,9% в США до 9,9% в Великобритании. Почти половина пациентов во Франции, Италии и Испании и 62,9% пациентов в Великобритании начали введение БИ при очень высоких уровнях HbA_{1c} ($> 9\%$). Качество гликемического контроля улучшилось после начала введения БИ, однако более 70% пациентов не достигли целевого уровня HbA_{1c} ($\leq 7,0\%$) в первые 3 мес и 2 года инсулинотерапии [10].

Оценка краткосрочной эффективности терапии БИ в условиях РКП проведена в международном наблюдательном исследовании DUNE (the Diabetes Unmet Need with basal insulin Evaluation). В этом исследовании оценивали долю пациентов с СД2, достигших индивидуальных целевых значений HbA_{1c} на фоне впервые или недавно назначенной терапии БИ, при этом анализировали достижение индивидуальных целей лечения, наряду с усредненными показателями гликемического контроля. Исследование выполнено на большой выборке больных СД2 (3139 человек из 28 стран). Исходный уровень HbA_{1c} составил 9,14% в группе больных с впервые назначенной инсулинотерапией и 8,56% — в группе получавших БИ. Результаты показали, что большинство пациентов с вновь назначенной или недавно инициированной инсулинотерапией не достигают цели лечения. Несмотря на заметное снижение среднего уровня HbA_{1c} (в среднем на 1,13%), доля больных, достигших индивидуального целевого значения показателя, составила лишь 27,4%. Этот довольно скромный результат определялся не только короткой длительностью исследования: лишь 40,4% больных достигли индивидуального уровня HbA_{1c} , рекомендованного врачом в качестве краткосрочной цели лечения. Достижению цели препятствовали большая длительность СД2 и инсулинотерапии, а также исходно высокий уровень HbA_{1c} [11].

Таким образом, слишком позднее назначение инсулина и высокие уровни гликемии на старте лечения снижают возможности достижения оптимального гликемического контроля у больных СД2. Вместе с тем показано, что своевременная (в течение 6 мес) интенсификация лечения СД2 с помощью добавления пероральных или инъекционных сахароснижающих препаратов ассоциирована с лучшими результатами в контроле гликемии по сравнению с поздней интенсификацией [12]. Аналогично, интенсификация лечения путем добавления к монотерапии неинсулиновых сахароснижающих препаратов оказывается более эффективной, если проводится в течение года после выявления $HbA_{1c} > 7\%$ [13].

ГИПОГЛИКЕМИЯ

Гипогликемию традиционно относят к факторам, ограничивающим возможности достижения хорошего качества гликемического контроля у больных СД, получающих инсулин [14]. Стремлением избежать гипогликемии нередко объясняют факт неоправданно позднего назначения инсулина и недостаточной титрации его дозы у больных СД2. При обоих типах СД документирована взаимосвязь между страхом гипогликемии и неадекватным поведением пациентов, направленным на избегание эпизодов низкого уровня глюкозы, включая занижение доз инсулина [15–17]. Вместе с тем доказательства значимости гипогликемии как фактора, определяющего недостаточную эффективность лечения БИ, весьма ограничены. Ценную информацию по этому вопросу могут дать исследования в РКП, в которых документируются эпизоды гипогликемии и другие параметры гликемического контроля.

В крупном обсервационном исследовании PANORAMA оценивались распространенность эпизодов гипогликемии и их влияние на гликемический контроль у больных СД2 с длительностью заболевания более года. В исследование были включены 5783 пациента из 9 стран (Бельгия, Великобритания, Германия, Греция, Испания, Италия, Нидерланды, Турция и Франция). Как минимум один эпизод тяжелой гипогликемии в течение последнего года перенесли 4,4% больных, 15,7% сообщили об одном или более эпизодах нетяжелой гипогликемии. Ожидаемо распространенность тяжелых и нетяжелых эпизодов гипогликемии была самой высокой у пациентов, получавших инсулин в качестве монотерапии или в комбинациях с другими сахароснижающими препаратами (14,2 и 39,3% соответственно). Длительность диабета и наличие микрососудистых и, в меньшей степени, макрососудистых осложнений повышали риск гипогликемии. У пациентов с перенесенной гипогликемией выявлены худшие показатели качества жизни, более выраженный страх гипогликемии и меньшая удовлетворенность лечением по сравнению с больными без гипогликемии [18].

В исследовании DUNE симптоматическая гипогликемия (как правило, легкие эпизоды) была зафиксирована у 16% больных СД2 с впервые или недавно назначенной терапией БИ в течение 12 нед. Длительность лечения БИ более 6 мес и применение инсулина человека средней продолжительности действия в сравнении с аналогами инсулина повышали риск развития гипогликемии. Целевые значения HbA_{1c} были достигнуты у 26,2% пациентов без эпизодов симптоматической гипогликемии и у 33,8% больных, перенесших один или более эпизодов. Распространенность и частота новых случаев гипогликемии были положительно ассоциированы с вероятностью достижения целевого уровня HbA_{1c} [11]. Исследователи пришли к заключению, что симптоматическую гипогликемию у больных СД2 с недавно назначенной терапией БИ следует рассматривать не столько как препятствие к достижению целевого уровня глюкозы, сколько как прогнозируемый побочный эффект интенсификации лечения.

Однако другие данные не соотносятся с этими результатами. Аргентинское проспективное наблюдатель-

ное исследование DINAS-AR включало 386 больных СД2 с неудовлетворительным гликемическим контролем (HbA_{1c} 9,1%), у которых впервые или в течение последнего года была инициирована терапия БИ. К 24-й неделе исследования 31,6% пациентов достигли уровня $HbA_{1c} < 7\%$. Процент достижения целевого HbA_{1c} был ниже среди тех, кто перенес хотя бы один эпизод симптомной гипогликемии, по сравнению с пациентами без гипогликемии: 20,6 и 35,7% соответственно [19].

Очевидно, что гипогликемия, развившаяся в первые дни или месяцы лечения инсулином, является чрезвычайно важным событием с точки зрения субъективного восприятия пациентом опыта инсулинотерапии и его последующей приверженности лечению. Гипогликемия и страх гипогликемии могут быть факторами, способствующими прекращению лечения инсулином. Так, по данным ретроспективного анализа одной из британских баз данных, больные СД2, перенесшие эпизод гипогликемии в течение 6 мес после инициации лечения БИ, с большей частотой прекращают инсулинотерапию [20].

ВИД ИНСУЛИНА

В ряде исследований проводились сравнения качества контроля гликемии у больных СД2 на фоне терапии различными аналогами БИ в условиях РКП.

В исследовании ATOS (A TOUJEO Observational Study) оценивались эффективность и безопасность терапии аналогом инсулина гларгин 300 Ед/мл у 4422 больных СД2 с недостаточным гликемическим контролем, ранее не получавших инсулин. Исследование проводилось в условиях РКП, в том числе на российской популяции пациентов. После начала терапии гларгином 300 Ед/мл уровень HbA_{1c} снизился с 9,28 до 8,19, 7,77 и 7,34% через 3, 6 и 12 мес (среднее изменение от исходного уровня -1,07, -1,5 и -1,87% соответственно). Документально подтвержденная симптомная гипогликемия $< 3,9$ ммоль/л зафиксирована у 0,86 и 1,27% больных на 6-м и 12-м месяце исследования. Эпизоды тяжелой гипогликемии наблюдались очень редко (0,11 и 0,14% соответственно). Масса тела увеличилась в среднем на 0,7 кг ($p > 0,05$) [21].

В исследовании KANTAR проводилось сравнение эффективности и безопасности инсулинов гларгин 300 Ед/мл и гларгин 100 Ед/мл у 665 пациентов с СД2 во Франции, Испании и Германии после перевода с терапии другими БИ. Уровень HbA_{1c} снизился на терапии гларгином 300 Ед/мл и гларгином 100 Ед/мл на 0,87 и 0,93% соответственно ($p = 0,326$). При этом у пациентов, перешедших на гларгин 300 Ед/мл, снижение частоты новых эпизодов гипогликемии было более выраженным (-1,29 и -0,81 эпизода в течение 6 мес; $p = 0,012$) [22].

В ретроспективном когортном исследовании, проведенном в США, сравнивались клинические данные и данные об использовании ресурсов здравоохранения у пациентов с СД2, использовавших БИ и перешедших на терапию гларгином 300 Ед/мл или другим БИ. Уровень HbA_{1c} составлял исходно 8,95% в когорте получавших гларгин 300 Ед/мл и 8,93% в когорте получавших другие БИ и значительно снизился (до 8,43% в обеих группах) во время наблюдения. При

этом эпизоды гипогликемии были зарегистрированы у значительно меньшего числа пациентов, получавших гларгин 300 Ед/мл, по сравнению с больными на других БИ (15,4 и 18,1% соответственно; $p=0,015$). У пациентов, которые перешли на гларгин 300 Ед/мл, вероятность развития гипогликемии была ниже на 21% ($OR=0,79$; $p=0,015$, с поправкой на исходную частоту гипогликемии) [23].

В итальянском наблюдательном исследовании, включавшем 247 больных СД2, оценивались эффективность и безопасность терапии инсулином деглудек в РКП. Средняя длительность наблюдения составила 9,7 мес. У больных, ранее не получавших инсулин ($n=55$), наблюдалось значительное снижение уровня HbA_{1c} (-1,68%, $p<0,0001$), глюкозы натощак, после еды ($p<0,0001$) и вариабельности гликемии ($p=0,04$). У пациентов, переведенных с других БИ ($n=192$), также зафиксировано снижение уровня HbA_{1c} (-0,57%, $p<0,0001$), глюкозы натощак и после еды ($p\leq 0,001$). Средняя прибавка массы тела составила 1,41 кг в группе с впервые назначенной инсулинотерапией ($p=0,12$) и 0,52 кг в группе перевода с других БИ ($p=0,28$) [24].

Особый интерес представляют результаты исследований, в которых сравнивались результаты лечения аналогами БИ II поколения гларгином 300 Ед/мл и деглудеком. В ретроспективное наблюдательное исследование DELIVER Naive D, проведенное в США, включали пациентов с СД2, ранее не принимавших инсулин и начавших лечение инсулином гларгин 300 Ед/мл или деглудек. В сопоставимых когортах ($n=638$ в каждой) средний уровень HbA_{1c} составлял 9,67%. Среднее снижение HbA_{1c} было сходным на фоне терапии гларгином 300 Ед/мл и деглудеком (-1,67% и -1,58 соответственно, $p=0,51$), как и процент пациентов, достигших целевого уровня HbA_{1c} ($<7\%$: 23,8 и 27,4%, $p=0,2$; $<8\%$: 55 и 57,1%, $p=0,63$). Число и частота эпизодов гипогликемии, в том числе эпизодов, требующих оказания неотложной помощи и госпитализации, были одинаковыми в обеих когортах [25].

В ретроспективном наблюдательном исследовании DELIVER D+ (США) проводилась оценка эффективности перевода пациентов с СД2 на гларгин 300 Ед/мл ($n=742$) или деглудек ($n=727$) с инсулина гларгин 100 Ед/мл или инсулина детемир. На фоне лечения гларгином 300 Ед/мл и деглудеком наблюдалось одинаковое снижение уровня HbA_{1c} (на 0,49 и 0,48% соответственно), сопоставимое количество пациентов достигли уровня $HbA_{1c}<7\%$ или $<8\%$ (12,9 и 15,9%, 44,2 и 44,6% соответственно). Частота эпизодов гипогликемии снизилась по сравнению с исходным уровнем у больных, получавших гларгин 300 Ед/мл (с 16,5 до 11,9%) и деглудек (с 15,4 до 12,7%). Снижение среднего числа эпизодов гипогликемии в год и частота оказания неотложной помощи или госпитализаций по поводу гипогликемии на терапии данными аналогами не различались [26].

В ретроспективном наблюдательном исследовании в условиях РКП CONFIRM в США проводилось сравнение эффективности и безопасности терапии инсулинами деглудек и гларгин 300 Ед/мл у 4056 пациентов с СД2, ранее не получавших инсулин. В данном исследовании 6-месячная терапия инсулином деглудек была ассоциирована с большим снижением уровня HbA_{1c} (-0,27%, $p=0,03$)

и соотношения частоты эпизодов гипогликемии до и после лечения ($p<0,05$) [27]. Несоответствие результатов исследования CONFIRM данным других исследований может объясняться исходными различиями в частоте эпизодов гипогликемии в сравниваемых группах больных [28].

Эффективность и безопасность лечения инсулинами деглудек и гларгин 300 Ед/мл у больных СД2 ($n=294$) с уровнем $HbA_{1c}>7\%$ оценивались в условиях РКП в Японии. Спустя 6 мес после перевода с других БИ наблюдалось снижение уровня HbA_{1c} без статистической разницы между пациентами, получавшими гларгин 300 Ед/мл и деглудек. Частота эпизодов симптомной гипогликемии также не различалась на фоне двух препаратов. Терапия деглудеком была ассоциирована с уменьшением суточной дозы БИ [29].

В исследовании LIGHTNING применялись аналитические подходы для моделирования, прогнозирования и сравнения показателей гипогликемии у пациентов с СД2, находящихся на терапии инсулинами гларгин 300 Ед/мл, гларгин 100 Ед/мл, детемир или деглудек. У пациентов, перешедших на терапию инсулинами гларгин 100 Ед/мл, детемир и гларгин 300 Ед/мл, наблюдалось одинаковое снижение уровня HbA_{1c} , при этом не было существенной разницы между препаратами II поколения (Гла-300 и И-Дег; $p=0,591$). Частота тяжелой гипогликемии была примерно на 50% ниже при лечении гларгином 300 Ед/мл по сравнению с гларгином 100 Ед/мл или детемиром у пациентов, ранее не принимавших инсулин, и на 30% ниже — у пациентов, ранее лечившихся инсулином. При переходе с любого БИ у пациентов, перешедших на гларгин 300 Ед/мл, частота эпизодов тяжелой гипогликемии была значительно ниже, чем у пациентов, перешедших на гларгин 100 Ед/мл или детемир ($p=0,009$ и $p=0,002$ соответственно). При прямом сравнении деглудек и гларгин 300 Ед/мл обеспечивали сходное снижение ($p=0,37$) частоты тяжелой гипогликемии [30].

Таким образом, результаты исследований в условиях РКП указывают на преимущества терапии базальными аналогами инсулина II поколения (гларгин 300 Ед/мл, деглудек) перед другими БИ в терапии больных СД2: данные аналоги обеспечивают возможность снижения уровня HbA_{1c} без увеличения риска гипогликемии.

ТИТРАЦИЯ ДОЗЫ

Дозозависимый сахароснижающий эффект инсулина предполагает необходимость титрации дозы. В рандомизированных клинических исследованиях БИ обычно задается жесткий протокол титрации «до цели» (то есть определенного уровня глюкозы натощак). Иная ситуация складывается в РКП, когда выбор дозы является прерогативой врача и пациента. Серьезной проблемой при этом является недостаток или полное отсутствие титрации дозы. В уже упоминавшемся исследовании DUNE недостаточная титрация дозы БИ явилась наиболее очевидной причиной недостижения целевых значений гликемии: несмотря на очевидную потребность в интенсификации, средняя суточная доза инсулина увеличилась за 3 мес всего на 4,9 Ед [11].

В ретроспективном когортном исследовании в условиях РКП, проведенном в США, были проанализированы результаты лечения 427 больных СД2, переведенных на терапию инсулинами гларгин 300 Ед/мл или детемир. Неудовлетворительный гликемический контроль сохранялся у 81% пациентов спустя 6 мес от момента начала терапии БИ, у половины пациентов (51,8%) уровень HbA_{1c} был выше 8%. Интенсификация лечения в этот период либо не проводилась, либо была недостаточной; медиана суточной дозы инсулина через 6 мес терапии составила 25 Ед [31].

В исследовании ATOS назначение инсулина гларгин 300 Ед/мл пациентам с СД2 приводило к улучшению гликемического контроля при низком риске гипогликемии. Однако и в этом исследовании доля пациентов, достигших индивидуального целевого уровня HbA_{1c} была довольно скромной и составляла 25,2% через 6 мес терапии и 44,5% через 12 мес. Доза гларгина при этом увеличилась по сравнению с исходной в среднем на 4,9, 7,1 и 8,6 Ед (или 0,06, 0,08 и 0,1 Ед/кг) через 3, 6 и 12 мес терапии и составила 19,6, 21,8 и 23,3 Ед (0,25, 0,27 и 0,29 Ед/кг) соответственно. Можно предполагать, что более эффективная титрация дозы могла бы обеспечить достижение индивидуальных целевых значений гликемического контроля у большей части пациентов [21].

Таким образом, клиническая инерция в титрации дозы остается одним из главных факторов, объясняющих недостаточную эффективность лечения БИ. Отсюда очевидна необходимость обучения больных на старте лечения инсулином принципам самостоятельной титрации дозы. Эффективность данного подхода подтверждена клиническими исследованиями. В исследовании PREDICTIVE 303 больных СД2, самостоятельно титровавших инсулин детемир по упрощенному алгоритму, достигли снижения уровня HbA_{1c} сопоставимого с больными, титровавшими инсулин по указаниям врача [32]. В исследовании AT.LANTUS пациенты, самостоятельно титровавшие дозу гларгина 100 Ед/мл, достигли большего ($p < 0,001$) снижения уровня HbA_{1c} и уровня глюкозы натощак, чем пациенты, у которых титрация управлялась врачом [33]. Очевидно, что при выборе алгоритма титрации следует учитывать предпочтения пациента. Специальное исследование, проведенное в Китае, показало, что врачи и пациенты с СД могут иметь разные предпочтения в выборе алгоритма титрации дозы: большинство опрошенных врачей предпочли титровать инсулин по 2 Ед каждые 3 дня, в то время как пациенты сочли наиболее удобным алгоритм ежедневной титрации с шагом 1 Ед [34].

ТЕХНИКА ИНЪЕКЦИЙ

Правильная техника введения инсулина чрезвычайно важна для реализации его сахароснижающего эффекта. Наиболее частыми нарушениями техники инъекций инсулина являются: отсутствие ротации мест инъекций, введение инсулина в участки липогипертрофии, использование инсулина ненадлежащей температуры, многократное использование иглы, применение игл слишком большой длины (сопряжено с риском внутримышечного введения), массаж кожи после инъекции, неправильный угол наклона иглы при введении [35–38].

Нарушения техники инъекций способствуют формированию участков липогипертрофии в местах введения инсулина. При физикальном исследовании липогипертрофии в местах инъекций выявляются у 40–70% больных СД, получающих инсулин. Ультразвуковые методы исследования выявляют липогипертрофии с еще большей частотой. Наличие участков липогипертрофии в местах инъекций сопряжено с повышением уровня HbA_{1c} и вариабельности гликемии, спонтанными эпизодами гипогликемии и увеличением доз инсулина [39].

Таким образом, обучение технике инъекций инсулина — необходимое условие для достижения целей гликемического контроля у больных СД. В недавнем исследовании показано, что применение игл длиной 4 мм и онлайн-обучение способны снизить распространенность эпизодов тяжелой и «беспричинной» гипогликемии, а также уменьшить вариабельность гликемии у больных СД [40]. Подробные инструкции по введению инсулина приведены в Российских национальных рекомендациях по технике инъекций и инфузии инсулина [41].

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ЛЕЧЕНИЮ

Низкая приверженность лечению является очень серьезной проблемой в терапии СД. Ее распространенность колеблется от 30 до 86% в зависимости от популяции пациентов и методов оценки. По обобщенным данным, низкая приверженность лечению у больных СД2 ассоциирована с меньшей вероятностью достижения и поддержания целевых показателей контроля гликемии, повышенным риском сосудистых осложнений и госпитализации и увеличением суммарных затрат на лечение [6, 42, 43].

Проявлениями низкой приверженности лечению могут быть пропуск инъекций, неправильный выбор дозы, приостановка введения инсулина. Опрос пациентов с СД2, получающих БИ, в США выявил низкую приверженность лечению у 28,4% респондентов, из них 40,2% больных испытывали затруднения при выборе дозы БИ, 79,3% пропускали введение инсулина как минимум один раз в месяц, 23,2% участников временно прекращали введение инсулина в течение последнего года [44]. Серьезной проблемой является целенаправленное занижение доз инсулина, особенно после эпизодов гипогликемии [45].

Крайним выражением низкой приверженности лечению является отказ от введения инсулина после инициации инсулинотерапии. Самостоятельное прекращение введения инсулина чаще наблюдается в первые недели лечения. В исследовании, проведенном во Франции, включавшем 1969 пациентов с СД2, недавно начавших лечение инсулином, 18,4% больных самостоятельно прекратили введение БИ в течение первых 12 мес терапии [46]. В международном исследовании практики лечения диабета (IDMPS: International Diabetes management Practices Study), в котором проанализированы данные 4596 пациентов на инсулинотерапии из 24 развивающихся стран, 13,7% пациентов с СД2 самостоятельно прекратили введение инсулина, медиана продолжительности инсулинотерапии составила при этом 2 мес. Основными причинами прекращения введения инсулина были:



Рисунок 1. Факторы, препятствующие достижению целевых параметров гликемического контроля у больных сахарным диабетом 2 типа, применяющих базальный инсулин.

влияние на повседневную жизнь и социальные контакты (30,5%), страх гипогликемии (28%), недостаточная поддержка (25,9%), стоимость препаратов и тест-полосок (24,5%). Шанс на самостоятельную отмену инсулина повышали небольшая длительность заболевания (1–5 лет), более низкий уровень образования (среднее или ниже среднего), отсутствие самоконтроля [47]. В Германии наиболее частыми причинами временно-го или постоянного прекращения введения БИ оказались опасения набора веса, гипогликемии или других нежелательных явлений. Факторами, мотивирующими на продолжение лечения, были улучшение гликемического контроля, самочувствия и инструкции, получаемые от врача или другого медицинского работника [49]. Основанием для решения о прекращении инсулинотерапии может стать отсутствие видимого улучшения показателей гликемии после перевода на инсулин. Так, в исследовании DUNE основной причиной прекращения лечения инсулином у больных СД2 оказалась «недостаточная эффективность терапии», в большинстве случаев связанная с недостаточной титрацией дозы инсулина [11].

Стратегия повышения приверженности инсулинотерапии включает обучение и повышение мотивации пациентов, улучшение коммуникаций с ними (в том числе посредством дистанционных технологий), а также применение более простых режимов инсулинотерапии и выбор инсулинов с минимальным риском гипогликемии [43]. В недавнем исследовании установлено, что больные СД2 на терапии инсулином гларгин 300 ЕД/мл по сравнению с пациентами, получающими гларгин 100 ЕД/мл или дете-

мир, демонстрируют лучшую приверженность лечению и большую степень снижения уровня HbA_{1c} к 12 месяцу наблюдения (-0,65 и -0,45%; $p=0,004$) [49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Назначение БИ — чрезвычайно важный этап в терапии СД2. Опыт достижений, неудач и ошибок, который приобретает пациент на этом этапе, становится определяющим и на последующих этапах лечения. В РКП большинство пациентов с СД2 не достигают индивидуальных целей лечения на БИ. Несвоевременное начало инсулинотерапии, высокий уровень HbA_{1c} на старте лечения, гипогликемия в ранний период терапии, недостаточная титрация дозы инсулина и низкая приверженность лечению, нарушения техники инъекций инсулина препятствуют достижению оптимального гликемического контроля у этих больных (рис. 1). Обучение пациентов технике инъекций, принципам титрации дозы и профилактики гипогликемии, а также применение современных аналогов БИ II поколения повышают шансы на успех инсулинотерапии у больных СД2.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена за счет средств государственного задания НИИКЭЛ — филиал ИЦиГ СО РАН.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие конфликта интересов, связанного с публикацией настоящей статьи.

Участие автора. Климонтов В.В. — сбор и анализ данных, написание текста.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й вып. // Сахарный диабет. — 2019. — Т. 22. — №151. — С. 1-144. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. 9th edition. *Diabetes mellitus*. 2019;22(151):1-144. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM22151>
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee, Draznin B, Aroda VR, et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S125-S143. doi: <https://doi.org/10.2337/dc22-S009>
3. Rosenstock J, Cheng A, Ritzel R, et al. More Similarities Than Differences Testing Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Insulin Degludec 100 Units/mL in Insulin-Naïve Type 2 Diabetes: The Randomized Head-to-Head BRIGHT Trial. *Diabetes Care*. 2018;41(10):2147-2154. doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-0559>
4. Philis-Tsimikas A, Klonoff DC, Khunti K, et al; CONCLUDE Study Group. Risk of hypoglycaemia with insulin degludec versus insulin glargine U300 in insulin-treated patients with type 2 diabetes: the randomised, head-to-head CONCLUDE trial. *Diabetologia*. 2020;63(4):698-710. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-019-05080-9>
5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Вилулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. // Сахарный диабет. — 2018. — Т. 21. — №3. — С. 144-159. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of hypoglycaemic therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(3):144-159. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM9686>
6. Ceriello A, deValck HW, Guerri B, et al. The burden of type 2 diabetes in Europe: Current and future aspects of insulin treatment from patient and healthcare spending perspectives. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;161:108053. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108053>
7. Ramachandran A, Mbanya JC, Aschner P, et al. Unmet medical needs in people with type 2 diabetes treated by insulin: results from the International Diabetes Management Practices Survey (IDMPS). In: Abstracts of the 55th Annual Meetings of the European Association for the Study of Diabetes. Abstract 873. *Diabetologia*. 2019;62(S1):427. doi: <https://doi.org/10.1007/s00123-019-4946-6>
8. Khunti K, Millar-Jones D. Clinical inertia to insulin initiation and intensification in the UK: A focused literature review. *Prim Care Diabetes*. 2017;11(1):3-12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2016.09.00>
9. Khunti K, Wolden ML, Thorsted BL, et al. Clinical inertia in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study of more than 80,000 people. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3411-3417. doi: <https://doi.org/10.2337/dc13-0331>
10. Mauricio D, Meneghini L, Seufert J, et al. Glycaemic control and hypoglycaemia burden in patients with type 2 diabetes initiating basal insulin in Europe and the USA. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(8):1155-1164. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12927>
11. Meneghini LF, Mauricio D, Orsi E, et al. The diabetes unmet need with basal insulin evaluation (DUNE) study in type 2 diabetes: achieving HbA(1c) targets with basal insulin in a real-world setting. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(6):1429-1436. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13673>
12. Fu AZ, Sheehan JJ. Change in HbA1c associated with treatment intensification among patients with type 2 diabetes and poor glycemic control. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(5):853-858. doi: <https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1292231>
13. Desai U, Kirson NY, Kim J, et al. Time to Treatment Intensification After Monotherapy Failure and Its Association With Subsequent Glycemic Control Among 93,515 Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(10):2096-2104. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-0662>
14. International Hypoglycaemia Study Group. Minimizing hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(8):1583-1591. doi: <https://doi.org/10.2337/dc15-0279>
15. Böhme P, Bertin E, Cosson E, Chevalier N; GEODE group. Fear of hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: do patients and diabetologists feel the same way? *Diabetes Metab*. 2013;39(1):63-70. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2012.10.006>
16. Brod M, Rana A, Barnett AH. Adherence patterns in patients with type 2 diabetes on basal insulin analogues: missed, mistimed and reduced doses. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(12):1933-1946. doi: <https://doi.org/10.1185/03007995.2012.743458>
17. Leiter LA, Boras D, Woo VC. Dosing irregularities and self-treated hypoglycemia in type 2 diabetes: results from the Canadian cohort of an international survey of patients and healthcare professionals. *Can J Diabetes*. 2014;38(1):38-44. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2013.08.270>
18. Simon D, de Pablos-Velasco P, Parhofer KG, et al. Hypoglycaemic episodes in patients with type 2 diabetes—risk factors and associations with patient-reported outcomes: The PANORAMA Study. *Diabetes Metab*. 2015;41(6):470-479. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2015.08.007>
19. Frechtel G, Forti L, Faingold C, et al. A study to assess the unmet medical needs associated with the use of basal insulin in patients with type 2 diabetes. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2020;4(1):e00164. doi: <https://doi.org/10.1002/edm2.164>
20. Dalal MR, Kazemi M, Ye F, Xie L. Hypoglycemia After Initiation of Basal Insulin in Patients with Type 2 Diabetes in the United States: Implications for Treatment Discontinuation and Healthcare Costs and Utilization. *Adv Ther*. 2017;34(9):2083-2092. doi: <https://doi.org/10.1007/s12325-017-0592-x>
21. Galstyan GR, Tirosh A, Vargas-Uricoechea H, et al. Real-World Effectiveness and Safety of Insulin Glargine 300 U/mL in Insulin-Naïve People with Type 2 Diabetes: the ATOS Study. *Diabetes Ther*. 2022;13(6):1187-1202. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-022-01266-4>
22. Escalada J, Bonnet F, Wu J, et al. Reduced Hypoglycemia Risk in Type 2 Diabetes Patients Switched to/Initiating Insulin Glargine 300 vs 100 U/ml: A European Real-World Study. *Adv Ther*. 2020;37(9):3863-3877. doi: <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01436-5>
23. Zhou FL, Ye F, Berhanu P, et al. Real-world evidence concerning clinical and economic outcomes of switching to insulin glargine 300 units/mL vs other basal insulins in patients with type 2 diabetes using basal insulin. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(5):1293-1297. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13199>
24. Ponzani P, Berra C, Di Lelio A, et al. Impact of Insulin Degludec in Type 2 Diabetes: Real-World Data on Effectiveness and Safety. *Diabetes Ther*. 2018;9(6):2209-2218. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-018-0511-4>
25. Sullivan SD, Nicholls CJ, Gupta RA, et al. Comparable glycaemic control and hypoglycaemia in adults with type 2 diabetes after initiating insulin glargine 300 units/mL or insulin degludec: The DELIVER Naïve D real-world study. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(9):2123-2132. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13793>
26. Sullivan SD, Bailey TS, Roussel R, et al. Clinical outcomes in real-world patients with type 2 diabetes switching from first- to second-generation basal insulin analogues: Comparative effectiveness of insulin glargine 300 units/mL and insulin degludec in the DELIVER D+ cohort study. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(9):2148-2158. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13345>
27. Tibaldi J, Hadley-Brown M, Liebl A, et al. A comparative effectiveness study of degludec and insulin glargine 300 U/mL in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(4):1001-1009. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13616>
28. Freemantle N, Jourdan S. Comment on «a comparative effectiveness study of degludec and insulin glargine 300 U/mL in insulin-naïve patients with type 2 diabetes». *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(7):1758-1759. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13711>
29. Oya J, Nakagami T, Hasegawa Y, et al. Comparative clinical outcomes of insulin degludec and insulin glargine 300 U/mL after switching from other basal insulins in real-world patients with type 1 and type 2 diabetes. *J Diabetes Investig*. 2021;12(11):1983-1991. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.13559>
30. Pettus J, Roussel R, Liz Zhou F, et al. Rates of Hypoglycemia Predicted in Patients with Type 2 Diabetes on Insulin Glargine 300 U/ml Versus First- and Second-Generation Basal Insulin Analogs: The Real-World LIGHTNING Study. *Diabetes Ther*. 2019;10(2):617-633. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-019-0568-8>
31. Mocarski M, Yeaw J, Divino V, et al. Slow Titration and Delayed Intensification of Basal Insulin Among Patients with Type 2 Diabetes. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018;24(4):390-400. doi: <https://doi.org/10.18553/jmcp.2017.17218>

32. Meneghini L, Koenen C, Weng W, Selam JL. The usage of a simplified self-titration dosing guideline (303 Algorithm) for insulin detemir in patients with type 2 diabetes—results of the randomized, controlled PREDICTIVE 303 study. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9(6):902-913. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2007.00804.x>
33. Davies M, Evans R, Storms F, et al. Initiation of insulin glargine in suboptimally controlled patients with type 2 diabetes: sub-analysis of the ATLANTUS trial comparing treatment outcomes in subjects from primary and secondary care in the UK. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9(5):706-713. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2006.00652.x>
34. Zhang T, Zhao Y, Du T, et al. Lack of coordination between partners: investigation of Physician-Preferred and Patient-Preferred (4P) basal insulin titration algorithms in the real world. *Patient Prefer Adherence.* 2018;12:1253-1259. doi: <https://doi.org/10.2147/PPA.S169000>
35. Мельникова О.Г., Майоров А.Ю. Техника инъекций: результаты анкетирования больных сахарным диабетом в России. Новые международные рекомендации по технике инъекций // *Сахарный диабет.* — 2010. — Т. 13. — №3. — С. 38-44. [Melnikova OG, Mayorov AY. The injection technique: results of a questionnaire study of diabetic patients in Russia. New international guidelines on the injection technique. *Diabetes Mellitus.* 2010;13(3):38-44. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2071-0351-5486>
36. Patil M, Sahoo J, Kamalanathan S, et al. Assessment of insulin injection techniques among diabetes patients in a tertiary care centre. *Diabetes Metab Syndr.* 2017;11 Suppl 1:S53-S56. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2016.09.010>
37. Климонтов В.В., Лазарев М.М., Махотин А.А., и др. Липогипертрофии, индуцированные инсулином: клиническая и ультразвуковая характеристика // *Сахарный диабет.* — 2018. — Т. 21. — №4. — С. 255-263. [Klimontov VV, Lazarev MM, Makhotin AA, et al. Insulin-induced lipohypertrophy: clinical and ultrasound characterization. *Diabetes Mellitus.* 2018;21(4):255-263 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM9549>
38. Tosun B, Cinar FI, Topcu Z, et al. Do patients with diabetes use the insulin pen properly? *Afr Health Sci.* 2019;19(1):1628-1637. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.4314/ahs.v19i1.38>
39. Климонтов В.В., Лазарев М.М., Летягин А.Ю., и др. Липодистрофии в местах инъекций инсулина: современные тренды в эпидемиологии, диагностика и профилактике // *Сахарный диабет.* — 2020. — Т. 23. — №2. — С. 161-173. [Klimontov VV, Lazarev MM, Letyagin AJ, et al. Lipodystrophy at the insulin injection sites: current trends in epidemiology, diagnostics and prevention. *Diabetes Mellitus* 2020;23(2):161-173 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12095>
40. Bochanen N, Decochez K, Heleu E, et al. Lipohypertrophy Monitoring Study (LIMO): Effect of single use of 4 mm pen needles combined with education on injection site rotation on glycaemic control: Confirmation of an unpleasant truth. *Diabet Med.* 2022;39(1):e14672. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.14672>
41. Майоров А.Ю., Мельникова О.Г., Котешкова О.М., и др. Техника инъекций и инфузии при лечении сахарного диабета. Методическое руководство. — М., 2018. — 64 с. [Mayorov AY, Melnikova OG, Koteschkova OM, et al. The technique of injection and infusion in the treatment of diabetes. Methodological guidance. Moscow; 2018. 64 p. (In Russ.)].
42. Perez-Nieves M, Boye KS, Kiljanski J, et al. Adherence to Basal Insulin Therapy Among People with Type 2 Diabetes: A Retrospective Cohort Study of Costs and Patient Outcomes. *Diabetes Ther.* 2018;9(3):1099-1111. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-018-0421-5>
43. Guerri B, Chanan N, Kaur S, et al. Lack of Treatment Persistence and Treatment Nonadherence as Barriers to Glycaemic Control in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther.* 2019;10(2):437-449. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-019-0590-x>
44. Stephenson JJ, Raval AD, Kern DM, Bae JP. Non-adherence to basal insulin among patients with type 2 diabetes in a US managed care population: Results from a patient survey. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(11):2700-2704. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13446>
45. Leiter LA, Boras D, Woo VC. Dosing irregularities and self-treated hypoglycemia in type 2 diabetes: results from the Canadian Cohort of an International Survey of Patients and Healthcare Professionals. *Can J Diabetes.* 2015;39 Suppl 4:19-25. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2015.09.085>
46. Roussel R, Charbonnel B, Behar M, et al. Persistence with Insulin Therapy in Patients with Type 2 Diabetes in France: An Insurance Claims Study. *Diabetes Ther.* 2016;7(3):537-49. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-016-0185-8>
47. Chan JCN, Gagliardino JJ, Ilkova H, et al. One in Seven Insulin-Treated Patients in Developing Countries Reported Poor Persistence with Insulin Therapy: Real World Evidence from the Cross-Sectional International Diabetes Management Practices Study (IDMPS). *Adv Ther.* 2021;38(6):3281-3298. doi: <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01736-4>
48. Moennig E, Perez-Nieves M, Hadjiyianni I, et al. Initiation of Basal Insulin Analog Treatment for Type 2 Diabetes and Reasons Behind Patients' Treatment Persistence Behavior: Real-World Data from Germany. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2018;126(5):287-297. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0043-116386>
49. Wright EE Jr, Malone DC, Trujillo JM, et al. Real-world persistence, adherence, health care resource utilization, and costs in people with type 2 diabetes switching from a first-generation basal insulin to a second-generation (insulin glargine 300 U/mL) vs an alternative first-generation basal insulin. *J Manag Care Spec Pharm.* 2022;28(6):592-603. doi: <https://doi.org/10.18553/jmcp.2022.21436>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ [AUTHORS INFO]

Климонтов Вадим Валерьевич, д.м.н., профессор [Vadim V. Klimontov, MD, PhD, Professor];

адрес: Россия, 630060, Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2 [address: 2 Timakov street, 630060 Novosibirsk, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5407-8722>; eLibrary SPIN: 1734-4030; Researcher ID: R-7689-2017; Scopus Author ID: 8295977000; e-mail: klimontov@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Климонтов В.В. Предикторы успеха или неудачи в достижении целей гликемического контроля у больных сахарным диабетом 2 типа на базальном инсулине: обзор исследований в реальной клинической практике // *Сахарный диабет.* — 2022. — Т. 25. — №6. — С. 556-563. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12950>

TO CITE THIS ARTICLE:

Klimontov VV. Predictors of success and failure in achieving glycemic control targets in patients with type 2 diabetes on basal insulin: review of the real-world evidence studies. *Diabetes Mellitus.* 2022;25(6):556-563. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12950>

ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ БАЗАЛЬНОЙ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА: ДАННЫЕ КРУПНЫХ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КОНТРОЛИРУЕМЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ



© С.В. Недогода, И.Н. Барыкина, А.С. Саласюк*, В.О. Лутова, Е.А. Попова

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград

Начало инсулиновой терапии с аналогов базального инсулина стало стандартом лечения сахарного диабета 2 типа (СД2). Своевременное назначение инсулина позволяет не только замедлить прогрессирование СД2, но и снизить частоту и тяжесть связанных с ним осложнений. В настоящей работе проведен обзор эффективности и безопасности применения новейших базальных аналогов инсулина при СД2 с позиции современных клинических рекомендаций, а также рассмотрены обновленные данные по эффективности и безопасности терапии различными представителями класса с учетом их влияния на риск гипогликемий и вариабельность гликемии. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что инсулин деглудек 200 Ед/мл может быть препаратом выбора при высоком риске развития тяжелых форм гипогликемии. Поскольку тяжелая гипогликемия и высокая вариабельность гликемии являются важными факторами риска сердечно-сосудистых событий и смертности, в настоящее время представляется целесообразным подходить более дифференцированно к назначению конкретного инсулина при лечении СД2 с учетом влияния на риск гипогликемий и вариабельность гликемии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; инсулин; деглудек; гларгин; гипогликемии

INDIVIDUALISATION OF BASAL INSULIN THERAPY OF TYPE 2 DIABETES: EVIDENCE FROM LARGE RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS

© Sergey V. Nedogoda, Irina N. Barykina, Alla S. Salasyuk*, Victoria O. Lutova, Ekaterina A. Popova

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Initiation of insulin therapy with basal insulin analogues has become the standard of care for type 2 diabetes mellitus (T2DM). Timely administration of insulin allows not only to slow down the progression of type 2 diabetes, but also to reduce the frequency and severity of complications associated with it. This paper reviews the efficacy and safety of the use of the latest basal insulin analogues in type 2 diabetes from the perspective of current clinical guidelines, and also reviews updated data on the efficacy and safety of therapy by various members of the class.

In this paper a review of the efficacy and safety of latest basal insulin analogues use in T2DM from the standpoint of current clinical guidelines has been carried out, and updated data on the efficacy and safety of therapy by various members of the class have been reviewed, taking into account their impact on the risk of hypoglycemia and glycemic variability. The available data indicate that insulin degludec 200 U/mL may be the drug of choice for those at high risk of developing severe forms of hypoglycemia. Since severe hypoglycemia and high glycemic variability are important risk factors for cardiovascular events and mortality, it has been shown that a differentiated approach to insulin therapy in the treatment of T2DM is currently advisable, taking into account the effect on the risk of hypoglycemia and glycemic variability.

KEYWORDS: diabetes mellitus; insulin; degludec; glargine; hypoglycemia

ВВЕДЕНИЕ

Недостаточная секреция инсулина является основным патогенетическим механизмом развития и прогрессирования сахарного диабета 2 типа (СД2), и поэтому инсулиноterapia остается краеугольным камнем лечения данной патологии.

Инсулин — это мощный сахароснижающий агент с доказанной эффективностью в отношении снижения уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). Помимо этого, своевременная инсулиноterapia представляет собой один из наиболее эффективных инструментов

защиты функции β -клеток поджелудочной железы, эндотелия и других конечных органов от вредного воздействия гипергликемии [1]. Даже у пациентов с тяжелой гипергликемией ($HbA_{1c} > 9-10\%$) на момент постановки диагноза инсулин способен контролировать глюкозу и липотоксичность в течение нескольких дней терапии путем подавления избыточной периферической инсулинорезистентности, гликогенеза в печени, липолитической активности жировой ткани и низкоинтенсивного неинфекционного воспаления [1, 2]. Имеются убедительные доказательства того, что лечение инсулином может привести к длительному восстановлению остаточной

функции β -клеток поджелудочной железы [3, 4]. При ранней инсулинотерапии стойкая ремиссия дисгликемии была достигнута почти в 50% случаев, а прогрессирование диабета значительно снижалось по сравнению со стандартным лечением [2].

Таким образом, своевременное назначение инсулина может замедлить прогрессирование диабета, снизить частоту и тяжесть связанных с диабетом осложнений. При этом именно базальный инсулин является предпочтительным стартовым вариантом в большинстве клинических ситуаций [2].

Внедрение в клиническую практику аналогов базального инсулина изменило парадигму и стало стандартом лечения СД2. Простота введения, легкость корректировки дозы и контроля уровня гликемии, низкий относительный риск гипогликемии и ограниченная прибавка массы тела повысили уверенность врачей и пациентов в принятии решений о старте инсулинотерапии [5].

ПОЗИЦИИ БАЗАЛЬНЫХ ИНСУЛИНОВ В РЕКОМЕНДАЦИЯХ

Согласно позиции Клинических рекомендаций по лечению взрослых пациентов с СД2 Министерства здравоохранения РФ и обновленного 10-го выпуска «Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [6, 7], назначение базального инсулина либо фиксированной комбинации базального инсулина и агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа рекомендуется пациентам с СД2 при уровне HbA_{1c} , превышающем индивидуальный целевой на фоне неэффективности диеты и оптимальной дозы других сахароснижающих препаратов или их комбинаций, для улучшения гликемического контроля.

При этом рекомендации отдают предпочтение использованию в качестве базального инсулина аналогов инсулина длительного и сверхдлительного действия пациентами с СД2 для уменьшения риска гипогликемий и/или вариабельности гликемии (уровень убедительности рекомендаций — А; уровень достоверности доказательств — 1).

Имеется прямое указание на то, что «при сопоставимой сахароснижающей эффективности инсулины НПХ (нейтральный протамин Хагедорна) характеризуются более высоким риском гипогликемий по сравнению с аналогами инсулина длительного и сверхдлительного действия. Аналоги инсулина гларгин 300 Ед/мл и деглудек характеризуются меньшим риском гипогликемий по сравнению с гларгином 100 Ед/мл и детемиром» [7], несмотря на то, что на настоящий момент достаточно мало прямых рандомизированных клинических исследований (РКИ), сравнивающих между собой данные альтернативы.

Клинические рекомендации по лечению СД Американской диабетической ассоциации также свидетельствуют, что базальный инсулин является наиболее удобной начальной схемой введения инсулина и может быть добавлен к метформину и другим пероральным препаратам [8], кроме того, даже относительно молодым пациентам с выраженной гипергликемией (уровень глюкозы в крови $\geq 13,9$ ммоль/л или $HbA_{1c} \geq 8,5\%$) без ацидоза на мо-

мент постановки диагноза, которые имеют симптомы полиурии, полидипсии, никтурии и/или потери массы тела, сначала следует назначить базальный инсулин, пока незначают и титруют метформин [9]. В то же время эксперты призывают при выборе инсулинов использовать подход, ориентированный на пациента, оценивая влияние терапии на сердечно-сосудистые (СС) и почечные сопутствующие заболевания, эффективность, а также риск гипербазализации при терапии инсулином (клинические сигналы, которые могут свидетельствовать о гипербазализации: доза базального инсулина более 0,5 МЕ/кг, высокая вариабельность гликемии, гипогликемии) [10].

Таким образом, анализ последних рекомендаций по лечению СД2 подтверждает наличие преимуществ длительно действующих базальных инсулинов как препаратов выбора для старта инсулинотерапии, несмотря на необходимость дальнейшего анализа реальной клинической практики.

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ БАЗАЛЬНОЙ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ

Еще в 2008 г. FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, США), а затем и EMEA (Европейское агентство лекарственных средств) ввели требование обязательной оценки безопасности всех сахароснижающих препаратов с проверкой нулевой гипотезы об отсутствии увеличения риска СС-исходов на фоне нового препарата по сравнению с плацебо (non-inferiority) [11].

Первым РКИ, оценившим сердечно-сосудистую безопасность базальной инсулинотерапии, стало исследование ORIGIN. Показано, что назначение инсулина гларгин 100 Ед/мл не оказывало значимого влияния на риск СС-смерти или развития основных СС-событий (были рандомизированы 12 537 человек, средний период наблюдения — 6,2 года) [12].

Пять лет спустя были опубликованы результаты СС-безопасности нового сверхдлительного аналога инсулина деглудек. РКИ DEVOTE — это международное многоцентровое двойное слепое клиническое исследование, в котором исследовалась СС-безопасность инсулина деглудек по сравнению с инсулином гларгин 100 Ед/мл в течение 104 нед. Кроме того, DEVOTE стало первым РКИ с оценкой СС-безопасности, в котором сравнивались два базальных инсулина, с участием более 7,5 тыс. пациентов с СД2 и высоким риском развития СС-заболеваний или их наличием, которые уже получали терапию в соответствии со стандартами медицинской помощи для снижения СС-риска. Исследование показало, что деглудек не повышал СС-риск по сравнению с инсулином гларгин 100 Ед/мл и обеспечивал значительное снижение частоты тяжелых и тяжелых ночных гипогликемий (тяжелых гипогликемий — на 40% и тяжелых ночных гипогликемий — на 53% по сравнению с инсулином гларгин 100 Ед/мл) при сопоставимом уровне гликемического контроля [13].

Следует отметить, что активным препаратом сравнения, использованным в этом исследовании, был инсулин гларгин 100 Ед/мл (U100). В настоящее время в РФ также используется инсулин гларгин 300 Ед/мл, имеющий улучшенные фармакокинетические и фармакодинамические свойства [14].

Таким образом, показано, что новейшие базальные аналоги длительного (инсулин гларгин 300 Ед/мл) и сверхдлительного (инсулин деглудек) действия могут вызывать более низкий риск гипогликемии по сравнению с гларгином 100 Ед/мл при использовании в комбинации с пероральными препаратами [13, 15–18], однако сравнение их эффективности является предметом активного изучения.

ГИПОГЛИКЕМИИ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ РИСК

Хорошо известно, что для пациентов с СД2 тяжелая гипогликемия является важным фактором риска СС событий и смертности, а частота ее развития недооценивается [19].

Когортное исследование, проведенное в Дании, показало, что за последние два десятилетия (с 1996 по 2017 гг.) у пациентов как с СД 1 типа (СД1), так и с СД2 наблюдалась значимая взаимосвязь между эпизодами возникновения тяжелых гипогликемий и риском смерти от любых причин. Для пациентов с СД2 (общее количество включенных в анализ пациентов — 333 581) риск смерти от всех причин повышался после эпизодов тяжелой гипогликемии практически в 2 раза (относительный риск — ОР 1,77; 95% доверительный интервал — ДИ 1,67–1,87), у пациентов с СД1 (n=44 033) ОР смерти от всех причин при наличии в анамнезе тяжелой гипогликемии составил 1,11, 95% ДИ — 1,06–1,17 [20].

Другое крупное популяционное исследование, проведенное в Финляндии [21], также косвенно подтвердило, что различия базальных инсулинов в способности вызывать риск гипогликемий влияют на прогноз пациентов. Были проанализированы данные 23 751 пациента с СД2, инициировавшего базальную инсулинотерапию в 2006–2009 гг., срок наблюдения составил до 4 лет (в среднем 1,7 года). При использовании инсулина НПХ в качестве эталона скорректированные ОР для смертности от всех причин составили 0,39 (95% ДИ 0,30–0,50) для детемира и 0,55 (95% ДИ 0,44–0,69) для гларгина. По сравнению с гларгином ОР смертности от всех причин для детемира составил 0,71 (95% ДИ 0,54–0,93).

Однако до настоящего времени специалистами используется ограниченное количество параметров оценки эффективности терапии СД, зачастую включающее только оценку HbA_{1c} , глюкозы плазмы натощак и постпрандиальной, несмотря на то, что данные параметры имеют ограниченную прогностическую ценность в отношении оценки риска кардиоваскулярных катастроф.

Показано, что дополнительное использование таких параметров контроля заболевания, как вариабельность гликемии, позволяет более точно оценивать риск пациента. Так, очень интересные данные предоставил субанализ данных исследования DEVOTE, изучивший связь повседневной гликемической вариабельности (измерение уровня глюкозы в крови перед завтраком) с тяжелой гипогликемией и СС-исходами [22]. Показано, что вариабельность гликемии была значимо связана с частотой тяжелых гипогликемий (ОР 4,11; 95% ДИ 3,15–5,35), больших неблагоприятных СС событий (major adverse cardiovascular events, МАСЕ) (ОР 1,36; 95% ДИ 1,12–1,65) и смертностью от всех причин (ОР 1,58; 95% ДИ 1,23–2,03). Удвоение показателя

вариабельности гликемии натощак приводит к повышению риска тяжелой гипогликемии, МАСЕ и смертности от всех причин в 2,7, 1,2 и 1,4 раза соответственно. После внесения поправок на исходные характеристики пациентов сохранялась значимая взаимосвязь вариабельности гликемии натощак с тяжелой гипогликемией и смертностью от всех причин.

Похожие данные были получены при ретроспективном анализе результатов исследований SWITCH 1 и SWITCH 2. Согласно полученным данным, высокая вариабельность гликемии натощак в течение суток приводила к достоверно более высокой частоте развития как общего числа гипогликемий, так и числа симптоматических гипогликемий в ночное время, независимо от типа СД у пациентов [23, 24].

Резолюция по итогам первой рабочей встречи Научно-консультативного совета по вопросу «Актуальные проблемы вариабельности гликемии как нового критерия гликемического контроля и безопасности терапии сахарного диабета» [25] актуализировала тот факт, что «вариабельность гликемии четко связана с риском развития тяжелой гипогликемии, нарушением гормонального ответа на гипогликемию и может являться предиктором нарушенного распознавания гипогликемий в долгосрочной перспективе». Вариабельность гликемии все чаще рассматривается как самостоятельный предиктор микро- и макрососудистых осложнений СД, общей и СС-смертности при СД2, во многом превосходящий по прогностической значимости традиционные критерии достижения контроля СД2 [25, 26]. Вариабельность гликемии напрямую связана с усилением оксидативного стресса [27], истощением функции β -клеток и снижением их массы [28], а также, даже в большей степени, чем уровень HbA_{1c} , влияет на показатели, отражающие состояние сосудистой стенки (толщина комплекса интима-медиа сонных артерий и эндотелий-зависимая вазодилатация плечевой артерии), и коронарные артерии [29].

При этом новейшие базальные аналоги инсулина разрабатываются с учетом влияния на вариабельность гликемии, а их использование позволяет максимально имитировать естественную базальную секрецию инсулина, что способствует повышению безопасности инсулинотерапии. В этой связи чрезвычайно интересными являются результаты прямого сравнения новейших базальных инсулинов — деглудек и гларгин 300 Ед/мл.

Данные CONFIRM — крупного ретроспективного наблюдательного исследования реальной клинической практики, сравнивающего эффективность инсулина деглудек и инсулина гларгин 300 Ед/мл, в которое вошли более 4000 взрослых пациентов с СД2, впервые начавших терапию базальным инсулином, показало значительно более низкий уровень HbA_{1c} в течение 6 мес терапии инсулином деглудек по сравнению с инсулином гларгин 300 Ед/мл (–1,5 и –1,2% соответственно; $p=0,029$).

Риск гипогликемий, вторичная конечная точка данного исследования, был на 30% меньше на терапии инсулином деглудек по сравнению с терапией инсулином гларгин 300 Ед/мл ($p=0,045$). Также было показано, что пациенты, получающие инсулин деглудек, с большей вероятностью оставались на назначенной терапии. При назначении пациентам инсулина гларгин 300 Ед/мл риск

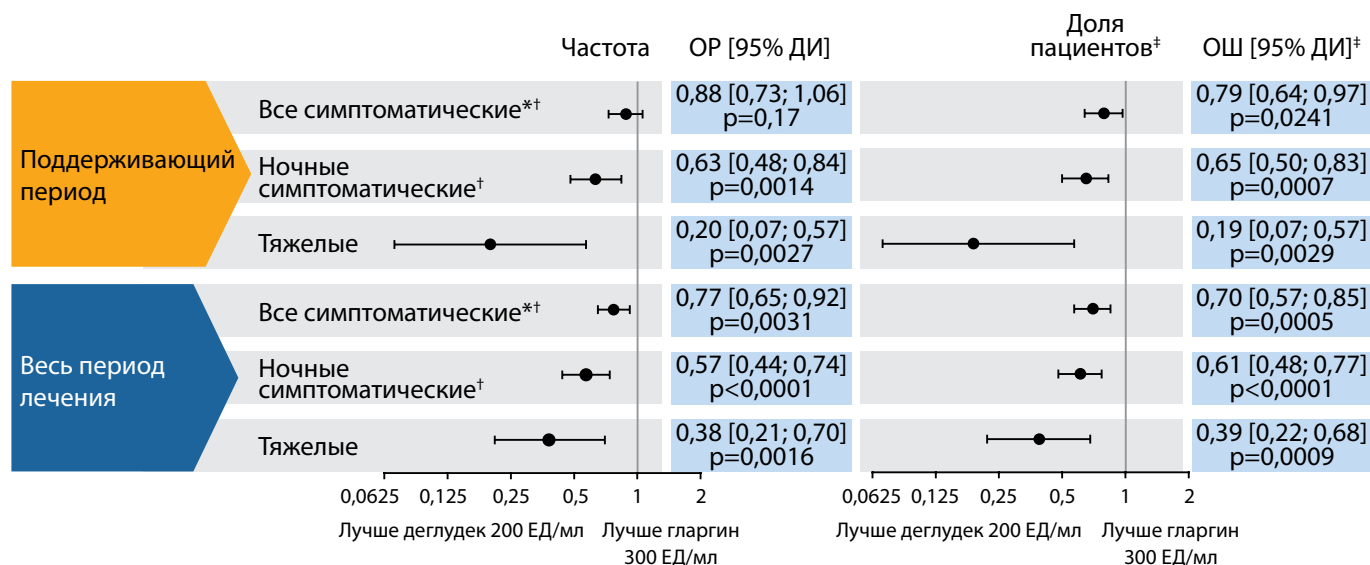


Рисунок 1. Результаты исследования CONCLUDE: гипогликемические события на 100 человеко-лет наблюдения [31, 32].

Примечание. *первичная конечная точка; † — событие, определяемое как тяжелое (требующее помощи третьей стороны) или уровень глюкозы в крови <3,1 ммоль/л, подтвержденное симптомами. Все сообщения о ночной гипогликемии поступали в период с 00:01 до 05:59; ‡ — частота развития всех подтвержденных симптоматических гипогликемий в течение поддерживающего периода (первичная конечная точка) была ниже при применении инсулина деглудек по сравнению с инсулином гларгин 300 ЕД/мл (ОП 0,88; 95% ДИ 0,73–1,06; статистически незначимо). Частота развития тяжелых гипогликемий в течение поддерживающего периода (вторичная конечная точка) была ниже при применении инсулина деглудек по сравнению с инсулином гларгин 300 ЕД/мл (ОП 0,20; 95% ДИ 0,07–0,57; p=0,0027, статистически значимо).

прекращения назначенной терапии был на 37% выше через 2 года терапии (p<0,001) [30].

Отдельного обсуждения требуют результаты исследования CONCLUDE [31]. Это прямое рандомизированное открытое многонациональное сравнительное исследование оценки частоты гипогликемий при применении инсулина деглудек 200 ЕД/мл и инсулина гларгин 300 ЕД/мл у пациентов с СД2, получавших базальный инсулин, включило 1609 рандомизированных участников. Конечные точки оценивались в течение 36-недельного периода титрования дозы и общего периода лечения до 88 нед. Несмотря на то что общая частота развития гипогликемий не была значительно ниже при приеме деглудека 200 ЕД/мл по сравнению с гларгином 300 ЕД/мл (ОП 0,88; 95% ДИ 0,73–1,06) через 36 нед терапии, было показано значительно меньшее количество ночных симптоматических гипогликемий (ОП 0,63; 95% ДИ 0,48–0,84) и тяжелых гипогликемий (ОП 0,20; 95% ДИ 0,07–0,57) при применении деглудека 200 ЕД/мл по сравнению с гларгином 300 ЕД/мл. При анализе данных всего периода лечения общая частота развития гипогликемий при приеме деглудека 200 ЕД/мл оказалась ниже по сравнению с гларгином 300 ЕД/мл (ОП 0,77; 95% ДИ 0,65–0,92), сохранялось превосходство деглудека в отношении снижения риска развития ночных симптоматических и тяжелых гипогликемий (рис. 1).

Помимо этого, процент участников, у которых наблюдалась общая симптоматическая гипогликемия в течение периода титрации, был ниже у пациентов, получавших деглудек 200 ЕД/мл (40,6%), по сравнению с получавшими гларгин 300 ЕД/мл (46,3%): ОП 0,79 (95% ДИ 0,64–0,97). В течение всего периода лечения частота и доля участников, у которых наблюдалась общая симптоматическая гипогликемия, также были ниже в группе получавших деглудек 200 ЕД/мл по сравнению с получавшими гларгин 300 ЕД/мл [31].

Как видно из представленных данных, деглудек 200 ЕД/мл может рассматриваться как предпочтительный препарат при риске развития тяжелых форм гипогликемии у пациента.

Однако, несмотря на то, что результаты РКИ CONCLUDE представляют большой интерес для клинициста, они требуют осторожной интерпретации. Во-первых, первичная конечная точка не была достигнута, поэтому анализ вторичных конечных точек является исследовательским. До сих пор не объяснены механизмы, которые могут обуславливать преимущество деглудека 200 ЕД/мл. Кроме того, РКИ CONCLUDE характеризовалось некоторыми организационными проблемами, связанными с недостаточной надежностью глюкометров, первоначально использовавшихся в исследовании, особенно в диапазонах с низким уровнем глюкозы в крови, поэтому нельзя исключать потенциальное влияние данного факта на конечные результаты исследования [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на значительные успехи, инсулинотерапия все еще сталкивается с множеством препятствий, проблем и неопределенностей. Анализ имеющихся данных позволяет сделать вывод о том, что в настоящее время представляется целесообразным подходить более дифференцированно к назначению конкретного инсулина при лечении СД2 с учетом его влияния на конечные точки и количество эпизодов гипогликемий. Кроме того, в РКИ CONCLUDE продемонстрирована важность контроля надежности глюкометров. Недостаточная точность или неправильное использование глюкометра может легко свести на нет любое преимущество современных инсулинов в отношении гликемического контроля и снижения риска гипогликемии.

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. Недогода С.В. — определение темы, концепции, дизайна работы, написание текста; Барыкина И.Н. — сбор и анализ

материалов, написание текста; Саласюк А.С. — сбор и анализ материалов, написание текста; Лутова В.О. — сбор и анализ материалов, написание текста; Попова Е.А. — сбор и анализ материалов, написание текста.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Owens DR. Clinical evidence for the earlier initiation of insulin therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2013;15(9):776-785. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2013.0081>
- Hanefeld M, Fleischmann H, Siegmund T, Seufert J. Rationale for Timely Insulin Therapy in Type 2 Diabetes Within the Framework of Individualised Treatment: 2020 Update. *Diabetes Ther.* 2020;11(8):1645-1666. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00855-5>
- Madhani S, Anjana R, Warade S, et al. Short-term insulin therapy at the time of diagnosis of Type 2 diabetes leads to better glycemic control and improved beta cell function. *J Diabetol.* 2019;10(3):97. doi: https://doi.org/10.4103/jod.jod_39_18
- Weng J, Li Y, Xu W, et al. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. *Lancet.* 2008;371(9626):1753-1760. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60762-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60762-X)
- Forst T, Choudhary P, Schneider D, et al. A practical approach to the clinical challenges in initiation of basal insulin therapy in people with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2021;37(6):e3418. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3418>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (10-й выпуск) // *Сахарный диабет.* — 2021. — Т. 24. — №S1. — С.1-235. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus.* 2021;24(S1):1-235 (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12802>
- KP290. Сахарный диабет 2 типа у взрослых, Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов», 2019 г. Ссылка активна на 10.06.2021 г. Доступно по: http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/290_1 [KP290. Diabetes mellitus type 2 in adults, Public organization «Russian Association of Endocrinologists», 2019 [cited 10.06.2021]. Available from: http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/290_1 (In Russ.).]
- Forst T, Choudhary P, Schneider D, et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes — 2021. *Diabetes Care.* 2021;44(S1):S111-S124. doi: <https://doi.org/10.2337/dc21-S009>
- Arslanian S, Bacha F, Grey M, et al. Evaluation and Management of Youth-Onset Type 2 Diabetes: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2018;41(12):2648-2668. doi: <https://doi.org/10.2337/dci18-0052>
- Cowart K. Overbasalization: Addressing hesitancy in treatment intensification beyond basal insulin. *Clin Diabetes.* 2020;38(3):304-310. doi: <https://doi.org/10.2337/cd19-0061>
- Кобалава Ж.Д., Киякбаев Г.К. Сахарный диабет 2 типа и сердечно-сосудистые осложнения: можно ли улучшить прогноз назначением сахароснижающих препаратов? // *Российский кардиологический журнал.* — 2018. — Т. 44. — №8. — С. 79-91. [Kobalava ZD, Kiyakbaev GK. Type 2 diabetes and cardiovascular complications: is it possible to improve prognosis by glucose lowering therapy? *Russian Journal of Cardiology.* 2018;44(8):79-91. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-79-91>
- Kobalava ZD, Kiyakbaev GK. Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia. *N Engl J Med.* 2012;367(4):319-328. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1203858>
- Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(8):723-732. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615692>
- Ritzel R, Roussel R, Giacari A, et al. Better glycaemic control and less hypoglycaemia with insulin glargine 300 U/mL vs glargine 100 U/mL: 1-year patient-level meta-analysis of the EDITION clinical studies in people with type 2 diabetes. *Diabetes, Obes Metab.* 2018;20(3):541-548. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13105>
- Rodbard HW, Cariou B, Zinman B, et al. BEGIN Once Long trial investigators. Comparison of insulin degludec with insulin glargine in insulin-naïve subjects with Type 2 diabetes: a 2-year randomized, treat-to-target trial. *Diabet Med.* 2013;30(11):1298-1304. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.12303>
- Wysham C, Bhargava A, Chaykin L, et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 2 Diabetes: The SWITCH 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;318(1):45-56. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7117>
- Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, et al. Insulin Degludec Versus Insulin Glargine in Insulin-Naïve Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2012;35(12):2464-2471. doi: <https://doi.org/10.2337/dc12-1205>
- Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM, et al. New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3). *Diabetes, Obes Metab.* 2015;17(4):386-394. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12438>
- Frier B. Identifying and treating hypoglycemia in insulin-treated diabetes. *J Diabetes Endocr Pract.* 2021;04(01):2-3. doi: https://doi.org/10.4103/jdep.jdep_11_21
- Jensen MH, Dethlefsen C, Hejlesen O, Vestergaard P. Association of severe hypoglycemia with mortality for people with diabetes mellitus during a 20-year follow-up in Denmark: a cohort study. *Acta Diabetol.* 2020;57(5):549-558. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-019-01447-x>
- Strandberg AY, Hoti FJ, Strandberg TE, et al. All-Cause and Cause-Specific Mortality among Users of Basal Insulins NPH, Detemir, and Glargine. *PLoS One.* 2016;11(3):e0151910. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151910>
- Zinman B, Marso SP, Poulter NR, et al. Day-to-day fasting glycaemic variability in DEVOTE: associations with severe hypoglycaemia and cardiovascular outcomes (DEVOTE 2). *Diabetologia.* 2018;61(1):48-57. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4423-z>
- Bailey TS, Bhargava A, DeVries JH, et al. Day-to-day variability of fasting self-measured plasma glucose (SMPG) correlates with risk of hypoglycemia in adults with type 1 (t1D) or type 2 diabetes (T2D). *Diabetes.* 2017;66(S1):A104-105(394-P). doi: <https://doi.org/10.2337/db17-381-663>
- Bailey TS, Bhargava A, DeVries JH, et al. Within-day variability based on 9-point profiles correlates with risk of overall and nocturnal hypoglycemia in adults with type 1 (t1d) and type 2 diabetes (T2D). *Diabetes.* 2017;66(S1):A107(404-P). doi: <https://doi.org/10.2337/db17-381-663>
- Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Зилов А.В., и др. Резолюция по итогам первой рабочей встречи научно-консультативного совета по вопросу «Актуальные проблемы вариабельности гликемии как нового критерия гликемического контроля и безопасности терапии сахарного диабета» // *Сахарный диабет.* — 2019. — Т. 22. — №3. — С. 281-288. [Antsiferov MB, Galstyan GR, Zilov AV, et al. Resolution on the results of the first working meeting of the scientific advisory board «Actual problems of glycemic variability as a new criterion of glycemic control and safety of diabetes therapy». *Diabetes mellitus.* 2019;22(3):281-288. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/DM10227>
- Nalysnyk L, Hernandez-Medina M, Krishnarajah G. Glycaemic variability and complications in patients with diabetes mellitus: evidence from a systematic review of the literature. *Diabetes Obes Metab.* 2010;12(4):288-298. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2009.01160.x>

27. Ohara M, Fukui T, Ouchi M, et al. Relationship between daily and day-to-day glycemic variability and increased oxidative stress in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;122(1):62-70. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.09.025>
28. Kohnert KD, Freyse EJ, Salzsieder E. Glycaemic variability and pancreatic β -cell dysfunction. *Curr Diabetes Rev.* 2012;8(5):345-354. doi: <https://doi.org/10.2174/157339912802083513>
29. Zhang X, Xu X, Jiao X, et al. The Effects of Glucose Fluctuation on the Severity of Coronary Artery Disease in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res.* 2013;2013(1):1-6. doi: <https://doi.org/10.1155/2013/576916>
30. Tibaldi J, Hadley-Brown M, Liebl A, et al. A comparative effectiveness study of degludec and insulin glargine 300 U/mL in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(4):1001-1009. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13616>
31. Philis-Tsimikas A, Klonoff DC, Khunti K, et al. CONCLUDE Study Group. Risk of hypoglycaemia with insulin degludec versus insulin glargine U300 in insulin-treated patients with type 2 diabetes: the randomised, head-to-head CONCLUDE trial. *Diabetologia.* 2020;63(4):698-710. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-019-05080-9>
32. 55th EASD Annual Meeting, 2019. Session: CONCLUDE: a trial COmparing the efficacy aNd safety of insulin degLUDEc and insulin glargine 300 units/mL in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately treated with basal insulin and oral antidiabetic drugs [cited 10.06.2021]. Available from: <https://www.easd.org/virtualmeeting/home.html%20#resources/commentary-647369f8-68f1-41d3-9d0b-b5ba9b3cb1ac>
33. Del Prato S. How conclusive is the CONCLUDE trial? *Diabetologia.* 2020;63(4):692-697. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05086-8>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Саласюк Алла Сергеевна**, д.м.н. [**Alla S. Salasyuk**, MD, PhD]; адрес: Россия, 400001, Волгоград, ул. Циолковского, д. 1 [address: 1 Tsiolkovsky street, 400001 Volgograd, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6611-9165>; Researcher ID: D-1795-2016; Scopus Author ID: 55807712600; eLibrary SPIN: 2651-2916; e-mail: salasyukas@outlook.com

Недогода Сергей Владимирович, д.м.н., профессор [Sergey V. Nedogoda, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5981-1754>; Researcher ID: O-4656-2014; Scopus Author ID: 6507198479; eLibrary SPIN: 7005-7846; e-mail: nedogodasv@mail.ru

Барыкина Ирина Николаевна, к.м.н., доцент [Irina N. Barykina, MD, PhD, Associate Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7061-6164>; Researcher ID: E-2791-2016; Scopus Author ID: 55673000500; eLibrary SPIN: 5894-7499; e-mail: irinbarykin@yandex.ru

Лутова Виктория Олеговна, к.м.н. [Victoria O. Lutova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0646-5824>; Researcher ID: D-1884-2016; Scopus Author ID: 57189647005; eLibrary SPIN: 4601-9910; e-mail: 3asabird@inbox.ru

Попова Екатерина Андреевна, к.м.н. [Ekaterina A. Popova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3498-7718>; Researcher ID: AAE-7003-2020; Scopus Author ID: 57194330452; eLibrary SPIN: 6983-1086; e-mail: kettkrus@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Недогода С.В., Барыкина И.Н., Саласюк А.С., Лутова В.О., Попова Е.А. Индивидуализация базальной инсулинотерапии сахарного диабета 2 типа: данные крупных рандомизированных контролируемых исследований // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №6. — С. 564-569. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12774>

TO CITE THIS ARTICLE:

Nedogoda SV, Barykina IN, Salasyuk AS, Lutova VO, Popova EA. Individualisation of basal insulin therapy of type 2 diabetes: evidence from large randomized controlled trials. *Diabetes Mellitus.* 2022;25(6):564-569. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12774>

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СОЧЕТАНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА И РАССТРОЙСТВА ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ



© А.Е. Гольдшмид*, Н.А. Балакшина, М.В. Амосова, И.В. Полубояринова, В.В. Фадеев

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

Проблема нарушений пищевого поведения в настоящее время занимает особое место в медицине. Нервная булимия — одна из основных форм нарушений пищевого поведения, характеризующаяся трудностью лечения, длительным, рецидивирующим течением. Расстройства пищевого поведения часто встречаются у пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1), особенно у девочек в подростковом возрасте.

В данной статье мы представляем клинический случай пациентки с СД1, нервной булимией, развившейся до манифестации СД1 и прогрессирующей на его фоне.

Пациентка чрезмерно озабочена контролем массы тела, специально ограничивала прием углеводов, принудительно вызывала рвоту. Во время беременности неоднократно выявлялась кетонурия («голодные кетоны»). Минимальный вес 36 кг (ИМТ 15,2 кг/м²). Особый интерес представляет течение беременности у этой пациентки, закончившейся антенатальной гибелью, поскольку ограничения углеводсодержащей пищи и длительное нахождение в состоянии кетоза могли привести к развитию патологии беременности. В результате обследования у пациентки также были выявлены множественные осложнения сахарного диабета и рекуррентное депрессивное расстройство, что требует дальнейшего совместного наблюдения эндокринолога и психиатра.

Сочетание СД1 и расстройства пищевого поведения у беременной пациентки не позволяет отнести данный случай к типичному течению заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 1 типа; нарушение пищевого поведения; нервная анорексия; нервная булимия; беременность

THE COMBINATION OF TYPE 1 DIABETES AND EATING DISORDER DURING PREGNANCY

© Anna E. Goldshmid*, Nina A. Balakshina, Maria V. Amosova, Irina V. Poluboyarinova, Valentin V. Fadeev

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

The problem of eating disorders currently holds a special place in clinical practice. Bulimia nervosa is one of the main forms of eating disorders, characterized by the difficulty in its treatment and a long, recurrent course. Eating disorders are common in patients with type 1 diabetes mellitus (T1D), especially in adolescent girls.

In this article, we present a clinical case of a patient with T1D and bulimia nervosa, which developed before the manifestation of T1D and progressed against its background. The patient is overly concerned with controlling body weight, specifically restricted the intake of carbohydrates, forcibly caused vomiting. During pregnancy fasting ketonuria («low-carb ketone») was repeatedly detected. The minimum weight was 37 kg (BMI 15.2 kg/m²). Particular interest of this case is the course of pregnancy, which ended in the antenatal death. The possible cause could be the restriction on carbohydrate food and prolonged stay in ketosis, that might lead to the development of pregnancy pathology. Additional examination also revealed multiple complications of diabetes and recurrent depressive disorder, which requires conjoint monitoring by an endocrinologist and a psychiatrist.

Combination of T1D and eating disorder in a pregnant patient should be considered as an atypical course of the disease.

KEYWORDS: type 1 diabetes; eating disorders; anorexia nervosa; bulimia nervosa; pregnancy

АКТУАЛЬНОСТЬ

Нервная булимия — заболевание, характеризующееся расстройством пищевого поведения, проявляющееся чрезмерным переизбытком и несоответствующим компенсаторным поведением для предотвращения набора веса [1]. По данным крупномасштабных исследований населения США [2] и Европы [3], распространенность нервной булимии в течение жизни варьировала от 0,9 до 1,5% среди женщин и от 0,1% до 0,5% среди мужчин. Крупномасштабных исследований в России не проводи-

лось, однако, по имеющимся статистическим данным, распространенность нервной булимии в России составляет приблизительно 10% среди девушек в возрасте 12–18 лет и около 7% в возрасте 20–45 лет [4].

Известно, что сахарный диабет 1 типа (СД1) связан с высоким риском развития нарушений пищевого поведения, особенно у женщин [5]. Расстройства пищевого поведения встречаются примерно у 20% женщин с СД и в два раза чаще — у девочек-подростков с СД1, чем у девочек без него [6, 7]. Для достижения компенсации

СД пациентам необходимо придерживаться строгих правил и корректировать свои пищевые привычки и образ жизни [8]. Необходимость адаптации режима питания у пациентов с СД может привести к сосредоточению внимания только на питании и контроле массы тела, что часто вызывает расстройства пищевого поведения [9]. В результате дефицита инсулина пациенты отмечают выраженное снижение массы тела до постановки диагноза СД1, а затем быстрый его набор до исходных значений после начала инсулинотерапии [9]. Уменьшение дозы или отказ от инсулина воспринимается пациентами с СД1 как простой способ быстро похудеть [10].

Диабулимия — это расстройство пищевого поведения, свойственное пациентам с СД1, для которого характерно сознательное снижение дозы или отсутствие введения инсулина с целью снижения массы тела [11]. В ходе четырехлетнего наблюдательного исследования, в котором оценивалось отношение к еде у 91 пациентки с СД1 в возрасте от 12 до 18 лет, компульсивное переедание было обнаружено у 45% пациентов, а рвота — у 8% [5]. Также было отмечено, что обеспечение контроля массы тела путем пропуска введения инсулина встречалось у 2% девочек до подросткового возраста, 11–15% — в подростковом возрасте и 30–39% — во взрослом возрасте [1, 12, 13].

Особый интерес представляют беременные женщины с нервной анорексией и булимией [14]. Наличие нервной булимии у данной группы пациенток может повлечь за собой осложнения как для матери, так и для ребенка [15]. К важным последствиям, вызывающим беспокойство, относились самопроизвольные аборт и неонатальная гибель плода [14], несоответствующий набор массы тела (чрезмерный или недостаточный), осложненные роды и возобновление и/или продолжение булимического поведения вскоре после родов [16, 17]. Осложнения со стороны плода включали низкую массу тела при рождении, недоношенность, пороки развития и низкие показатели по шкале Апгар [18]. Кроме того, известно, что беременные женщины более склонны к кетозу из-за развивающейся относительной инсулинорезистентности, ускоренного липолиза и повышенного содержания свободных жирных кислот [19]. В этом случае даже непродолжительный период голодания увеличивает риск развития тяжелого кетоацидоза, который, в свою очередь, может привести к неблагоприятным последствиям, включая неврологические нарушения у матери и плода и даже антенатальную гибель [19].

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка Н., 29 лет, была госпитализирована в эндокринологическое терапевтическое отделение №1 Университетской клинической больницы №2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова с жалобами на колебания показателей гликемии от 1,7 до 19 ммоль/л в течение дня.

Родилась от первой беременности и естественных родов в срок, вес при рождении неизвестен. Раннее развитие в соответствии с возрастной нормой.

В школу пошла с 7 лет. Из анамнеза известно, что пациентка с 2003 г. (11 лет) отмечает эпизоды компульсивного переедания с последующими эпизодами нервной булимии, без использования мочегонных и слабитель-

ных средств. У пациентки никогда не было избытка массы тела, однако проявляла чрезмерную озабоченность контролем массы тела, специально ограничивала прием углеводов, принудительно вызывала рвоту.

В 12 лет начала отмечать ощущение тяжести в эпигастрии после ужина, казалось, что снаружи что-то давит на грудную клетку и тяжело вздохнуть, ради облегчения начала вызывать рвоту. Это приносило облегчение, но только до следующего приема пищи. Днем практически ничего не ела. Первые несколько лет пациентка скрывала свои проблемы от родителей, мать узнала в 14 лет.

В 14 лет — развод родителей, из-за ограничения общения с родственниками чувствовала себя подавленной. Появлялись суицидальные мысли. В это время булимия обострилась, пациентка резко ограничила количество пищи, похудела до 36 кг, на 2 года прекратились менструации. Осознавала, что это состояние ненормальное, но обращаться за помощью не хотела. Данное состояние совпало с манифестацией СД.

СД1 диагностирован в 2007 г. (15 лет) на фоне эмоционального стресса. После конфликта в школе начала замечать сильную жажду, сонливость, полное отсутствие аппетита (любая еда вызывала рвоту), резкое снижение массы тела на 7 кг за 3 мес. Пациентка была госпитализирована в состоянии кетоацидоза, с гипергликемией 34 ммоль/л, инициирована базис-болюсная инсулинотерапия (Лантус, Новорапид). На этом фоне показатели гликемии достигли целевых значений (гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) 7%). Приняла заболевание относительно спокойно. Сразу были объяснены правила контроля заболевания, который первые 9 лет осуществлялась матерью. В это время стала реже вызывать рвоту.

После окончания вуза стала жить отдельно и в отсутствие контроля матери возобновила попытки снижения массы тела. В 2011 г. переведена на непрерывное подкожное введение инсулина (НПВИ) с использованием инсулиновой помпы Medtronic MiniMed 712, однако через 6 мес самостоятельно вернулась к базис-болюсной инсулинотерапии из-за увеличения массы тела после перехода на НПВИ. В последующем периодически возвращалась к помповой инсулинотерапии. После трудоустройства на фоне эмоционального стресса переставала контролировать СД. Перед каждым визитом к врачу испытывала страх, при выявлении осложнений СД теряла мотивацию и переставала контролировать заболевание.

В итоге возобновились суицидальные мысли. Совершила 3 суицидальные попытки при помощи таблетированных препаратов. В 2018 г. была госпитализирована в связи с неукротимой рвотой на фоне приема ацетилсалициловой кислоты. В лечебном учреждении проводились консультации с психологом, но дальше занятия не продолжились.

В дальнейшем, в связи с планированием беременности, вновь переведена на НПВИ (с использованием инсулиновой помпы ACCU-CHEK Combo). HbA_{1c} на этом фоне 5,6–6,2%.

Таким образом, минимальная масса тела пациентки — 36 кг (ИМТ 15,2 кг/м²). Динамика: с 11 до 22 лет масса тела варьировалась от 36 до 45 кг; с 22 до 27 лет — в пределах 46–50 кг; с 27 до 29 лет — 50–56 кг. Со слов пациентки, с 2018 г. самостоятельно рвоту не вызывала. Психиатром не наблюдалась.

Первая беременность в 2019 г. (27 лет) замерла на сроке 8 нед на фоне урежения самоконтроля до 1–2 раз в день, нерегулярного введения инсулина и декомпенсации углеводного обмена. Пациентке казалось, что она «виновата, неполноценна в отличие от всех остальных женщин». К началу 2020 г. HbA_{1c} 14%. Вторая беременность наступила в мае 2020 г. (28 лет). HbA_{1c} в I триместре — 7,2%, во II триместре — 8,8%. Состояние было стабильным, однако все время присутствовал страх, в связи с чем регулярно посещала врачей разных специальностей и проходила обследование. Патологии со стороны матери и плода выявлено не было. Пациентка постоянно испытывала ощущение, что «что-то пойдет не так». В течение беременности продолжала ограничивать себя в питании, неоднократно выявлялась кетонурия («голодные кетоны») на фоне резких ограничений в питании: преимущественно 1–2 приема пищи, состоящие из продуктов, богатых клетчаткой (огурцы, помидоры, капуста).

31 декабря 2020 г. (на сроке 33 нед) проведен плановый скрининг — патологии плода не выявлено. 06.01.2021 в результате загиба канюли инфузионного набора отметила повышение гликемии до 24 ммоль/л, госпитализирована в состоянии кетоацидоза в ГКБ №29 г. Москвы. При поступлении на сроке 34 нед 2 дня диагностирована антенатальная гибель плода (вес 2380 г, рост 48 см, по результатам посмертного вскрытия отмечаются аутолиз, истинный узел пуповины).

На момент поступления в эндокринологическое терапевтическое отделение №1 в январе 2021 г. проводилась НПВИ с использованием ACCU-CHEK Combo, суточная доза Новорапида в среднем составляла 33 Ед (0,57 Ед/кг массы тела). Временную базальную скорость и различные виды болюсов пациентка не использовала. Канюлю инфузионной системы устанавливала в область живота; в местах установки системы изменений не было. Замену инфузионной системы осуществляла перед сном 1 раз в 5–7 дней. Самоконтроль регулярный (5–7 раз в сутки) с помощью глюкометра. Эпизоды гипогликемии 2–3 раза в день, в основном утром; купирует 2 хлебными единицами (ХЕ) быстро усваиваемых углеводов; эпизоды тяжелой гипогликемии отрицает. За период заболевания перенесла 4 эпизода кетоацидотических состояний (в 2007, 2015, 2016, 2021 гг.), которые связывала с частым загибом канюли.

Обучение в «Школе для пациентов с сахарным диабетом 1 типа» проходила в 2008 г., обучение в «Школе помповой инсулинотерапии» не проходила, учитывала углеводы по системе ХЕ, использовала только стандартный вид болюса. В заболевании ориентирована недостаточно.

Сведения о наличии поздних осложнений: в 2017 г. диагностирована диабетическая нейропатия, в январе 2021 г. выявлена непролиферативная ретинопатия, данных о диабетической нефропатии не предоставлено.

С 2017 г. первичный гипотиреоз в исходе хронического аутоиммунного тиреоидита (ХАИТ), назначен Эутирокс 75 мкг в сутки, в период с 2011 по 2018 гг. препарат не получала. В 2018 г., в связи с планированием беременности, возобновлен прием Эутирокса в дозе 100 мкг в сутки. Впоследствии продолжала прием препарата, уровень тиреотропного гормона (ТТГ) не кон-

тролировала. Коррекция дозы Эутирокса в I триместре беременности, наступившей в 2020 г., не проводилась. В III триместре беременности ТТГ 5,3 мкМЕ/мл, доза была увеличена до 200 мкг. На момент госпитализации получала Эутирокс 150 мкг/сут.

В 2018 г., после эпизода иридоциклита, появились жалобы на боли в суставах кистей и стоп. Проведена компьютерная томография суставов кистей и стоп, а также проведен анализ на HLA-B27. Поставлен диагноз анкилозирующего спондилита, HLA-B27-ассоциированного (болезни Бехтерева). Назначен сульфасалазин 2000 мг/сут, на этом фоне было отмечено снижение суставной боли. Во время беременности и по настоящее время доза сульфасалазина уменьшена до 1000 мг/сут.

В январе 2021 г. в послеродовом периоде отметила повышение артериального давления (АД) до 160/100 мм рт. ст., терапия не назначалась.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

При осмотре пациентки рост составил 156 см, масса тела 57 кг (индекс массы тела (ИМТ) 23,42 кг/м²). АД 130/75 мм рт. ст., ЧСС 74 уд/мин. Места установки порта инсулиновой помпы не изменены.

В клинике проведено обследование на наличие поздних осложнений СД, подтверждена непролиферативная диабетическая ретинопатия, OS субклинический диабетический макулярный отек; диабетическая нейропатия; выявлена диабетическая нефропатия, хроническая болезнь почек (ХБП) С1А2, а также кардиоваскулярная форма автономной нейропатии.

По результатам общего и биохимического анализа крови выявлена железодефицитная анемия легкой степени (гемоглобин до — 119 г/л (120–180), цветовой показатель — 0,77 (0,8–1,05), железо — 9,1 мкмоль/л (9,0–30,4), ферритин — 30,2 мкг/л (7–200)).

При гормональном исследовании крови уровень ТТГ 0,2 мкМЕ/мл, в связи с чем доза левотироксина была уменьшена до 125 мкг. Рекомендовано исследование уровня ТТГ через 2 мес.

Принимая во внимание тенденцию к повышению АД до 160/100 мм рт. ст., а также наличие микроальбуминурии, назначен препарат из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента — эналаприл 5 мг утром и вечером. На этом фоне АД 120–130/75–85 мм рт. ст.

Учитывая эпизоды нервной булимии в анамнезе, пациентке были даны опросники DEBQ, EAT-26, EDDS, TFEQ, по результатам их обработки выявлено расстройство пищевого поведения. Пациентка проконсультирована психиатром, выявлено рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод умеренной тяжести с соматическими расстройствами.

Лечение

Проводилась коррекция режимов НПВИ. Установлена система мониторинга глюкозы по требованию FreeStyle Libre. Рекомендованы продолжение заместительной терапии левотироксином натрия, прием препарата из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, сульфасалазина, а также терапия препаратами двухвалентного железа (100 мг 2 раза в день), прием антидепрессантов: флуоксетина 20 мг и алимемазина 5 мг.

Исход и результаты последующего наблюдения

На основании данных анамнеза, лабораторных и инструментальных исследований пациентке был установлен следующий диагноз: СД1. Диабетическая микроангиопатия: непролиферативная ретинопатия OU. Субклинический диабетический макулярный отек OS. Диабетическая нефропатия, ХБП С1А2. Артериальная гипертензия 2 ст. Диабетическая нейропатия: дистальный тип, сенсорная симметричная форма. Диабетическая автономная нейропатия: кардиоваскулярная форма. Первичный гипотиреоз, развившийся в исходе ХАИТ, средней степени тяжести в фазе медикаментозной субкомпенсации. Анкилозирующий спондилит, HLA-B27-ассоциированный. Железодефицитная анемия легкой степени. Рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод умеренной тяжести с соматическими расстройствами. Индивидуальный уровень HbA_{1c} менее 6,5%.

В дальнейшем при динамическом наблюдении отмечалось снижение до 2–3 раз в неделю гипогликемии (гликемия от 4,3 до 12,8 ммоль/л), увеличение потребления углеводов (8–12 ХЕ в сутки), эпизоды компульсивного переедания с последующей рвотой отрицает. Впоследствии пациентка отмечала снижение АД до 90/60 мм рт.ст., головокружение и тошноту на фоне приема флуоксетина и алимемазина. После самостоятельной отмены препаратов состояние стабилизировалось. При повторной консультации психиатра сохраняются явления соматизированной тревоги, резидуальная гипотония, средняя инсомния. Подтверждена психогенно-спровоцированная депрессия, в настоящий момент наблюдается становление терапевтической ремиссии. Рекомендован прием препарата тразодон в дозе 150 мг на ночь.

ОБСУЖДЕНИЕ

Пациентки с СД1 чаще страдают нарушением пищевого поведения, чем девушки без него [20]. СД1 тесно связан с рядом факторов риска развития нервной анорексии и нервной булимии (например, низкая самооценка и депрессия, ограничения в питании, нежелание вводить инсулин, желание уменьшить массу тела и др.) [21].

Особенно часто с диабулимией, характеризующейся ограничением или пропуском введения инсулина с целью контроля веса, сталкиваются девушки с СД1 в подростковом возрасте [22]. Это состояние сопровождается эпизодами переедания и дисморфобией [8]. Многие факторы, включая женский пол, семейные и дружеские отношения, культурные факторы, факторы окружающей среды, включая СМИ, а также когнитивные и физические свойства влияют на поведенческие характеристики, участвующие в возникновении расстройств пищевого поведения [23].

Особенностью нашей пациентки является возникновение нервной анорексии и булимии до дебюта СД, что не позволяет говорить о диабулии. Однако в дальнейшем пациентка осознала взаимосвязь между инсулином и контролем веса как из своего опыта в дебюте заболевания, так и из последующего снижения суточной дозы инсулина за счет сокращения потребления углеводсодержащей пищи, что способствовало прогрессированию булимических расстройств.

Таким образом, к моменту наступления беременности у пациентки был длительный анамнез СД1 и нарушения пищевого поведения.

Беременность — время социальных, психологических и физических изменений, которое может быть поворотным моментом в отношении расстройств пищевого поведения и приводить как к улучшению течения заболевания, так и к манифестации или рецидиву [24, 25].

Известно, что существуют рекомендации по количеству и частоте приемов пищи у беременных. Российская ассоциация эндокринологов рекомендует придерживаться рационального сбалансированного питания для адекватного обеспечения потребностей матери и плода: питание с достаточным количеством углеводов (в среднем 175 г углеводов в сутки) для предупреждения «голодного» кетоза, исключение легко усваиваемых углеводов, дополнительный прием углеводов (≈ 12 –15 г) перед сном или в ночное время при появлении кетонурии или повышении кетонемии. Рекомендуется равномерное распределение суточного объема пищи на 4–6 приемов [26]. Американская диабетическая ассоциация также рекомендует употреблять не менее 175 г углеводов и отдавать предпочтение медленно усваиваемым углеводам с целью оптимального гликемического контроля без гипо- и гипергликемии и кетонемии/кетонурии [27].

Поскольку углеводы являются основным питательным веществом, ответственным за постпрандиальную гипергликемию [28], некоторые авторы сообщают о преимуществах ограничения углеводов у пациентов с СД1 как в отношении колебаний уровня глюкозы в крови [29], так и уровней HbA_{1c} [30]. Однако низкоуглеводные диеты также связаны с риском развития диабетического кетоацидоза (ДКА) [31].

Совершенствование инсулинотерапии и внедрение современных технологий контроля СД1 привели к уменьшению количества эпизодов ДКА во время беременности до 1–3% [32], которые в 9% случаев способствовали самопроизвольным абортam [33]. В большинстве случаев (78–90%) самопроизвольные аборты случались во II и III триместрах беременности [31, 32].

Известно, что высокий уровень кетоновых тел связан с наличием пороков развития, нарушением развития центральной нервной системы [34], макросомии [35] и осложнениями во время родов [36].

В свою очередь, ДКА вследствие обезвоживания матери приводит к гипоперфузии плаценты и гипоксии плода, существенно увеличивая риск антенатальной гибели [37].

Во время беременности наша пациентка продолжала придерживаться низкоуглеводной диеты, была неоднократно выявлена кетонурия, что потенциально могло оказать негативное влияние на плод.

Невозможно достоверно утверждать, что стало причиной антенатальной гибели, но нельзя исключать, что этим фактором могло стать отрицательное длительное воздействие кетонов на плод, возникшее из-за нарушения пищевого поведения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В литературе существуют единичные случаи описания сочетания СД1, нервной булимии и беременности.

Целесообразны выявление нервной анорексии и булимии, а также постоянное наблюдение беременных пациенток с нарушением пищевого поведения для оценки адекватного потребления пищи, способствующего необходимому увеличению веса, а также помощи таким пациенткам достичь компенсации углеводного обмена и успешного исхода беременности.

В настоящее время не существует рекомендаций и достаточного клинического опыта, позволяющих разработать специальный подход к лечению беременных пациенток с СД1 и расстройствами пищевого поведения. Очевидно, что подобные пациентки требуют комплексного подхода и совместной работы врачей различных специальностей.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено при финансовом обеспечении, лекарственном обеспечении, инструментальном обеспечении ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

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

Участие авторов. Гольдшмид А.Е. — анализ данных и интерпретация результатов, написание статьи; Балакшина Н.А. — анализ данных и интерпретация результатов, написание статьи; Амосова М.В. — концепция исследования, внесение в рукопись существенной правки; Полубояринова И.В. — концепция и дизайн исследования, внесение в рукопись существенной правки; Фадеев В.В. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста.

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

Согласие пациента. Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Сахарный диабет».

Благодарности. Авторы выражают благодарность сотрудникам эндокринологического терапевтического отделения №1 УКБ №2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) за помощь в подготовке данного клинического случая.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Jain A, Yilanli M. Bulimia Nervosa. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
- Hudson JL, Hiripi E, Pope HG, Kessler RC. The Prevalence and Correlates of Eating Disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Biol Psychiatry*. 2007;61(3):348-358. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.03.040>
- Preti A, Girolamo G de, Vilagut G, et al. The epidemiology of eating disorders in six European countries: Results of the ESEMeD-WMH project. *J Psychiatr Res*. 2009;43(14):1125-1132. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2009.04.003>
- Сероглазова А.С., Харцхаева А.А. Сравнительный аналитический обзор заболеваний населения с нарушениями пищевого поведения. В кн. *Материалы V Международной научно-практической конференции*. — Ростов-на-Дону: АзовПринт; 2017. — С. 182–187. [Seroglazova AS, Khartschaeva AA. *Sravnitel'nyy analiticheskiy obzor zabolevaniy naseleniya s narusheniyami pishchevogo povedeniya*. In: *Materialy V Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii*. Rostov-na-Donu: AzovPrint; 2017. P. 182–187. (In Russ.)].
- Rydall AC, Rodin GM, Olmsted MP, et al. Disordered eating behavior and microvascular complications in young women with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1997;336(26):1849-1854. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199706263362601>
- Gagnon C, Aimé A, Bélanger C. Predictors of Comorbid Eating Disorders and Diabetes in People with Type 1 and Type 2 Diabetes. *Can J Diabetes*. 2017;41(1):52-57. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2016.06.005>
- Philpot U. Eating disorders in young people with diabetes: Development, diagnosis and management. *J Diabetes Nurs*. 2013;17(6):228-232.
- Colton P, Rodin G, Bergenstal R, Parkin C. Eating disorders and diabetes: Introduction and overview. *Diabetes Spectr*. 2009;22(3):138-142. doi: <https://doi.org/10.2337/diaspect.22.3.138>
- Fanik R. Insulin manipulation and eating disorders in young people with type 1 diabetes: Implications for schools. *J Diabetes Nurs*. 2014;18(6):238-242.
- Coleman SE, Caswell N. Diabetes and eating disorders: an exploration of 'Diabulimia'. *BMJ Psychol*. 2020;8(1):101. doi: <https://doi.org/10.1186/s40359-020-00468-4>
- Kinik MF, Volkan Gonullu F, Vatansever Z, Karakaya I. Diabulimia, a Type I diabetes mellitus-specific eating disorder. *Türk Pediatrik Arşivi*. 2017;52(1):46-49. doi: <https://doi.org/10.5152/TurkPediatriArs.2017.2366>
- Jones JM, Lawson ML, Daneman D, et al. Eating disorders in adolescent females with and without type 1 diabetes: cross sectional study. *BMJ*. 2000;320(7249):1563-1566. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7249.1563>
- Colton P, Olmsted M, Daneman D, et al. Disturbed Eating Behavior and Eating Disorders in Preteen and Early Teenage Girls With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(7):1654-1659. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.27.7.1654>
- Mitchell JE, Seim HC, Glotter D, et al. A retrospective study of pregnancy in bulimia nervosa. *Int J Eat Disord*. 1991;10(2):209-214. doi: [https://doi.org/10.1002/1098-108X\(199103\)10:2<209::AID-EAT2260100210>3.0.CO;2-S](https://doi.org/10.1002/1098-108X(199103)10:2<209::AID-EAT2260100210>3.0.CO;2-S)
- Morrill ES, Nickols-Richardson HM. Bulimia Nervosa During Pregnancy. *J Am Diet Assoc*. 2001;101(4):448-454. doi: [https://doi.org/10.1016/S0002-8223\(01\)00115-8](https://doi.org/10.1016/S0002-8223(01)00115-8)
- Willis D, Rand C. Pregnancy in bulimic women. *Int J Gynecol Obstet*. 1989;28(2):199-199. doi: [https://doi.org/10.1016/0020-7292\(89\)90502-X](https://doi.org/10.1016/0020-7292(89)90502-X)
- Neumark-Sztainer D, Butler R, Palti H. Dieting and binge eating. *J Am Diet Assoc*. 1995;95(5):586-589. doi: [https://doi.org/10.1016/S0002-8223\(95\)00160-3](https://doi.org/10.1016/S0002-8223(95)00160-3)
- Stewart DE, Raskin J, Garfinkel PE, et al. Anorexia nervosa, bulimia, and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1987;157(5):1194-1198. doi: [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(87\)80293-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(87)80293-4)
- Hui L, Shuying L. Acute starvation ketoacidosis in pregnancy with severe hypertriglyceridemia. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(19):e0609. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010609>
- Goebel-Fabbri AE. Disturbed eating behaviors and eating disorders in type 1 diabetes: Clinical significance and treatment recommendations. *Curr Diab Rep*. 2009;9(2):133-139. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-009-0023-8>
- Iafusco D, Vanelli M, Gugliotta M, et al. Prevalence of Eating Disorders in Young Patients With Type 1 Diabetes From Two Different Italian Cities. *Diabetes Care*. 2004;27(9):2278-2278. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.27.9.2278>
- Hasken J, Kresl L, Nydegger T, Temme M. Diabulimia and the role of school health personnel. *J Sch Health*. 2010;80(10):465-469. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1746-1561.2010.00529.x>
- Rikani AA, Choudhry Z, Maqsood Choudhry A, et al. A critique of the literature on etiology of eating disorders. *Ann Neurosci*. 2013;20(4):465-469. doi: <https://doi.org/10.5214/ans.0972.7531.200409>
- Blais MA, Becker AE, Burwell RA, et al. Pregnancy: Outcome and impact on symptomatology in a cohort of eating-disordered women. *Int J Eat Disord*. 2000;27(2):140-149. doi: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-108X\(200003\)27:2<140::AID-EAT2>3.0.CO;2-E](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-108X(200003)27:2<140::AID-EAT2>3.0.CO;2-E)
- Tiller J, Treasure J. Eating disorders precipitated by pregnancy. *Eur Eat Disord Rev*. 1998;6(3):178-187. doi: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0968\(199809\)6:3<178::AID-ERV231>3.0.CO;2-Y](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-0968(199809)6:3<178::AID-ERV231>3.0.CO;2-Y)

26. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: Клинические рекомендации (Вып. 9) // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №51. — С. 1-144. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(51):1-144 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM22151>
27. Tiller J, Treasure J. 14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care*. 2021;44(S1):S200-S210. doi: <https://doi.org/10.2337/dc21-S014>
28. Bell KJ, King BR, Shafat A, Smart CE. The relationship between carbohydrate and the mealtime insulin dose in type 1 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2015;29(8):1323-1329. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.08.014>
29. Feinman RD, Pogozelski WK, Astrup A, et al. Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: Critical review and evidence base. *Nutrition*. 2015;31(1):1-13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2014.06.011>
30. Krebs JD, Strong AP, Cresswell P, et al. A randomised trial of the feasibility of a low carbohydrate diet vs standard carbohydrate counting in adults with type 1 diabetes taking body weight into account. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2016;25(1):78-84. doi: <https://doi.org/10.6133/apjcn.2016.25.1.11>
31. Bolla AM, Caretto A, Laurenzi A, et al. Low-carb and ketogenic diets in type 1 and type 2 diabetes. *Nutrients*. 2019;11(5):1-4. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11050962>
32. ACOG technical bulletin. Diabetes and pregnancy. Number 200–December 1994 (replaces No. 92, May 1986). Committee on Technical Bulletins of the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet Off organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 1995;48(3):331-339.
33. Kahn R. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1997;20(7):1183-1197. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.20.7.1183>
34. Qian M, Wu N, Li L, et al. Effect of Elevated Ketone Body on Maternal and Infant Outcome of Pregnant Women with Abnormal Glucose Metabolism During Pregnancy. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther*. 2020;13(07):4581-4588. doi: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S280851>
35. Kc K, Shakya S, Zhang H. Gestational Diabetes Mellitus and Macrosomia: A Literature Review. *Ann Nutr Metab*. 2015;66(S2):14-20. doi: <https://doi.org/10.1159/000371628>
36. Spanou L, Dalakleidi K, Zarkogianni K, et al. Ketonemia and ketonuria in gestational diabetes mellitus. *Hormones*. 2015;66(S2):14-20. doi: <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1610>
37. Bresson L, Bourgain A, Depret T, et al. Acidocétose compliquée d'une mort fœtale révélant un diabète fulminant au troisième trimestre de grossesse. *J Gynécologie Obs Biol la Reprod*. 2010;39(7):588-591. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2010.04.010>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Гольдшмид Анна Ефимовна [Anna E. Goldshmid, MD]**; адрес: Россия, 119435, Москва, ул. Погодинская, д. 1с1 [address: 1/1 Pogodinskaya street, 119435 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6628-2352>; Researcher ID: AAL-6672-2021; eLibrary SPIN: 9985-2541; e-mail: goldshmid_a_e@staff.sechenov.ru

Балакшина Нина Александровна, клинический ординатор [Nina A. Balakshina, clinical resident]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0205-6767>; Researcher ID: ABA-4135-2021; e-mail: dr.balakshina@mail.ru
Амосова Мария Вадимовна, к.м.н. [Maria V. Amosova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1848-8721>; Researcher ID: AAP-1967-2021; eLibrary SPIN: 4780-9783; e-mail: Amosova_m_v@staff.sechenov.ru
Полубояринова Ирина Владимировна, к.м.н. [Irina V. Poluboyarinova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2147-3061>; Researcher ID: AAL-6684-2021; eLibrary SPIN: 2571-2900; e-mail: Poluboyarinova_i_v@staff.sechenov.ru
Фадеев Валентин Викторович, д.м.н., профессор [Valentin V. Fadeev, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3026-6315>; Researcher ID: C-3017-2017; eLibrary SPIN: 6825-8417; e-mail: walfad@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Гольдшмид А.Е., Балакшина Н.А., Амосова М.В., Полубояринова И.В., Фадеев В.В. Клинический случай сочетания сахарного диабета 1 типа и расстройства пищевого поведения во время беременности // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №6. — С. 570-575. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12818>

TO CITE THIS ARTICLE:

Goldshmid AE, Balakshina NA, Amosova MV, Poluboyarinova IV, Fadeev VV. The combination of type 1 diabetes and eating disorder during pregnancy. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(6):570-575. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12818>

НА ПУТИ К ПРОФИЛАКТИКЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА: ЗАРЕГИСТРИРОВАН ПЕРВЫЙ В ИСТОРИИ ПРЕПАРАТ, ЗАМЕДЛЯЮЩИЙ РАЗВИТИЕ АУТОИММУННОГО ПРОЦЕССА



© Д.Н. Лаптев*, И.И. Дедов

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

Принимая во внимание высокую вероятность неблагоприятных исходов у пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1), а также бремя, создаваемое болезнью, поиск методов, предупреждающих разрушение бета-клеток, имеет первостепенное значение. До недавнего времени все попытки иммунотерапевтических вмешательств не достигали существенных успехов, позволяя в лучшем случае уменьшить скорость разрушения бета-клеток, не останавливая иммунный процесс и не позволяя нормализовать гликемию. В ноябре 2022 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило препарат теплизумаб для замедления развития клинической стадии СД1. Целью публикации является оценка результатов применения препарата теплизумаб у людей на второй (доклинической) стадии СД1, а также рассмотрение дальнейших перспектив данного лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 1 типа; иммунотерапия; профилактика; T-клетки

TOWARDS PREVENTION OF TYPE 1 DIABETES: FDA APPROVED FIRST DRUG WITH POTENTIAL TO DELAY CLINICAL STAGE OF DISEASE

© Dmitry N. Laptev*, Ivan I. Dedov

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Given the increased morbidity and mortality in patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM), as well as the burden posed by the disease, the search for methods to prevent the destruction of beta cells is of paramount importance. Until recently, no attempts of immunotherapeutic interventions have achieved significant success, allowing at best reducing the rate of destruction of beta cells without stopping the immune process and not allowing normalization of glycemia. In November 2022, the U.S. Food and Drug Administration (FDA) approved the drug teplizumab to delay clinical diagnosis of T1DM. The purpose of the publication is to evaluate the results of teplizumab treatment in high-risk participants with the second (preclinical) stage of T1DM, as well as to consider further prospects for this treatment.

KEYWORDS: type 1 diabetes mellitus; immunotherapy; prevention; T-cells

В ноябре 2022 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило препарат теплизумаб (торговое наименование Tzield) для клинического применения у взрослых и детей старше 8 лет [1]. Теплизумаб — первое в истории средство, одобренное для замедления развития клинической стадии сахарного диабета 1 типа (СД1).

Принятие решения о допуске к клиническому использованию препарата теплизумаб было основано на ранее завершеном исследовании, результаты которого были опубликованы в журнале *The New England Journal of Medicine* в 2019 г. [2] и затем дополнены [3]. Исследование было проведено среди ближайших родственников пациентов с СД1 в возрасте старше 8 лет, у которых выявлялось не менее двух специфических островковых аутоантител (GAD — декарбоксилаза глутаминовой кислоты; IA-2 — островковый антиген 2; IAA — аутоантитела к инсулину; ICA — аутоантитела к островковым клеткам; ZnT8 — транспортер цинка 8), но имелись только начальные нарушения углеводного обмена при проведении перорального глюкозотолерантного теста — нарушенная

гликемия натощак (НГН) или нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ).

Из 112 потенциальных участников, прошедших скрининг на соответствие требованиям, 76 были рандомизированы — 44 в группу теплизумаба и 32 в группу плацебо. Большинство участников (72%) были моложе 18 лет. Медиана продолжительности наблюдения составила 745 дней (диапазон от 74 до 2683 дней). Длительность наблюдения составила более 3 лет у 57 участников (75%). К концу наблюдения СД1 был диагностирован у 42 участников (55%).

Однократное лечение 14-дневным курсом теплизумаба задерживало время до постановки диагноза СД1: СД1 был диагностирован у 19 (43%) из 44 участников, получавших теплизумаб, и 23 (72%) из 32 участников, получавших плацебо. Среднегодовой показатель заболеваемости СД1 составил 14,9% в год в группе теплизумаба и 35,9% в год в группе плацебо. Медиана времени до постановки диагноза составила 48,4 мес в группе теплизумаба и 24,4 мес в группе плацебо (отношение рисков (OR) 0,41; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,22–0,78; $P=0,006$). Наибольший эффект от лечения теплизумабом

был обнаружен в первый год наблюдения: СД1 был диагностирован только у 3 (7%) из 44 участников в группе теплизумаба, в отличие от 14 (44%) из 32 участников в группе плацебо (ОР 0,13; 95% ДИ 0,05–0,34).

В отношении параметров безопасности было показано, что, как и в ранее проведенных исследованиях, у участников исследования, получавших теплизумаб, отмечалась значительная лимфопения — общее снижение лимфоцитов составило 72,3% (межквартильный диапазон 82,1–68,4; $p < 0,001$), что, по мнению авторов, связано с временным выходом Т-клеток из периферической крови [4, 5]. Лимфопения разрешилась к 45-му дню у всех участников, кроме одного; у этого участника количество лимфоцитов вернулось к нормальному диапазону на 105-й день. У 16 (36%) участников, получавших теплизумаб, возникла спонтанно разрешающаяся сыпь. Частота инфекций была одинаковой в двух группах лечения.

Лечение теплизумабом также было связано с реактивацией вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ). На момент включения в исследование 30 (39%) участников (16 в группе теплизумаба и 14 в группе плацебо) имели антитела против ВЭБ. Через 3–6 нед после начала лечения у 8 серопозитивных участников (все в группе теплизумаба) в крови имелись определяемые количества ДНК ВЭБ, которые перестали определяться в среднем на 77-й день. В начале исследования у 17 участников (10 в группе теплизумаба и 7 в группе плацебо) были обнаружены антитела против цитомегаловируса (ЦМВ). У одного участника в группе теплизумаба, который был ЦМВ-серопозитивным, на 20-й день был определяемый уровень ДНК ЦМВ, но к 42-му дню ДНК ЦМВ не определялась.

По мнению авторов, одним из механизмов, опосредовавших замедление аутоиммунных процессов, являлось изменение фенотипа $CD8^+$ Т-клеток [2]. По сравнению с контрольной группой у участников, получавших теплизумаб, чаще встречалась популяция Т-клеток памяти $KLRG1^+TIGIT^+EOMES^+CD8^+$ (в среднем 3,79% [95% ДИ 3,1–4,62] на 3-м месяце и 3,97% [95% ДИ 3,18–4,94] на 6-м месяце по сравнению с 2,67% [95% ДИ 2,1–3,39] на исходном уровне). Напротив, частота регуляторных $CD4^+$ Т-клеток или $KLRG1^+TIGIT^+CD8^+$ Т-клеток существенно не отличалась между двумя группами, что, по мнению авторов, свидетельствует о селективности эффекта теплизумаба. Фенотипически Т-клетки $KLRG1^+TIGIT^+EOMES^+CD8^+$ напоминают истощенные Т-клетки, экспрессируя высокие уровни фактора транскрипции EOMES, эффекторных молекул и множество ингибирующих рецепторов.

Селективность ответа на лечение теплизумабом определялась различными характеристиками участников. Так, наличие HLA-DR4 и отсутствие HLA-DR3 ассоциировались с более устойчивым ответом на теплизумаб (ОР 0,20 [95% ДИ 0,09–0,45] и ОР 0,18 [95% ДИ 0,07–0,45] соответственно). Ответ на теплизумаб, по сравнению с плацебо, был выше среди участников без аутоантител к ZnT8, чем среди участников с этими антителами (ОР 0,07; 95% ДИ 0,02–0,26). Наличие или отсутствие других аутоантител не ассоциировалось с клиническим ответом. Ответ на теплизумаб также был выше среди участников, у которых стимулированная секреция С-пептида в начале исследования была ниже медианы (1,75 нмоль/л), чем среди тех, чей уровень секреции был выше медианы (ОР 0,19; 95% ДИ 0,08–0,47).

ОЦЕНКА ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕГО РАЗВИТИЯ НАПРАВЛЕНИЯ

СД1 представляет собой аутоиммунное заболевание, характеризующееся опосредованной Т-клетками деструкцией бета-клеток, продуцирующих инсулин, в островках Лангерганса поджелудочной железы [6, 7]. Иммуноterapia могла бы стать первостепенным средством предотвращения прогрессирования СД1 до необратимого разрушения бета-клеток и дефицита инсулина, однако до недавнего времени все попытки иммунотерапевтических вмешательств не достигали существенных успехов, позволяя в лучшем случае уменьшить скорость разрушения бета-клеток, не останавливая иммунный процесс и не позволяя нормализовать гликемию. При этом наиболее значимые в отношении эффективности и безопасности результаты были связаны с использованием моноклональных антител [8–10] — терапией, зарекомендовавшей себя в лечении не только онкологических, но и аутоиммунных заболеваний.

Теплизумаб — препарат, относящийся к классу моноклональных антител. Механизмы действия теплизумаба включают слабую агонистическую активность в отношении передачи сигналов через комплекс Т-клеточный рецептор–CD3, связанный с развитием анергии, невосприимчивости и/или апоптоза, особенно аутореактивных активированных эффекторных Т-клеток. Кроме того, теплизумаб способствует высвобождению регуляторных цитокинов и увеличению количества регуляторных Т-клеток, что может привести к восстановлению иммунной толерантности.

Ранее иммуносупрессивная терапия применялась у пациентов с впервые выявленным СД1, как правило, в течение 12 нед после постановки диагноза, когда большая часть бета-клеток уже разрушена и потенциал восстановления нормальной регуляции гликемии практически исчерпан. Основной целью данных исследований было сохранение оставшейся секреции эндогенного инсулина, измеряемой с помощью С-пептида. С-пептид секретируется с инсулином в эквивалентных количествах и может использоваться в качестве маркера секреции эндогенного инсулина после начала инсулинотерапии. Было показано, что среди всех препаратов с приемлемым профилем безопасности пять групп иммунотерапевтических агентов поддерживают секрецию инсулина: теплизумаб и отеликсизумаб, ритуксимаб, абатацепт и низкие дозы антигемоцитарного глобулина и алефацепт [9]. И хотя снижение уровня С-пептида в конечном итоге происходит параллельно с контрольными группами, тем не менее, значимые различия в уровне С-пептида сохраняются даже спустя годы.

В то же время многолетние наблюдения групп риска в течение более 30 лет позволили описать прогрессирование аутоиммунного заболевания от первого появления аутоантител до критического нарушения функции бета-клеток и установления клинического диагноза, часто с кетоацидозом [1–5], на основании чего была предложена новая классификация СД1 по стадиям [11]. Постоянное и прогрессирующее снижение функции бета-клеток, вероятно, начинается с появления двух и более островковых аутоантител, за годы до постановки клинического

диагноза, при этом толерантность к глюкозе сохраняется нормальной — это первая стадия СД1. Вторая стадия СД1 характеризуется возникновением гипергликемии в виде НГН и/или НТГ. На третьей, клинической, стадии СД1 углеводные нарушения усугубляются, и к ним присоединяются клинические проявления гипергликемии, что диктует необходимость назначения инсулинотерапии.

На сегодняшний день становится очевидным, что иммунотерапевтические вмешательства на более ранних стадиях СД1 могут предоставлять больше возможностей, что связано не только с лучшим функциональным состоянием бета-клеток. Доклинические исследования показали, что для действия анти-CD3-моноклональных антител необходим активный аутоиммунный процесс [12], что также подтверждается лучшим ответом на теплизумаб среди участников исследования со стимулированной секрецией С-пептида ниже медианы и наибольшим эффектом иммунотерапевтических вмешательств сразу после проведенного курса лечения [9].

Причины и способы преодоления селективности ответа на лечение теплизумабом остаются не вполне очевидными. По мнению авторов публикации [2], модулировать ответ на теплизумаб может HLA-комплекс за счет своего влияния на репертуар Т-клеток, возможно, изменяя статус активации Т-клеток и восприимчивость к эффектам препарата. Вероятно, аутоантитела к ZnT8 могут идентифицировать людей с фульминантным иммунным ответом или другими особенностями, которые делают их Т-клетки менее восприимчивыми к теплизумабу. Эффективность теплизумаба также может ограничиваться формированием антител к препарату. Так, в ранее проведенных исследованиях антитела к теплизумабу были обнаружены примерно у 20–55% участников, получавших лечение. Учитывая, что наибольшая эффективность наблюдалась в первый год после лечения теплизумабом, можно предположить, что дополнительные курсы лечения или комбинированная терапия могут улучшить или продлить результат. Прецеденты комбинированной иммунотерапии имеются при других иммуноопосредованных заболеваниях, например, при ревматоидном артрите или болезни Крона [13, 14]. Данные по использованию других моноклональных антител указывают на то, что участники с высокой сигнатурой бета-клеток хуже реагируют на лечение абатацептом (монокло-

нальные антитела к CTLA4, препятствующие активации Т-клеток) и, наоборот, участники с высокой активностью Т-клеток с меньшей вероятностью реагируют на терапию ритуксимабом (анти-CD20 моноклональные антитела). В связи с этим запланированы новые исследования, предусматривающие последовательное лечение двумя классами иммуносупрессивных моноклональных антител.

Одним из основных ограничений проведенного исследования является относительно небольшое количество участников. Кроме того, сами участники были родственниками пациентов с СД1, и неизвестно, будут ли эти результаты в целом применимы к лицам из общей популяции, не имеющим факторов риска СД1. Ожидаемая стоимость одного курса лечения теплизумабом, составляющая порядка 200 000 долларов США [15], может создать препятствия для широкого применения, с учетом ограниченного эффекта в отношении развития СД1.

Вместе с тем продемонстрированная в период до постановки диагноза эффективность иммунотерапевтического вмешательства с использованием препарата теплизумаб должна поддержать разработку программ активного скрининга для выявления лиц с высоким риском возникновения и быстрого прогрессирования заболевания. Замедление аутоиммунных процессов и задержка прогрессирования СД1 имеют большое клиническое значение, особенно для детей, у которых диагноз связан с неблагоприятными исходами, а также с учетом бремени ежедневного контроля СД1.

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. Лаптев Д.Н. — концепция и дизайн публикации, написание и редактирование текста; Дедов И.И. — концепция и дизайн публикации, написание и редактирование текста.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. FDA Approves First Drug That Can Delay Onset of Type 1 Diabetes. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-can-delay-onset-type-1-diabetes> Accessed November 18, 2022.
2. Herold KC, Bundy BN, Long SA, et al. An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381(7):603-613. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1902226>
3. Sims EK, Bundy BN, Stier K, et al. Teplizumab improves and stabilizes beta cell function in antibody-positive high-risk individuals. *Sci Transl Med*. 2021;13(583):eabc8980. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abc8980>
4. Waldron-Lynch F, Henegariu O, Deng S, et al. Teplizumab Induces Human Gut-Tropic Regulatory Cells in Humanized Mice and Patients. *Sci Transl Med*. 2012;4(118). doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003401>
5. Esplugues E, Huber S, Gagliani N, et al. Control of TH17 cells occurs in the small intestine. *Nature*. 2011;475(7357):514-518. doi: <https://doi.org/10.1038/nature10228>
6. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет типа 1: реалии и перспективы. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016. 504 с. [Dedov II, Shestakova MV. Type 1 diabetes mellitus: realities and prospects. Moscow: OOO Publishing House Medical Information Agency, 2016. 504 p. (In Russ.).]
7. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet Lond Engl*. 2014;383(9911):69-82. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60591-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60591-7)
8. Herold KC, Gitelman SE, Ehlers MR, et al. Teplizumab (anti-CD3 mAb) treatment preserves C-peptide responses in patients with new-onset type 1 diabetes in a randomized controlled trial: metabolic and immunologic features at baseline identify a subgroup of responders. *Diabetes*. 2013;62(11):3766-3774. doi: <https://doi.org/10.2337/db13-0345>
9. Lord S, Greenbaum CJ. Insulin is necessary but not sufficient: changing the therapeutic paradigm in type 1 diabetes. *F1000Research*. 2020;9:827. doi: <https://doi.org/10.12688/f1000research.21801.1>

10. Hagopian W, Ferry RJ, Sherry N, et al. Teplizumab preserves C-peptide in recent-onset type 1 diabetes: two-year results from the randomized, placebo-controlled Protégé trial. *Diabetes*. 2013;62(11):3901-3908. doi: <https://doi.org/10.2337/db13-0236>
11. 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>
12. Chatenoud L, Primo J, Bach JF. CD3 antibody-induced dominant self tolerance in overtly diabetic NOD mice. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1997;158(6):2947-2954.
13. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010;362(15):1383-1395. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904492>
14. Emery P, Breedveld FC, Hall S, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet Lond Engl*. 2008;372(9636):375-382. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61000-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61000-4)
15. Tucker ME. With Type 1 Diabetes Delay Possible, Focus Now on Screening. Available at: www.medscape.com. Published November 30, 2022. Accessed November 30, 2022.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Лаптев Дмитрий Никитич**, д.м.н. [**Dmitry N. Laptev**, MD, PhD]; адрес: 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11, Dm. Ul'yanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4316-8546>; Researcher ID: O-1826-2013; Scopus Author ID: 24341083800; eLibrary SPIN: 2419-4019; e-mail: laptevdn@ya.ru

Дедов Иван Иванович, профессор, д.м.н., академик РАН [Ivan I. Dedov, MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences]; 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:

Лаптев Д.Н., Дедов И.И. На пути к профилактике сахарного диабета 1 типа: зарегистрирован первый в истории препарат, замедляющий развитие аутоиммунного процесса // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №6. — С. 576-579. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12988>

TO CITE THIS ARTICLE:

Laptev DN, Dedov II. Towards prevention of type 1 diabetes: FDA approved first drug with potential to delay clinical stage of disease. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(6):576-579. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12988>

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.

